



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS

IMPACTO DO ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO
NA ADESÃO AO TRATAMENTO E NO CONTROLE
METABÓLICO E INFLAMATÓRIO DE PACIENTES COM
DIABETES MELLITUS TIPO II

MAYARA PAES SANTOS

VITÓRIA, ES

2018



Mayara Paes Santos

**IMPACTO DO ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO
NA ADESÃO AO TRATAMENTO E NO CONTROLE
METABÓLICO E INFLAMATÓRIO DE PACIENTES COM
DIABETES MELLITUS TIPO II**

Dissertação apresentada à
Universidade de Federal do Espírito
Santo, como requisito parcial para a
obtenção do título de Mestre em
Ciências Farmacêuticas, do Programa
de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas

Orientador: Prof^ª. Daniela Amorim Melgaço Guimarães do Bem

Co-orientador: Prof^ª. Rita de Cássia Ribeiro Gonçalves

VITÓRIA, ES

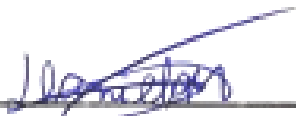
2018

Mayara Paes Santos

**IMPACTO DO ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÉUTICO
NA ADESÃO AO TRATAMENTO E NO CONTROLE
METABÓLICO E INFLAMATÓRIO DE PACIENTES COM
DIABETES MELLITUS TIPO II**

Trabalho de Dissertação de Mestrado aprovado em 22/08/2018 para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, área de concentração Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Espírito Santo

BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. André de Oliveira Baldoni / UFSJ



Prof. Dr. Lorena Rocha Ayres / UFES



Prof. Dr. Daniela Amorim Melgaço G. do Bem (orientadora) / UFES

Vitória/ES

2018

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do
Espírito Santo, ES, Brasil)

S237i Santos, Mayara Paes, 1991 -
Impacto do acompanhamento farmacoterapêutico na
adesão ao tratamento e no controle metabólico e inflamatório de
pacientes com Diabetes Mellitus Tipo II / Mayara Paes Santos - 2018.
182 f. : il.

Orientador: Daniela Amorim Melgaço Guimarães do Bem.
Coorientador: Rita de Cássia Ribeiro Gonçalves.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade
Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Diabetes Mellitus Tipo 2. 2. Cooperação e Adesão ao Tratamento.
3. Inflamação. I. do Bem, Daniela Amorim Melgaço Guimarães. II.
Gonçalves, Rita de Cássia Ribeiro. III. Universidade Federal do Espírito
Santo. Centro de Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

“Nunca, jamais desanimeis, embora venham ventos contrários”.
(Santa Paulina)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a “DEUS” por ter me dado força e coragem nessa jornada.

Ao meu “MARIDO” Diego Nunes Bertolani, por sempre estar ao meu lado nos momentos de alegrias e dificuldades, e principalmente, pelas palavras de incentivo e pela compreensão da minha ausência, devido essa nova etapa e a sua colaboração no trabalho.

Aos meus “PAIS”, que souberam transmitir os seus valores me ensinando o caminho do bem e me incentivando sempre ir além das expectativas.

Aos meus “IRMÃOS” Cleser e Milton, que sempre estiveram ao meu lado em todas as ocasiões, que me ajudaram no que foi necessário para a realização desse trabalho.

Aos meus “PARENTES” e “AMIGOS” que direta ou indiretamente contribuíram para que tudo isso se tornasse real. Em especial as minhas amigas Priscila e Suellen, que me apoiaram desde o início dizendo que no final tudo daria certo.

Aos meus “MESTRES” que souberam transmitir os seus conhecimentos científicos na construção dos saberes necessários para a realização da pesquisa.

A minha “ORIENTADORA” Daniela Amorim Melgaço Guimarães do Bem pela paciência, espírito solidário e competência que me propiciaram durante esta caminhada, com seus valores humanos e conhecimentos científicos, na idealização e realização do meu trabalho.

A minha “CO-ORIENTADORA” Rita de Cássia Ribeiro Gonçalves pela contribuição em todas as etapas da execução do projeto, contribuindo para o meu crescimento científico.

A “TODOS” os funcionários das Unidades Básicas de Saúde envolvidos no projeto, principalmente as farmacêuticas Vívian Viana e Nadmy Arrivabene, as técnicas que realizaram as coletas de sangue e a todas as agentes de saúde. A colaboração de vocês foi essencial para a execução do projeto, o meu eterno agradecimento e respeito.

Aos “PROFESSORES” João Alexandre Panconto e Lorena Rocha Ayres pela orientação e ensinamentos na área da minha pesquisa, saibam que vocês foram essenciais para a realização desse trabalho.

Às minhas “Ics” do laboratório de Bioquímica Clínica e Biologia Molecular, Amanda, Débora e Nayara por me auxiliarem nos experimentos e pelo apoio emocional no dia a dia.

A “TODOS” que contribuíram de alguma forma e não foi citado aqui, agradeço imensamente.

Por fim, agradeço à fundação financiadora FAPES pelo financiamento do projeto.

RESUMO

O presente estudo visou avaliar o impacto do acompanhamento farmacoterapêutico na adesão ao tratamento e em parâmetros metabólicos e inflamatórios de pacientes com DM2. Trata-se de um estudo prospectivo de intervenção, onde foram selecionados 60 pacientes diagnosticados com DM2, vinculados às equipes de Unidade de Saúde da Família (USF) do território de Maruípe do município de Vitória-ES. Os pacientes receberam acompanhamento farmacoterapêutico com orientações de forma individual a cada 2 meses, durante um período de 6 meses. Para o acompanhamento farmacoterapêutico, foi utilizada uma adaptação da metodologia SOAP (Subjetivo, Objetivo, Avaliação e Plano), e para a adesão e conhecimento do tratamento foram utilizados os testes *Morisky-Green* (TMG) e *MedTake* (MTT). Os parâmetros clínicos e antropométricos foram medidos e/ou obtidos no momento da realização do acompanhamento farmacoterapêutico. Os parâmetros bioquímicos foram investigados pelos exames de glicemia de jejum, hemoglobina glicada, perfil lipídico, creatinina plasmática, gama-GT, ureia e ácido úrico. A avaliação da inflamação foi realizada por meio dos marcadores inflamatórios: fibrinogênio, proteína C reativa ultrasensível (PCRus), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Além disso, foi realizada a investigação dos polimorfismos nas regiões promotoras dos genes do fibrinogênio (-148 C/T), da IL-6 (-174 G/C) e do TNF- α (-308G/A e -238G/A). Neste estudo, foi encontrado um aumento significativo ($p < 0,0001$) na adesão e no conhecimento ao tratamento após o acompanhamento farmacoterapêutico. Sobre o tratamento farmacológico, os pacientes obtiveram uma melhora ($p < 0,05$) em relação ao MTT para metformina, insulina e gliclazida, às perguntas do TMG e na adesão aos tipos de tratamentos para o DM2, evidenciando uma melhora na adesão e no conhecimento ao tratamento. Além disso, não foram observadas mudanças significativas no controle metabólico, pressão arterial sistólica e diastólica, índice de massa corporal, peso, circunferência abdominal e glicemia capilar. Entretanto, houve aumento significativo para as variáveis HDL-c e relação cintura/quadril (RCQ). Em relação aos marcadores inflamatórios, apenas o fibrinogênio reduziu significativamente ($p = 0,0224$). A PCRus, a IL-6 e o TNF- α não sofreram mudanças significativas ($p > 0,05$). Os resultados da investigação dos polimorfismos não mostraram influência dos genótipos nos níveis plasmáticos de fibrinogênio, IL-6 e TNF- α ($p > 0,05$). Portanto, o acompanhamento

farmacoterapêutico foi relevante por contribuir na melhora da adesão ao tratamento, do conhecimento sobre os medicamentos e dos níveis de HDL-c e fibrinogênio em pacientes com DM2.

Palavras chaves: Diabetes *mellitus* tipo 2, acompanhamento farmacoterapêutico, adesão ao tratamento, marcadores inflamatórios.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the impact of pharmacotherapeutic follow-up on adherence to treatment and on metabolic and inflammatory parameters in patients with T2DM. This was a prospective interventional study, in which 60 patients diagnosed with T2DM were selected from Family Health Units in the Maruípe territory of the city Vitória-ES. Patients received pharmacotherapeutic follow-up with individual guidelines every 2 months for a period of 6 months. For the pharmacotherapeutic follow-up, an adaptation of the SOAP methodology (Subjective, Objective, Evaluation and Plan) was used, and the Morisky-Green (TMG) and MedTake (MTT) tests were used to evaluate adherence and knowledge of the treatment. Clinical and anthropometric parameters were measured during pharmacotherapeutic follow-up. Biochemical parameters were investigated through tests of fasting glycemia, glycated hemoglobin, lipid profile, creatinine, gamma-GT, urea and uric acid. The inflammation evaluation was performed through the inflammatory markers: fibrinogen, C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor alpha (TNF- α). In addition, polymorphisms were investigated in the promoter regions of the fibrinogen (-148 C/T), IL-6 (-174 G / C) and TNF- α (-308 G/A and -238 G/A) genes. In this study, a significant increase ($p < 0.0001$) in adherence and knowledge to the treatment after pharmacotherapeutic follow-up was found. Regarding the pharmacological treatment, patients improved ($p < 0.05$) MTT for metformin, insulin and gliclazide, in TMG questions and in adherence to the types of treatments for T2DM, evidencing an improvement in adherence and knowledge to the treatment. In addition, no significant changes in metabolic control, systolic and diastolic blood pressure, body mass index, weight, waist circumference, and capillary glycemia were observed. However, there was a significant increase for HDL-c levels and waist-to-hip ratio (WHR). Regarding inflammatory markers, only fibrinogen significantly reduced ($p = 0.0224$). CRP, IL-6 and TNF- α did not suffer significant changes ($p > 0.05$). Polymorphism genes (SNPs) were not shown to be influential in plasma levels of fibrinogen, IL-6 and TNF- α ($p > 0.05$). Therefore, pharmacotherapeutic follow-up was relevant because it contributed to the improvement of adherence to treatment, knowledge about medications and levels of HDL-c and fibrinogen in patients with T2DM.

Keywords: DM mellitus type 2, pharmacotherapeutic follow-up, adherence to treatment, inflammatory markers.

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

- Figura 1.** Prevalência (%) de adultos (≥ 18 anos) que referiram diagnóstico médico de DM de acordo com as grandes regiões nacionais e Unidades da Federação. Pesquisa Nacional de Saúde. Brasil, 2013 (ISER et al., 2015).....29
- Figura 2.** Esquema de consultas farmacêuticas durante o período de 6 meses.....59
- Figura 3.** Representação do acompanhamento farmacoterapêutico e da entrada e saída dos participantes até o final do estudo.....75
- Figura 4.** Gel de poliacrilamida para detecção do polimorfismo (-148 C/T) na região promotora do gene do fibrinogênio, através da técnica de PCR-RFLP.....101
- Figura 5.** Gel de poliacrilamida para detecção do polimorfismo (-174 G/C) na região promotora do gene da interleucina-6, através da técnica de PCR-RFLP.....103
- Figura 6.** Gel de poliacrilamida para detecção do polimorfismo (-308 G/A) na região promotora do gene do TNF- α , através da técnica de PCR alelo específica.....106
- Figura 7.** Gel de poliacrilamida para detecção do polimorfismo (-238 G/A) na região promotora do gene do TNF- α , através da técnica de PCR alelo específica.....106
- Gráfico 1.** Gráfico de barras correspondente aos escores de cada parâmetro do teste *MedTake* como dose, indicação, escala de tomada e interação com alimento, dos pacientes antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico.....86
- Gráfico 2.** Gráfico de barras correspondente aos escores do *MedTake* obtidos para os medicamentos metformina, insulina, gliclazida e glimepirida dos pacientes antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico.....87
- Gráfico 3.** Gráfico de barras empilhadas correspondente ao número de pacientes que utilizam diferentes terapias para o tratamento do DM2 em relação a adesão ao tratamento antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico.....88

Gráfico 4. Gráfico de barras correspondentes à mudança na HbA1c em relação ao perfil de adesão e conhecimento do tratamento farmacológico do paciente antes e depois do acompanhamento.....91

Gráfico 5. Gráfico de barras correspondente às dosagens dos marcadores inflamatórios antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico.....100

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Oligonucleotídeos sintéticos utilizados na PCR para detecção dos polimorfismos nas regiões promotoras dos genes do fibrinogênio e interleucina-6.....	65
Quadro 2. Concentrações de reagentes utilizados na PCR para detecção dos polimorfismos nas regiões promotoras do gene do fibrinogênio (-148 C/T) e da interleucina-6 (-174 G/C).....	66
Quadro 3. Programa de PCR no termociclador para detecção dos polimorfismos nas regiões promotoras do gene do fibrinogênio (-148 C/T) e da interleucina-6 (-174 G/C).....	67
Quadro 4. Protocolo de digestão para detecção dos polimorfismos nas regiões promotoras do gene do fibrinogênio (-148 C/T) e da interleucina-6 (-174 G/C).....	67
Quadro 5. Bandas para genotipagem dos polimorfismos nas regiões promotoras do gene do fibrinogênio (-148 C/T) e da interleucina-6 (-174 G/C).....	68
Quadro 6. Iniciadores utilizados na PCR para detecção dos polimorfismos na região promotora do gene do TNF- α	69
Quadro 7. Concentrações de reagentes utilizados na PCR para detecção do polimorfismo (-308 G/A e -238 G/A) na região promotora do gene do TNF- α	70
Quadro 8. Programa de PCR utilizado no termociclador com perfil dos ciclos para detecção dos polimorfismos (-308 G/A e -238 G/A) na região promotora do gene do TNF- α	70

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Características sociodemográficas dos participantes com DM2 no início do estudo, classificados em relação ao controle da hemoglobina glicada. Vitória-ES, Brasil, 2016.....78
- Tabela 2.** Características clínicas dos participantes com DM2 no início do estudo, classificados em relação ao controle da hemoglobina glicada. Vitória-ES, Brasil, 2016.....79
- Tabela 3.** Distribuição dos pacientes com DM2 segundo o perfil medicamentoso utilizado e classificados em relação ao controle da hemoglobina glicada. Vitória-ES, Brasil, 2016.....81
- Tabela 4.** Avaliação da adesão ao tratamento de pacientes com DM2 submetidos ao acompanhamento farmacoterapêutico durante 6 meses.....84
- Tabela 5.** Avaliação do conhecimento ao tratamento através do teste MedTake de pacientes com DM2 submetidos ao acompanhamento farmacoterapêutico durante 6 meses.....85
- Tabela 6.** Avaliação da adesão pelo teste *Morisky-Green* em relação ao tipo de tratamento para o DM2 dos participantes submetidos ao acompanhamento farmacoterapêutico durante 6 meses.....89
- Tabela 7.** Avaliação da mudança na dosagem de hemoglobina glicada em relação ao perfil de adesão e conhecimento sobre a terapia medicamentosa dos pacientes com DM2 submetidos ao acompanhamento farmacoterapêutico durante 6 meses.....91
- Tabela 8.** Características clínicas dos pacientes com DM2 antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico.....93
- Tabela 9.** Parâmetros bioquímicos dos participantes com DM2, antes e após 6 meses de acompanhamento, expressos como média (desvio padrão).....95
- Tabela 10.** Parâmetros bioquímicos dos participantes com DM2, antes e após 6 meses de acompanhamento, categorizados por seus valores de referência e valor *p*.....96

Tabela 11. Dosagem dos marcadores inflamatórios dos participantes com DM2, antes e após 6 meses de acompanhamento, expressos como média (desvio padrão).....	98
Tabela 12. Correlação de Spearman dos marcadores inflamatórios e hemoglobina glicada com fibrinogênio e PCRus, antes e após 6 meses de acompanhamento.....	99
Tabela 13. Correlação de Spearman dos marcadores inflamatórios e hemoglobina glicada com as citocinas IL-6 e TNF- α , antes e após 6 meses de acompanhamento.....	99
Tabela 14. Níveis plasmáticos de fibrinogênio dos indivíduos nos grupos antes e depois do acompanhamento de acordo com o polimorfismo -148 C/T do gene do fibrinogênio e valores de p.....	102
Tabela 15. Níveis plasmáticos de IL-6 dos indivíduos nos grupos antes e depois do acompanhamento de acordo com o polimorfismo -174 G/C do gene da interleucina-6 e valores de p.....	104
Tabela 16. Níveis plasmáticos de IL-6 dos indivíduos com IMC \geq 28 Kg/m ² de acordo com o polimorfismo -174 G/C do gene da interleucina-6 e valores de p.....	105
Tabela 17. Níveis plasmáticos de TNF- α dos indivíduos nos grupos antes e depois do acompanhamento de acordo com o polimorfismo -308 G/A do gene do TNF- α e valores de p.....	108
Tabela 18. Níveis plasmáticos de TNF- α dos indivíduos nos grupos antes e depois do acompanhamento de acordo com o polimorfismo -238 G/A do gene do TNF- α e valores de p.....	108

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABESO- Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica

ABTS- 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonic acid)

ADA - *American DM Association*

AAS- Ácido Acetilsalicílico

CA- Circunferência abdominal

CEP- comitê de ética em pesquisa

CT- colesterol total

DAC- doença arterial coronariana

DCCT- *The DM Control and Complications Trial Research Group*

DCV- doença cardiovascular

D-Di- dímero-D

DM – DM mellitus

DM1 - DM mellitus tipo 1

DM2 – DM mellitus tipo 2

DNA - ácido desoxirribonucleico

DP- desvio padrão

DPP-4- dipeptil peptidase-4

ECA- enzima conversora da angiotensina

EDTA- ácido etilenodiaminotetracético

Gama-GT- gama glutamil transpeptidase

GJ- glicemia de jejum

GC- glicemia capilar

GLP-1- glucagon like peptídeo-1

GLUT4- transportador de glicose 4

HAS- hipertensão arterial sistêmica

HbA1c- hemoglobina glicada

HDL- lipoproteína de alta densidade

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDF - *International DM Federation*

IL – interleucina

IL-1 β – interleucina 1beta

IL-6 – interleucina-6

IL-8- interleucina-8

IRS-1- substrato do receptor de insulina 1

IMC- índice de massa corporal

LDL- lipoproteína de baixa densidade

MCP-1- proteína quimiotática de monócitos-1

MTT- teste *MedTake*

NaCl- cloreto de sódio

OMS- Organização Mundial da Saúde

OPAS- Organização Pan-Americana de Saúde

PAD- pressão arterial diastólica

PAI-1- inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1

PAS- pressão arterial sistólica

PCR- reação em cadeia da polimerase

PCR-RFLP- reação em cadeia da polimerase com análise de fragmentos de restrição

PCRus – proteína C reativa ultrasensível

PRM- problemas relacionados aos medicamentos

r- coeficiente de correlação

RCG- relação cintura/quadril

RI – resistência a insulina

SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia

SBD – Sociedade Brasileira de DM

SDS- dodecil sulfato de sódio

SGLT2- cotransportador de sodio-glicose-2

SNP- polimorfismo de nucleotídeo único

SOAP- dados subjetivos, objetivos, avaliação e plano

TA- temperatura ambiente

TCLE- termo de consentimento livre esclarecido

TGD- triglicerídeos

TGO- transaminase glutâmico oxalacética

TGP- transaminase glutâmica pirúvica

T0- tempo inicial da pesquisa

T6- tempo 6 meses

t-PA- plasminogênio tipo tecidual

TMG- teste Morisky-Green

TMG-1- pergunta 1 do teste Morisky-Green

TMG-2- pergunta 2 do teste Morisky-Green

TMG-3- pergunta 3 do teste Morisky-Green

TMG-4- pergunta 4 do teste Morisky-Green

TNF α – fator de necrose tumoral alfa

UFES- Universidade Federal do Espírito Santo

UK- *United Kingdom*

UKPDS- *United Kingdom Prospective DM Study*

u-PA- plasminogênio tipo uroquinase

USF- Unidade de Saúde da Família

VLDL- lipoproteína de muito baixa densidade

WHO – Organização Mundial de Saúde (World Health Organization)

χ^2 - qui-quadrado

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	24
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	27
2.1 EPIDEMIOLOGIA DO DM MELLITUS (DM).....	28
2.2 DM MELLITUS TIPO 2 (DM2).....	30
2.3 FISIOPATOLOGIA DO DM MELLITUS TIPO 2.....	32
2.4 INFLAMAÇÃO E DM MELLITUS TIPO 2.....	36
2.5 TRATAMENTO DO DM MELLITUS TIPO 2.....	40
2.6 ADESÃO AO TRATAMENTO.....	43
2.7 ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO.....	47
3 OBJETIVOS.....	54
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	56
4.1 TIPO DE ESTUDO E DEFINIÇÃO.....	57
4.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	57
4.3 ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO.....	58
4.4 AVALIAÇÃO DA ADESÃO E DO CONHECIMENTO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO.....	59
4.5 AMOSTRA BIOLÓGICA.....	61
4.6 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS SOCIODEMOGRÁFICOS ANTROPOMÉTRICOS E CLÍNICOS.....	61
4.7 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS.....	62
4.8 AVALIAÇÃO DOS BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS.....	62
4.9 AVALIAÇÃO DOS FATORES GENÉTICOS.....	63
4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	71
5 RESULTADOS.....	73
5.1 CARACTERÍSTICAS SÓCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS.....	74
5.2 ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO.....	83
5.3 PERFIL BIOQUÍMICO.....	93
5.4 DOSAGENS MARCADORES INFLAMATÓRIOS.....	96
5.4 PERFIL GENÉTICO E NÍVEIS DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS.....	100
6 DISCUSSÃO.....	109
7 CONCLUSÃO.....	143

8 REFERÊNCIAS	145
ANEXO A – Aprovação CEP	169
ANEXO B – TCLE	171
ANEXO C – Ficha Acompanhamento Farmacoterapêutico.....	175

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o número de pessoas com diagnóstico de Diabetes *Mellitus* (DM) cresceu e continua crescendo rapidamente ao redor do mundo (IDF, 2017; WHO, 2016). Atualmente, estima-se que a população de pacientes com DM seja da ordem de 425 milhões e que alcance 629 milhões em 2045, aumentando a prevalência de 8,8% para 9,9% no mundo (IDF, 2017).

Assim, pelo impacto social e econômico que tem ocasionado, tanto em termos de produtividade quanto de custos, o DM vem sendo reconhecido, em vários países, como uma das maiores emergências mundiais de saúde do século XXI. Todos os anos, mais e mais pessoas vivem com essa condição, o que pode resultar em complicações que mudam a vida. Com essa epidemia crescente, cada vez mais torna-se necessário analisar a importância do impacto da mortalidade e dos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida dos paciente com DM (ORTIZ; ZANETTI, 2001; FRANCO, 1988; BRASIL, 1990; IDF, 2017)

Dentre os pacientes com DM, o Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) é a forma presente em 90% a 95% dos casos e caracteriza-se pela ação deficiente da insulina, dessa forma a hiperglicemia manifestada pelo paciente é decorrente de ambos os defeitos, ação e secreção de insulina (IDF, 2017 WHO, 2016).

De acordo com O'Donovan e colaboradores (2011), a intervenção farmacêutica em pacientes com DM2 obteve sucesso em reduzir mortalidade, morbidade e custo de tratamento. Assim, o acompanhamento farmacoterapêutico para os pacientes com DM vem ao encontro com a importância de obter o benefício máximo do tratamento e evitar possíveis complicações severas (ALHABIB; ALDRAIMLY; ALFARHAN, 2014; GREGORI et al., 2013).

O tratamento do DM visa à manutenção do controle metabólico e compreende, basicamente, a terapia medicamentosa e não medicamentosa (BRASIL, 2001). O tratamento da hipertensão, redução dos níveis de colesterol total e triglicérides, bem como o controle dos níveis de glicemia são medidas básicas para redução das complicações da doença (WHO, 2011).

Sabe-se que 15 a 30% dos pacientes com DM2 apresentam adesão ao tratamento subótimo e

essa não adesão ao tratamento farmacoterapêutico está associada a níveis mais elevados de hemoglobina glicada (HbA1c), maior pressão arterial diastólica (PAD) e sistólica (PAS) e níveis mais elevados de colesterol. Assim, o baixo grau de adesão pode afetar negativamente a evolução clínica do paciente e a sua qualidade de vida, constituindo-se em problema relevante, que pode trazer conseqüências pessoais, sociais e econômicas (ADHIEN et al., 2013; DEWULF et al., 2007; KANE et al., 2001).

Em decorrência disso, a necessidade de trabalhar o uso racional de medicamentos e de melhorar a adesão ao tratamento proposto para os pacientes com DM, tem se tornado uma realidade cada vez mais crescente, principalmente quando se depara com erros de administração, automedicação, equívocos de prescrição e eventos adversos, o que dificulta o alcance do objetivo principal, a normoglicemia (ROZENFELD et al., 2008). Assim, o cuidado farmacêutico é uma prática voltada para o paciente que consiste na provisão responsável de terapia medicamentosa para alcançar resultados satisfatórios e para melhorar a sua qualidade de vida (HEPLER; STRAND, 1990; MOURÃO et al., 2013).

Apesar dos avanços nas estratégias terapêuticas, os pacientes com DM2 são afetados, em média, duas a quatro vezes mais por complicações microvasculares, como nefropatia e retinopatia, e macrovasculares como as doenças cardiovasculares (doença arterial coronariana, doença vascular periférica e doença cerebrovascular) quando comparados a população sem DM. Essas complicações estão implicadas em 80% dos casos de morte prematura associada ao DM (D'SOUZA et al., 2009; GORAYA et al., 2002; HAFFNER et al., 1998). Dessa forma, torna-se importante o acompanhamento e monitoramento do portador de DM2, através de exames laboratoriais como a dosagem de HbA1c, glicemia de jejum (GJ), perfil lipídico (colesterol total e frações, triglicerídeos) e a relação microalbuminúria/creatinina urinária.

Os mecanismos fisiopatológicos do DM e outros distúrbios existentes no processo patológico da doença como, disfunção endotelial, viscosidade sangüínea e plasmática aumentadas, tendência à trombogênese e diminuição da fibrinólise e, aumento da permeabilidade da membrana basal estão relacionados com a presença de alterações morfológicas e funcionais na microvasculatura de pacientes com DM (HALFOUN et al., 2003).

Em adição a isso, os parâmetros como hiperglicemia, dislipidemia e hipertensão, presentes na síndrome metabólica e no DM, podem vir a culminar em lesão vascular, causando a disfunção

endotelial, a qual está associada intrinsecamente ao DM2 devido à resistência à insulina (RI) e ao estresse oxidativo (OUVINÃ et al., 2001; TRIGGLE; DING, 2010).

O dano endotelial por constituir etapa fundamental no desenvolvimento de lesões ateroscleróticas e nas alterações micro e macrovasculares do DM é objeto de estudo constante. O ponto inicial, no qual a hiperglicemia altera a função vascular, é no desbalanço entre a biodisponibilidade do óxido nítrico e o acúmulo de espécies reativas de oxigênio, levando a lesão tecidual (CREAGER et al., 2003).

Vários são os mecanismos subjacentes à secreção de insulina defeituosa e respostas no DM2 como glicotoxicidade, lipotoxicidade e estresse oxidativo. A contribuição relativa de cada um destes mecanismos ainda não está clara, porém, todos estes mecanismos são associados com respostas inflamatórias (DONATH, 2014).

Diante disso, e dado o caráter multifatorial do DM2, tem-se investido muito na prevenção primária visando reduzir a incidência de DM e na prevenção secundária para evitar o desenvolvimento das complicações imediatas e de longo prazo. Assim, o acompanhamento farmacoterapêutico pode tornar-se uma ferramenta importante devido o DM ser considerado uma doença altamente complexa causada pela interação entre fatores genéticos, metabólicos e ambientais que variam de indivíduo para indivíduo. Em consonância a isso, é necessário detalhar no que diz respeito ao grau de comprometimento do organismo, às comorbidades e às medidas terapêuticas adotadas, uma vez que estes parâmetros influenciam diretamente na progressão da doença e nos resultados dos marcadores laboratoriais avaliados. Dessa forma, os farmacêuticos podem ajudar a aperfeiçoar os resultados obtidos e prevenir problemas que podem ser gerados pela terapia medicamentosa (CONSENSO BRASILEIRO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA, 2002; PLANAS et al., 2005).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. EPIDEMIOLOGIA DO DIABETES MELLITUS (DM)

Nas últimas décadas, o número de pessoas com diagnóstico de DM cresceu e continua crescendo rapidamente ao redor do mundo. Esse aumento está associado principalmente com o crescimento populacional, o envelhecimento e com o aumento da prevalência do DM idade-específica (IDF, 2017; WHO, 2016).

Estudos mostraram que 1/3 desse aumento foi em virtude do crescimento populacional e do envelhecimento, 28% foi devido ao aumento da prevalência idade-específica e 32% correspondeu à interação de ambos os fatores. Além disso, existem outros fatores que influenciaram nessa elevação mundialmente, como: o desenvolvimento econômico, maior urbanização, dietas menos saudáveis e atividade física reduzida (IDF, 2017; WHO, 2016).

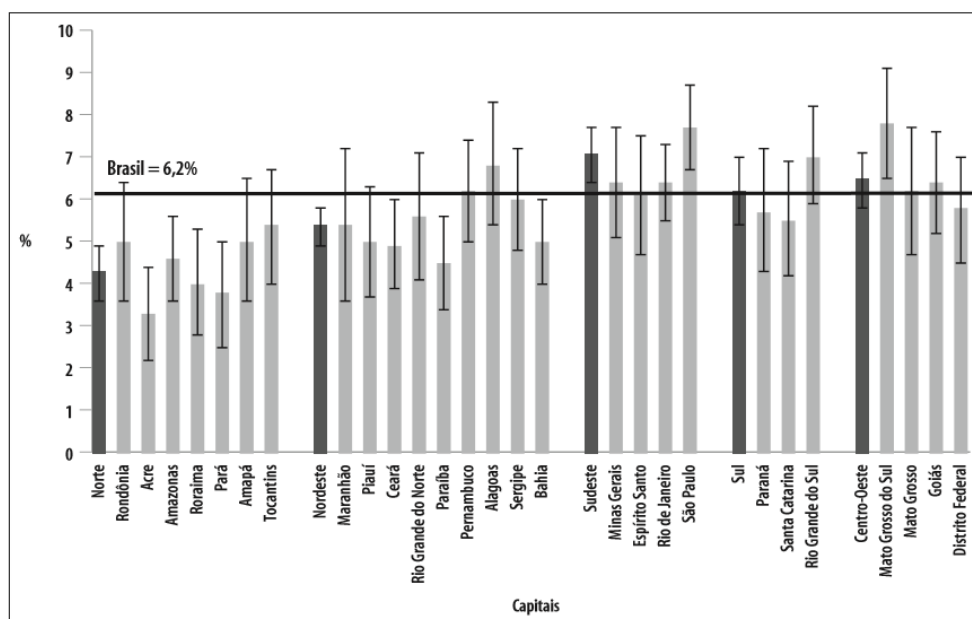
Vale ressaltar, que vários países ainda se encontram inconscientes em relação aos desdobramentos e ao impacto social e econômico que o DM traz consigo. Sendo essa, a principal barreira enfrentada na implementação de estratégias de prevenção do DM2 (IDF, 2017).

O *International Diabetes Federation* (IDF) estimou que em 2045 a população de pacientes com DM irá alcançar 629 milhões, aumentando a prevalência de 8,8% em 2017 para 9,9% no ano de 2045 (IDF, 2017). Vale ressaltar que, em 2014, existiam 11,9 milhões de pessoas, na faixa etária de 20 a 79 anos, com DM no Brasil, podendo alcançar 19,2 milhões em 2035 (ISER et al., 2015). Já a estimativa feita pelo IDF no ano de 2017, o Brasil ocupou no *rank* o 4º lugar com 12,5 milhões de pessoas com DM na faixa etária de 20-79 anos, podendo ocupar o 5º em 2045 com 20,3 milhões de pessoas com essa enfermidade (IDF, 2017).

No Brasil, a prevalência em geral estimada nas últimas três décadas teve uma variação de 2% a 13% de pessoas com DM. Assim, o contingente de DM na população brasileira era cerca de 2% na década de 1980, já na década de 1990 encontrou-se um predomínio mais elevado, oscilando entre 7% e 13% (PETERMANN et al., 2015).

Estudo realizado por Iser e colaboradores (2015) para estimar a prevalência de DM autorreferido no Brasil mostrou que a prevalência do DM aumentou com o avanço da idade, atingindo aproximadamente 20% da população na faixa etária de 65 anos ou mais, correspondendo a um contingente superior a 3,5 milhões de pessoas. Entre todas as regiões brasileiras, a maior prevalência de DM autorreferido foi visualizada na região Sudeste com 7,1% e a menor foi verificada na região Norte de 4,3%. Na figura 1 é possível visualizar a prevalência dos adultos que referiram diagnóstico médico de DM de acordo com as grandes regiões nacionais e Unidades da Federação, sendo as maiores prevalências encontradas no Rio Grande do Sul, São Paulo e Mato Grosso do Sul, alcançando 7,0% a 7,8%; e as menores foram observadas, no Acre, Pará e Roraima, com valores entre 3,3% e 4,0% (ISER et al., 2015).

Figura 1. Prevalência (%) de adultos (≥ 18 anos) que referiram diagnóstico médico de DM de acordo com as grandes regiões nacionais e Unidades da Federação. Pesquisa Nacional de Saúde. Brasil, 2013.



Fonte: (ISER et al., 2015).

Nota: as hastes indicam os valores dos intervalos de confiança de 95% (IC95%).

As doenças crônicas não-transmissíveis representaram cerca de 72% do total de mortes no Brasil em 2007. Em 2011, o DM foi responsável por 5,3% dos óbitos ocorridos, com taxa de

mortalidade de 33,7 óbitos a cada 100 mil habitantes (SCHMIDT et al., 2011; ISER et al., 2015; PETERMANN et al., 2015).

Em 2012, houve 1,5 milhões de mortes em todo o mundo causadas diretamente pelo DM, sendo considerado a 8ª causa de morte entre ambos os sexos e a 5ª principal causa de morte em mulheres (WHO, 2016). Em 2017 aproximadamente 4,0 milhões de pessoas com idade na faixa de 20 a 79 anos morreram em decorrência do DM, correspondendo 10,7% das mortes globais nessa faixa etária. Dessas mortes por DM, 46,1% foram de pessoas com idade abaixo de 60 anos, ou seja, da população economicamente ativa (IDF, 2017).

Apenas no Brasil existiam 14,3 milhões de pacientes diagnosticados com DM, que gastaram apenas com o tratamento US\$ 22 bilhões em 2015, as projeções de pacientes diagnosticados com DM e seus gastos para 2040 são de 23,3 milhões de pacientes gastando US\$ 29 bilhões. Esse aumento pode ser justificado pelo crescimento e envelhecimento populacional, urbanização e aumento na prevalência de obesidade e sedentarismo, além da maior sobrevivência dos pacientes com DM diagnosticada (IDF, 2017; SBD, 2017-2018).

Assim, pelo impacto social e econômico que tem ocasionado, tanto em termos de produtividade quanto de custos, o DM vem sendo reconhecido, em vários países, como uma das maiores emergências mundiais de saúde do século XXI. Todos os anos, mais e mais pessoas vivem com essa condição, o que pode resultar em complicações que mudam a vida. Com essa epidemia crescente, cada vez mais torna-se necessário analisar a importância do impacto da mortalidade e dos problemas de saúde que afetam a qualidade de vida dos pacientes com DM (ORTIZ; ZANETTI, 2001; FRANCO, 1988; BRASIL, 1990; IDF, 2017).

2.2. DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)

O DM é uma desordem metabólica de etiologia multifatorial, caracterizada por uma hiperglicemia crônica com alterações no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, provenientes de defeitos relacionados à ação da insulina, secreção de insulina ou ambos em resposta a diferentes graus de supernutrição, inatividade, obesidade e resistência à insulina

(WHO, 1999; NOLAN; DAMM; PRENTKI, 2011; SBD, 2017-2018).

O DM2 é o tipo mais comum de DM, correspondendo de 90 a 95% de todos os casos no mundo. Geralmente acomete adultos após os 35 anos, contudo tem sido visto cada vez mais em crianças, adolescentes e adultos jovens em decorrência aos altos índices de obesidade, inatividade física e má alimentação. Vale ressaltar que apresenta uma relação com o histórico familiar e hábitos de vida, como o sedentarismo e uma ingestão elevada de alimentos ricos em carboidrato (OBRELI-NETO, BALDONI, GUIDONI, 2013; ADA, 2016; IDF, 2017; WHO, 2016).

No DM2, o corpo é capaz de produzir insulina, mas se torna resistente levando a inefetividade da mesma. Mesmo que os pacientes com DM2 secretem grandes quantidades de insulina, a sua sensibilidade e a secreção se encontram desequilibradas e o aumento da concentração de insulina não é suficiente para atender às crescentes demandas impostas pela obesidade e pela RI (TUOMI et al., 2014; IDF, 2017). Essa RI é uma condição patológica caracterizada pela resposta biológica subnormal do organismo a concentrações normais de insulina, estando relacionada com a redução da captação de glicose em tecidos insulino-dependentes (KAHN, 1978; TAYLOR; ACCILI; IMAI, 1994). No início da doença, em resposta a esta resistência, ocorre hiperinsulinemia compensatória, continuando por meses ou anos. Com o avanço do DM2, por causa da disfunção e redução das células beta pancreáticas, a síntese e a secreção de insulina poderão ficar comprometidas (FERREIRA et al., 2011; SBD, 2017-2018). Logo, tanto a deficiência quanto a RI resultam em altos níveis de glicose no sangue e são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de DM2, hipertensão e dislipidemia (SBD, 2017-2018; KARALLIEDDE; GNUDI, 2016).

Além disso, a RI está associada com o aumento da síntese de triglicerídeos e LDL-colesterol, redução do HDL-colesterol e na manutenção ou agravamento da hipertensão arterial sistêmica. Dessa forma, é possível associar essa condição patológica a uma série de anormalidades metabólicas como hipertensão, dislipidemia, obesidade, hiperglicemia, hiperinsulinemia, disfunção endotelial, hipercoagulação, hipofibrinólise e inflamação (FESTA et al., 2000; TEMELKOVA-KURKTSCHIEV et al., 2003)

O risco de desenvolvimento do DM2 está relacionado com a interação de fatores genéticos e metabólicos. A origem étnica, o histórico familiar de DM e o DM gestacional prévio,

combinados com idade avançada, excesso de peso e obesidade, alimentação não saudável, inatividade física e tabagismo aumentam esse risco (WHO, 2016; ADA, 2016; IDF, 2017).

O excesso de gordura corporal é o fator de risco mais evidente para o DM2. Assim, o excesso de peso e a obesidade, juntamente com a inatividade física estão envolvidos com as principais causas da epidemia global de DM. Logo, intervenções intensivas para melhorar a dieta e a atividade física podem auxiliar na prevenção ou atrasar o aparecimento do DM2 em pessoas de alto risco (WHO, 2016).

Estudo realizado na China (2017) investigou a associação entre o histórico familiar de DM com o *status* de controle glicêmico de pacientes com DM2 e evidenciou que de 21,3% dos indivíduos que relataram histórico familiar de DM, 59,7% apresentaram maior risco de controle glicêmico do que aqueles sem histórico familiar (49,8%). Dessa forma, os autores concluíram que o histórico familiar de DM, especialmente um histórico materno, teve uma influência independente sobre o controle glicêmico de pacientes com DM2 (WU et al., 2017).

2.3. FISIOPATOLOGIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

A fisiopatologia do DM2 abrange uma série de órgãos e tecidos como, pâncreas, fígado, músculo esquelético, tecido adiposo, cérebro, trato gastrointestinal e rins (CORNELL, 2015). Esse processo gira em torno, principalmente, da resistência à ação da insulina no músculo, fígado e tecido adiposo e na progressão da insuficiência das células beta pancreáticas em secretar insulina (DEFRONZO, 2009; DOMINGUETI et al., 2016; GABBAY; CESARINI; DIB, 2003). Inicialmente, a elevação nos níveis de glicemia é compensada pelo aumento da secreção de insulina, mas, à medida que o processo persiste por períodos prolongados, associa-se um efeito glicotóxico, relacionado com o aumento da RI e diminuição da função da célula beta (CORNELL, 2015; GABBAY; CESARINI; DIB, 2003).

Sabe-se que a RI se caracteriza pela diminuição da habilidade da insulina em estimular a utilização da glicose pelo músculo e pelo tecido adiposo (GABBAY; CESARINI; DIB, 2003). No músculo e no tecido adiposo, o principal transportador responsável pela entrada de glicose na célula é o transportador de glicose 4 (GLUT4), o qual tem como função estimular a

insulina a captar glicose para os tecidos. Outro fator importante que faz com que ocorra uma maior captação de glicose para o tecido é o exercício físico, o qual juntamente com a insulina estimula a translocação do GLUT4 para a membrana das células musculares, resultando num maior aporte de glicose. Quando o paciente apresenta o quadro de DM2, o músculo esquelético produz uma RI devido a defeitos de sinalização e devido a um nível baixo de realização de atividade física. Isso leva a uma redução no aporte de glicose para a célula, o que contribui para o desenvolvimento da hiperglicemia (CORNELL, 2015).

Vale ressaltar que a insulina tem um papel importante no tecido adiposo que é mediar a supressão da lipólise nos adipócitos. Devido ao quadro de RI, essa ação se encontra prejudicada e faz com que ocorra uma oferta elevada de ácidos graxos livres, alterando assim ainda mais o transporte de glicose no músculo esquelético (GABBAY; CESARINI; DIB, 2003; SBD, 2017-2018). A RI no fígado leva ao aumento da produção hepática de glicose, comprometendo a gliconeogênese e a glicogenólise (CORNELL, 2015; GABBAY; CESARINI; DIB, 2003; DONNELLY; QU, 1998).

Portanto, no DM2 a perda de sensibilidade dos efeitos da insulina sobre o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos afeta principalmente o fígado, o músculo e o tecido adiposo. Uma redução na eliminação de glicose mediada por insulina leva a uma hipersecreção compensatória de insulina. Assim, as concentrações de jejum e pós-prandial de insulina no plasma aumentam nos estágios iniciais do DM2. Se a resposta pancreática é insuficiente ou defeituosa, a RI acelera a tolerância à glicose diminuída. Dessa forma, no DM2 a combinação de secreção de insulina prejudicada e RI no fígado, no músculo e no tecido adiposo, estabelecem a hiperglicemia (DONNELLY; QU, 1998). Essa hiperglicemia crônica é considerada o fator primário desencadeador das complicações do DM. Assim, as consequências do DM a longo prazo, decorrentes do não-controle glicêmico acarretam em alterações tanto fisiológicas quanto metabólicas, que levam a disfunção, dano ou falência de vários órgãos (BEM; KUNDE, 2006).

Em adição a isso, os indivíduos que apresentam síndrome metabólica, estado que geralmente antecede o DM2, possuem um quadro subclínico de inflamação crônica. Isso ocorre uma vez que as alterações no endotélio provocadas pela hiperglicemia promovem ativação do processo inflamatório, que, juntamente com hipertensão e dislipidemia, proporcionam a formação de

placas ateroscleróticas (GRANT et al., 2007; DARVALL et al., 2007; DANDONA et al., 2007; FESTA et al., 2000; SCHIMIDT et al., 1999).

Assim, mesmo que os parâmetros como hiperglicemia, dislipidemia e hipertensão, presentes na síndrome metabólica e no DM possam vir a culminar em lesão vascular, a disfunção endotelial está associada intrinsecamente ao DM2 devido à RI e ao estresse oxidativo (OUVINÃ et al., 2001; TRIGGLE; DING, 2010). Essa disfunção endotelial pode conduzir a um estado ativado, caracterizado em parte, pela adesão e agregação plaquetária e aumento da coagulabilidade (OUVINA *et al.*, 2001).

Dessa forma, o endotélio vascular desempenha um papel regulador fundamental na manutenção da homeostase vascular. Além de secretar mediadores que regulam o tônus vascular, interage com as proteínas e células circulantes para regular a adesão plaquetária, coagulação e fibrinólise (GRANT, 2007).

No DM, a hiperglicemia desencadeia processos como a lesão vascular, o estresse oxidativo, a inflamação e as alterações crônicas no equilíbrio hemodinâmico, ocorrendo disfunção endotelial. Logo, com a perda das propriedades do endotélio vascular, como a alteração no perfil antiaterogênico, causando migração e proliferação de células musculares lisas, agregação de plaquetas, oxidação da LDL, adesão de monócitos, plaquetas e síntese de citocinas inflamatórias, contribuem para um quadro de vasculopatia que favorece um estado pró-inflamatório/trombótico que, com a progressão vai culminar na aterosclerose e formação de trombo arterial (FERREIRA et al., 2011; PANENI et al., 2013; DOMINGUETI et al., 2016). Assim, a condição pró-inflamatória associada a essas alterações sugere ligação entre RI e disfunção endotelial no estágio inicial do processo de aterosclerose. Dessa forma, a disfunção endotelial está associada a diversas alterações vasculares, como a aterosclerose, hipertensão arterial, hiperlipidemia e DM, os quais apresentam em comum a RI (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

O controle da glicemia é de grande importância para prevenir e retardar a progressão das complicações do DM2, pois a hiperglicemia crônica é o principal fator desencadeador dessas complicações agudas e crônicas (FERREIRA et al., 2011; WHO, 2016).

Como principais complicações agudas da DM destacam-se a cetoacidose diabética, a hiperglicemia hiperosmolar, o coma diabético hipoglicêmico, as infecções e doenças

periodontais (ULLAH et al., 2015).

Já a complicação vascular do DM é derivada de um estado de hiperglicemia crônica e pode ocorrer nos vasos sanguíneos de grande calibre, consistindo em macroangiopatia diabética, e nos vasos de pequeno calibre, consistindo em microangiopatia diabética (DOMINGUETI et al., 2016a).

De acordo com Adler e colaboradores (2010), os pacientes com DM apresentam maior risco de desenvolver complicações macro e microvasculares. Dentre as complicações macrovasculares destacam-se a doença arterial coronariana, o acidente vascular cerebral e a doença arterial obstrutiva periférica, em contrapartida as complicações microvasculares mais prevalentes são nefropatia, retinopatia e neuropatia, as quais afetam especificamente o glomérulo renal, a retina e os nervos periféricos respectivamente (SOARES et al., 2010; FERREIRA et al., 2011).

As conseqüências do DM a longo prazo acontecem devido a alterações micro e macrovasculares que levam a disfunção, dano ou falência de vários órgãos. As complicações crônicas compreendem a nefropatia, com possível evolução para insuficiência renal, a retinopatia, com possibilidade de cegueira, e a neuropatia, com risco de úlceras nos pés, amputações, artropatia de Charcot e manifestações de disfunção autonômica, incluindo disfunção sexual. Pessoas com DM apresentam elevado risco de doença vascular aterosclerótica, como as doenças coronariana, arterial periférica e vascular encefálico (BEM; KUNDE, 2006).

Mediante a isso, as complicações crônicas do DM são as principais responsáveis pela morbidade e mortalidade dos pacientes com DM (BEM; KUNDE, 2006). O risco progressivo de desenvolver essas complicações crônicas estão associados aos níveis de HbA1c acima de 7% (BEM; KUNDE, 2006).

As doenças cardiovasculares representam 52% da causa de morte dos pacientes com DM2, a nefropatia está presente em 15% a 20% desses pacientes e a retinopatia diabética acomete em torno de 40% dos pacientes com DM e é a principal causa de cegueira em pacientes entre 25 e 74 anos (NATHAN, 1997; AIELLO, 1998; BEM, 2006). (BEM; KUNDE, 2006).

Levando isso em consideração, é sabido que o DM é uma doença crônica que requer um cuidado maior pela equipe de saúde, no intuito de prevenir complicações agudas e reduzir complicações a longo prazo (ADA, 2009).

Dessa forma, o principal objetivo do tratamento do DM é a prevenção dessas complicações macrovasculares, bem como as complicações microvasculares (WHO, 2003).

2.4. INFLAMAÇÃO E DIABETES MELLITUS TIPO 2

Atualmente, estudos cada vez mais têm investigado e mostrado o papel da inflamação no desenvolvimento da RI e na patogênese do DM2 (HAMEED et al., 2015). Sabe-se que a inflamação crônica representa um ponto desencadeante no desenvolvimento da RI e é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de DM2, independente do grau inicial de RI e obesidade (ESSER et al., 2014; HAMEED et al., 2015).

Cabe ressaltar que, a obesidade e o DM2 são reconhecidos como doenças inflamatórias crônicas de baixo grau, caracterizadas por aumento das concentrações circulantes de citocinas inflamatórias e proteínas de fase aguda que poderiam contribuir para disfunções metabólicas sistêmicas (TOUCH; CLÉMENT; ANDRÉ, 2017). As evidências apoiam a hipótese de que a inflamação crônica de baixo grau e a ativação do sistema imune inato estão intimamente envolvidas na patogênese do DM2 (SCHULZE et al., 2005).

De acordo com as características clínicas e bioquímicas do DM2, Pickup e Crook (1998) propuseram um modelo em que o DM2 é considerado uma doença de fase aguda na qual, elevadas concentrações de citocinas são secretadas a partir de diversas células, tais como, macrófagos, tecido adiposo e endotélio, sob influência de estímulos como o excesso de consumo de energia, o qual é regulado por fatores genéticos. Em consonância com este modelo, uma variedade de citocinas, principalmente interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF- α), atuam no fígado para aumentar a produção de lipoproteínas de baixa densidade (VLDL) e reduzir a lipoproteína HDL, que provocam a dislipidemia diabética característica (PICKUP; CROOK, 1998; SJÖHOLM; NYSTRÖM, 2006).

Além disso, uma revisão de literatura com estudos transversais e prospectivos descreveram níveis circulantes elevados de proteínas de fase aguda como, a proteína C-reativa, a haptoglobina, o fibrinogênio, o inibidor do ativador do plasminogênio e sérica amilóide A e de ácido siálico, bem como citocinas e quimiocinas, em pacientes com DM2. Em adição, níveis elevados de interleucina-1 beta (IL-1 β), IL-6 e proteína C-reativa são considerados preditivos de DM2 (DONATH, 2014).

A hiperglicemia crônica no DM2 atua sobre o sistema hemostático alterando o coágulo de fibrina. O fibrinogênio glicado resulta na formação de um coágulo de fibrina mais denso, com fibras mais finas e resistentes à fibrinólise. A fibrina glicada liga menos ao ativador do plasminogênio tipo tecidual (t-PA) e o plasminogênio, gera menos plasmina e aumenta a ligação da alfa2-antiplasmina (CARR, 2001; GRANT, 2007). Os níveis elevados de fibrinogênio plasmático é considerado um fator de risco independente para a doença cardiovascular (SOARES et al., 2010) e encontra-se aumentado nos pacientes com DM (YUDKIN, 1999; MEIGS *et al.*, 2000).

Existem evidências que níveis elevados de fibrinogênio na circulação representa uma condição de hipercoagulabilidade e, esse estado, contribui para a aceleração do desenvolvimento de aterosclerose em pacientes com DM2, acarretando posteriormente em complicações micro e macrovasculares (CERIELLO et al., 1998).

Além disso, sabe-se que vários fatores podem influenciar os níveis plasmáticos de fibrinogênio, incluindo fatores clínicos e genéticos (BRANDÃO et al., 2004; CERIELLO et al., 1998). Dentre os fatores clínicos pode-se citar o tabagismo, idade, obesidade, nível de colesterol, DM, consumo de álcool, ingestão de fibras diminuída, uso de contraceptivos orais e a menopausa. Já nos fatores genéticos pode-se destacar diferentes polimorfismos existentes em genes que codificam as cadeias polipeptídicas do fibrinogênio. Assim, o fibrinogênio é composto por três cadeias polipeptídicas, as quais são codificadas por 3 genes diferentes, denominados α , β e γ , que são agrupados em um cluster no braço longo do cromossomo 4. Os marcadores do gene do fibrinogênio β mostraram correlações mais fortes com as concentrações plasmáticas de fibrinogênio do que aquelas das cadeias α ou γ (CERIELLO et al., 1998; CONNOR et al., 1992). Isso devido a síntese da cadeia polipeptídica codificada pelo gene do fibrinogênio β ser o passo limitante na produção do fibrinogênio maduro. Como consequência, polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) afetando a produção da cadeia β

influenciam os níveis plasmáticos de fibrinogênio (IMRAN et al., 2015). Assim, diferentes estudos mostraram a associação do SNP -148 C/T com níveis elevados de fibrinogênio plasmático (HOOFT et al., 1999; JOOD et al., 2008; PAPAGEORGIU et al., 2010; WYPASEK et al., 2012).

Levando isso em consideração e que as elevações de fibrinogênio no plasma não são bem esclarecidas, uma avaliação dos níveis do fibrinogênio juntamente com a genotipagem podem contribuir na avaliação do risco de complicações vasculares em pacientes com DM2 (CERIELLO et al., 1998). Além de contribuir na avaliação do risco trombótico de pacientes com DM2 (DAWSON et al., 1993; ZORIO et al., 2008).

Evidências na literatura sugerem que as vias de sinalização inflamatória e de insulina apresentam mecanismos moleculares comuns, onde ambas causam RI e disfunção endotelial. Assim, a presença de inflamação crônica de baixo grau em quadros na obesidade, na RI/DM2 e nos estágios iniciais da aterogênese, aumenta o entendimento de que a inflamação pode ser a ligação que conecta a disfunção do tecido adiposo com patologias metabólicas e vasculares (ALEXANDRAKI et al., 2006).

Assim, o DM2 é caracterizado por mediadores inflamatórios que podem ser citotóxicos para células beta e que podem acelerar o desenvolvimento da doença (EL-REFAEI; ABDULJAWAD; ALGHAMDI, 2015). Portanto, as desordens progressivas na atividade das células beta e a progressiva diminuição no seu número estão relacionadas com o aumento da concentração sanguínea de citocinas, quimiocinas e ácidos graxos livres, assim como a hiperglicemia crônica (CIESLAK; WOJTCZAK; CIESLAK, 2015).

A inflamação crônica pode preceder o desenvolvimento do DM2 e valores elevados dos marcadores inflamatórios como proteína C reativa ultrasensível (PCRus) podem identificar uma população de alto risco entre pessoas com tolerância normal à glicose, com o potencial de prevenir doença aterosclerótica e DM2 (BARZILAY et al., 2001; FESTA et al., 2002). Além disso, estudos sugerem que o DM, em geral, e em particular o DM em associação com a RI, obesidade e hiperglicemia, como o DM2, resulta em alterações inflamatórias, incluindo a produção de citocinas, moléculas de adesão e espécies reativas de oxigênio que são tóxicas para o endotélio e podem levar ao dano vascular (FONSECA et al., 2007).

Dessa forma, a inflamação ocupa um papel central em todas as fases da arteriosclerose, desde a patogênese do ateroma até a síndrome coronariana aguda. Estudos têm demonstrado que a proteína C-reativa, além de ser um marcador de risco de doenças cardiovasculares, tem sido recentemente definida como um possível fator capaz de promover a aterogênese, tendo inclusive, mostrado que a proteína C-reativa pode induzir a produção de citocinas, de fator de necrose tumoral alfa (TNF α), de moléculas de adesão e diminuir a síntese de óxido nítrico sintetase, prejudicando a homeostase endotelial (VERMA et al, 2004; JIALAL et al, 2004; TESTA et al, 2008). Estudos epidemiológicos com pacientes com DM encontraram correlação entre níveis elevados de proteína C-reativa e a presença da RI e intolerância à glicose. Dessa maneira, pode-se supor que os níveis elevados de proteína C-reativa no paciente com DM representa um estado de alteração inflamatória (PICIRRILO, 2004).

A citocina IL-6 é liberada para a circulação em abundância durante os processos inflamatórios (DONATH, 2014). Os relatos da literatura indicam a sua ação tanto pró-inflamatória como protetora (CIESLAK; WOJTCZAK; CIESLAK, 2015). Tem sido verificado que IL-6 é capaz de interferir no metabolismo da glicose e no estabelecimento do processo de RI, visto que níveis elevados de IL-6 foram relacionados à inibição do GLUT4 na membrana celular, o que provoca redução da sensibilidade à insulina (CARNEIRO et al., 2011). Além disso, estudos realizados com modelos animais demonstraram que injeções de IL-6 recombinante foram capazes de induzir gliconeogênese, hiperglicemia e subsequente hiperinsulinemia compensatória que são processos característicos da RI em humanos (PICKUP et al., 1997).

É importante ressaltar que alguns autores têm encontrado relação entre a presença de polimorfismos em genes codificantes de citocinas inflamatórias e o desenvolvimento de DM2 em algumas populações (KUBASZEK, et al., 2003; GUEDES et al., 2014), mostrando que alguns genótipos particulares nos genes de citocinas podem influenciar diretamente na patogênese do DM2. Dentre os polimorfismos relacionados ao DM destacam-se os descritos para a região promotora do gene da IL-6 (-174 G/C) e TNF- α (-308G/A e -238 G/A), estando envolvidos no aumento da atividade pró-inflamatória e de RI (KUBASZEK, et al., 2003).

O polimorfismo -174 G/C na região promotora de IL-6 afeta o nível de transcrição da citocina, fazendo com que sua concentração aumente no organismo. A presença do alelo G tem sido associada aos elevados níveis de IL-6 e de PCR, além de maior risco coronariano, favorecendo o desenvolvimento da aterosclerose e infarto agudo do miocárdio

(CARDELLINI et al., 2005; PÉREZ-BRAVO et al., 2011). Vários estudos têm descrito uma possível associação entre a presença deste polimorfismo e o aumento do IMC em pacientes com DM. Esta relação influencia de maneira importante os mecanismos de inflamação descritos para pacientes com DM2 (PÉREZ-BRAVO et al., 2011).

Já o polimorfismo de nucleotídeo único no gene do TNF- α , localizado na posição 308 (G ou A) na região promotora, tem demonstrado afetar diretamente a expressão desta citocina (TUGLULAR; BERTHOUX; BERTHOUX, 2003). Estudos indicam que portadores do alelo A apresentam maior RI quando comparados com grupos controle (ALEXANDRAKI, et. al., 2006; FONTAINE-BISSON et al., 2007; DETTOGNI et al., 2013). Sugere-se que o polimorfismo do TNF- α -308 G/A pode interagir com outros fatores de susceptibilidade à doença cardíaca coronariana e predispor o indivíduo à RI, e que ainda, a capacidade de TNF- α para induzir RI pode estender-se para além da obesidade (NICAUD et al., 2002).

Alguns estudos mostram associação entre o polimorfismo -238G/A, também localizado na região promotora do gene do TNF- α e DM2. Um estudo com pacientes com DM mostrou que a presença do alelo A está associado a uma capacidade alterada para suprimir ácidos graxos livres no período pós-prandial em pacientes com DM e obesidade (FONTAINE-BISSON et al., 2007), este alelo (DAY et al., 1998) também foi significativamente associado com diminuição da RI. Entretanto, um estudo recente, não encontrou associação entre os polimorfismos TNF- α -308G/A e -238G/A e retinopatia em pacientes com DM *Mellitus* tipo 1 (DM1) ou DM2 (KAIDONIS et al., 2016).

2.5. TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

O tratamento do DM2 envolve inicialmente mudanças no estilo de vida e, se a terapia não medicamentosa não conduzir a um controle glicêmico aceitável, o tratamento medicamentoso deve ser iniciado, logo, a terapia deve ser complementada com a administração de hipoglicemiantes orais, insulina ou ambos (BRASIL, 2001; SBD, 2017-2018).

Assim, os objetivos do tratamento com DM são manter os níveis de glicose no sangue o mais próximo do normal possível, tendo como meta a normoglicemia, além de dispor de boas

estratégias para a sua manutenção a longo prazo, evitando complicações agudas e crônicas. Além disso, é importante ressaltar que os mecanismos normais de controle homeostático se encontram desequilibrados em pacientes com DM2, assim, a ingestão de alimentos, o estresse emocional e as mudanças na prática de atividade física podem fazer com que a glicemia se torne muito baixa ou elevada, levando a complicações agudas de hipoglicemia ou hiperglicemia (WHO, 2003; SBD, 2017-2018).

Na indicação do medicamento oral, os mecanismos de RI, a falência progressiva da célula beta, os múltiplos transtornos metabólicos (disglicemia, dislipidemia e inflamação vascular) e as repercussões micro e macrovasculares que acompanham a história natural do DM2 também devem ser objetivos lembrados no tratamento (SBD, 2017-2018).

Os agentes antidiabéticos são substâncias que apresentam a finalidade de baixar os níveis de glicose no sangue e mantê-la normal (jejum < 100 mg/dl e pós-prandial < 140 mg/dl). De acordo com o mecanismo de ação, os antidiabéticos estão classificados em 4 diferentes categorias, sendo elas: os que aumentam a secreção de insulina (hipoglicemiantes), os que não a aumentam (anti-hiperglicemiantes), os que aumentam a secreção de insulina de maneira dependente de glicose, além de promover a supressão do glucagon e os que promovem glicosúria (sem relação com a secreção de insulina) (SBD, 2017-2018).

Dentre a categoria dos agentes hipoglicemiantes pode se citar, as sulfonilureias, que compreende a clorpropamida, a glibenclamida, a gliclazida, a glipizida e a glimepirida. Assim, engloba os secretagogos de insulina que promovem uma ação hipoglicemiante mais prolongada durante o dia, conseguindo reduzir a HbA1c de 1,5% a 2% (SBD, 2017-2018).

Já os agentes anti-hiperglicemiantes possuem risco reduzido de hipoglicemia quando utilizados em monoterapia, e fazem parte desse grupo o inibidor da alfa-glicosidase, a biguanida e a glitazona. A arcabose (inibidor de alfa-glicosidases) tem finalidade de retardar a velocidade de absorção intestinal de glicose e promove uma redução de 0,5 a 1% na HbA1c, já a metformina, pertencente ao grupo biguanida, apresenta maior ação anti-hiperglicemiante, que diminui a produção hepática de glicose e reduz a HbA1c em 1,5 a 2%. Por fim, a pioglitazona (glitazona) atua na RI periférica em nível de músculo, adipócito e hepatócito, sensibilizando a ação da insulina produzida pelo próprio paciente, além produzir uma redução em média de 1 a 1,4% na HbA1c (SBD, 2017-2018).

Outra categoria são os agentes que aumentam a secreção de insulina, conhecidos como os inibidores da DPP-4 (dipeptil peptidase-4) (gliptinas) cujo mecanismo é a estabilização do GLP-1 (glucagon like peptídeo-1) pela inibição da enzima que o degrada, a DPP-4 (SBD, 2017-2018).

A última categoria é a dos agentes que promovem glicosúria, a qual representa uma nova opção terapêutica oral por impedirem a reabsorção de glicose via inibição das proteínas SGLT2 (cotransportador de sódio-glicose-2), nos túbulos proximais dos rins, compreendendo a dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina (SBD, 2017-2018).

Atualmente, a metformina é recomendada como primeira opção para iniciar o tratamento farmacológico em monoterapia em pessoas com DM2. Quando a monoterapia com metformina (ou a sua substituição) não é suficientemente eficaz para atingir o alvo terapêutico de HbA1c, ou falha depois, um segundo antidiabético é recomendado no intuito do paciente não permanecer por um período superior de 3 a 6 meses com um alvo de HbA1c acima do esperado. Assim, a combinação de terapia de metformina com outro antidiabético deve ser considerada quando a linha de base de HbA1c estiver 1% a 2% acima do alvo terapêutico. As combinações preferidas podem ser metformina mais sulfonilureia (exceto glibenclamida/gliburida), inibidor de DPP-4 ou inibidor de SGLT2 (IDF, 2017).

O início da utilização de insulina sozinha ou em combinação com outros antidiabéticos deve ser considerada quando os pacientes com DM2 estão instáveis, com sintomas e sinais de descompensação aguda. Assim, considera-se a insulina basal como a melhor opção quando o alvo de HbA1c não foi alcançado ou foi perdido com dois antidiabéticos orais. No entanto, alguns consideram um agonista do receptor GLP1 como uma alternativa à insulina, particularmente se o paciente apresenta obesidade e é clinicamente estável. Quando um agonista GLP1 é adicionado, o inibidor da DPP-4 deve ser parado (ambos utilizam o mesmo mecanismo de ação). Sugere-se também que a terapia tripla com três antidiabéticos orais pode ser uma alternativa antes de começar a injetável. As combinações triplas usuais são metformina + sulfonilureia + pioglitazona ou metformina + sulfonilureia + inibidor da DPP-4, mas recentemente os inibidores de SGLT2 foram considerados como uma opção para adicionar a metformina + sulfonilureia ou metformina + inibidor da DPP-4. A metformina + inibidor de SGLT2 + agonista do receptor GLP1 pode ser uma combinação útil para aqueles que não perderam peso suficiente (IDF, 2017).

É importante ressaltar que no que diz respeito à definição de metas de tratamento bem como a escolha do agente terapêutico a ser utilizado para o controle glicêmico incluem controle das glicemias de jejum, pós-prandial e HbA1c e, os objetivos do tratamento devem ser individualizados, diferindo conforme a idade do paciente, suas comorbidades, a polifarmácia, expectativa de vida e grau de percepção de hipoglicemias (SBD, 2017-2018).

Os avanços terapêuticos têm demonstrado eficácia, já que, com o decorrer do tempo, pode-se observar aumento da sobrevida dos pacientes que apresentam a doença. Há evidências de que o controle intensivo da glicemia nos pacientes com DM2, tanto por meio de hipoglicemiantes orais ou insulina, substancialmente diminui o risco de complicações microvasculares (UKPDS, 1998).

Neste contexto, a participação do profissional farmacêutico tem grande valia e impacto positivo na adesão ao tratamento pelo paciente com DM, sendo um fator essencial para o controle glicêmico e prevenção das complicações. Estudos demonstraram que manter o nível de HbA1c abaixo de 7% no portador de DM reduz significativamente o risco de desenvolvimento das complicações micro e macrovasculares da doença em relação ao paciente cronicamente descontrolado (ALHABIB; ALDRAIMLY; ALFARHAN, 2014; DCCT, 1993; UKPDS, 1998).

2.6. ADESÃO AO TRATAMENTO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) a adesão é um importante modificador na efetividade do sistema de saúde por determinar uma relação estreita e de qualidade entre paciente e profissional de saúde. Logo, a adesão requer concordância do paciente em relação às recomendações do profissional de saúde, sendo isso visualizado à medida que um paciente muda o seu comportamento sobre tomar o medicamento, seguir uma dieta e/ou mudar o estilo de vida (WHO, 2003).

Nas doenças crônicas é de grande importância haver adesão ao tratamento medicamentoso prescrito para se obter uma maior eficácia terapêutica (DEWULF et al., 2007). Existe uma forte evidência de que pacientes com doenças crônicas, como o DM, apresentam dificuldades

em aderir ao tratamento. Cabe ressaltar, que as taxas de adesão são geralmente mais elevadas entre os pacientes com condições agudas, em comparação com aqueles com condições crônicas (WHO, 2003; OSTERBERG; BLASCHKE, 2005). Em estudo realizado por Ayres e colaboradores (2014) evidenciou que com o passar do tempo pacientes apresentam uma redução na adesão ao tratamento e um aumento na descontinuação da terapia medicamentosa, indicando a necessidade da educação contínua do paciente e do acompanhamento farmacoterapêutico por profissional da saúde no intuito de obter melhora clínica dos pacientes.

Sabe-se que 15 a 30% dos pacientes com DM2 apresentam adesão ao tratamento subótimo e essa não adesão ao tratamento farmacoterapêutico está associada a níveis mais elevados de HbA1c, maior PAD e PAS e níveis mais elevados de colesterol. Assim, o baixo grau de adesão pode afetar negativamente a evolução clínica do paciente e a sua qualidade de vida, constituindo-se em problema relevante, que pode trazer conseqüências pessoais, sociais e econômicas (ADHIEN et al., 2013; DEWULF et al., 2007; KANE et al., 2001).

Em decorrência disso, a necessidade de trabalhar o uso racional de medicamentos e de melhorar a adesão ao tratamento proposto para os pacientes com DM, tem se tornado uma realidade cada vez mais crescente, principalmente quando se depara com erros de administração, automedicação, equívocos de prescrição e eventos adversos, o que dificulta o alcance do objetivo principal, a normoglicemia (ROZENFELD et al., 2008).

Alguns estudos observaram que os pacientes com DM2 apresentaram melhora clínica através dos programas de cuidados farmacêuticos. Assim, segundo Krass e colaboradores (2005), os farmacêuticos comunitários treinados em revisão dos medicamentos promoveram uma melhora na adesão ao tratamento de pacientes com DM2 através da redução dos problemas com o acesso aos medicamentos e através de mudanças no regime medicamentoso, obtendo resultados clínicos, econômicos e humanísticos satisfatórios (KRASS et al., 2005).

Um estudo realizado na Espanha (2006) mostrou que um programa de acompanhamento farmacoterapêutico conduzido por farmacêuticos comunitários obteve resultados satisfatórios na melhoria dos indicadores metabólicos como, HbA1c, GJ, CT e PAS dos pacientes do grupo intervenção quando comparados com o grupo controle, evidenciando um papel

importante na obtenção de objetivos terapêuticos em pacientes com DM2 (FORNOS et al., 2006).

Outro estudo realizado na Austrália (2007) revelou que o nível médio de glicemia diminuiu, ao longo do estudo de seis meses, de 9,4 para 8,5 mmol/l, evidenciando melhorias significativamente maiores no controle glicêmico no grupo de intervenção em comparação com o controle. Além disso, melhorias também foram observadas no controle da pressão arterial e na qualidade de vida dos pacientes pertencentes ao grupo intervenção. Assim, um modelo de serviço farmacêutico para DM resultou em melhorias significativas nos resultados clínicos e humanísticos dos pacientes (KRASS et al., 2007).

De acordo com Turnacilar e colaboradores (2009) o programa de cuidados farmacêuticos de curto prazo produziu melhorias mensuráveis em indicadores clínicos de DM e manejo de comorbidades. O número de pacientes que alcançou os níveis desejáveis de glicemia aumentou de 16,3% para 39,5%. As pressões arteriais sistólica e diastólica diminuíram significativamente ao longo desse período, obtendo um aumento de 30,2% para 51,2% do número de pacientes que atingiram a meta de pressão arterial desejada. Logo, os resultados sugerem que o farmacêutico é um componente chave benéfico de cuidados integrados para pacientes com DM2 (TURNACILAR et al., 2009).

Correr e colaboradores (2011) observaram no Brasil 119 resultados clínicos negativos de 574 consultas realizadas com pacientes do grupo intervenção. A maioria dos problemas detectados estavam relacionados com a ineficácia da farmacoterapia, representando 68,1% dos resultados negativos. Relativamente ao grupo controle, o grupo intervenção apresentou maior redução da HbA1c e maior redução da glicemia capilar em jejum. Assim, o acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com DM2 em farmácias comunitárias pode melhorar o controle de glicemia dos pacientes através da otimização de perfis de medicamentos sem mudanças significativas na quantidade de medicamentos utilizados ou na complexidade do tratamento farmacológico (CORRER et al., 2011a).

Borges e colaboradores (2010) observaram, em um estudo clínico realizado em pacientes com DM2 atendidos pelo sistema público de saúde brasileiro, que o acompanhamento farmacoterapêutico do grupo intervenção pelo farmacêutico contribuiu para a resolução de 62,7% dos 142 problemas identificados com a terapia medicamentosa. Dessa forma, a

informação fornecida pelo farmacêutico aos pacientes com DM aumentou a adesão ao tratamento, resolvendo ou reduzindo os problemas com a terapia medicamentosa e, conseqüentemente, melhorando o controle da glicemia (BORGES et al., 2010).

Assim, estudos sobre o impacto dos programas de cuidados farmacêuticos na atenção primária são relevantes para avaliar o efeito desta intervenção sobre a adesão ao tratamento, principalmente em pacientes com DM2 (MOURÃO et al., 2013). Para avaliar e medir a adesão são utilizados métodos diretos e indiretos e cada método tem a suas vantagens e desvantagens e nenhuma das formas é considerada como padrão-ouro (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005).

Os métodos diretos para avaliar adesão envolvem: a dosagem das concentrações dos fármacos ou de seus metabólitos no sangue ou urina, observação da terapia medicamentosa diretamente e dosagem de biomarcadores adicionados à formulação do medicamento. Já os métodos indiretos incluem perguntar ao paciente sobre a facilidade de tomar os medicamentos, avaliar a resposta clínica, realizar a contagem de pílulas, verificar a frequência de recarga das prescrições, coletar questionários do paciente, utilizar o monitoramento eletrônico de medicamento, medir marcadores fisiológicos, pedir ao paciente para realizar um diário de medicamento e avaliação da adesão das crianças através de um cuidador, enfermeiro da escola ou professor. No entanto, mesmo que a aplicação dos questionários seja relativamente mais fácil de se utilizar, questionar o paciente pode ser suscetível a falsas declarações e tende a resultar na superestimação do paciente sobre a adesão à farmacoterapia. Dessa forma, a justificativa em conduzir combinações de testes em paralelo é a redução dos vieses e limitações de cada método de avaliação de adesão à farmacoterapia, além de melhorar as orientações farmacêuticas, tornando-as um instrumento mais sensível (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005; MS, 2014a).

Levando isso em consideração, a não adesão ao regime medicamentoso é uma das principais razões para o benefício clínico subótimo do paciente, provoca complicações médicas e psicossociais da doença, reduz a qualidade de vida dos pacientes e desperdiça os recursos voltados para a saúde. Essas conseqüências diretas prejudicam a capacidade do sistema de saúde ao redor do mundo de alcançar metas desejáveis de saúde para a população (OSTERBERG; BLASCHKE, 2005; WHO, 2003).

É sabido que o custo total para o tratamento de pacientes com DM2 para o sistema de saúde é, em média, mais de 1,5 vezes maior do que a despesa de saúde per capita, um excesso de custo de 66% em relação à população geral. Além disso, esse custo aumenta de 2 a 3,5 vezes, uma vez que os pacientes desenvolvem complicações microvasculares e macrovasculares preveníveis. Os custos de hospitalização, que incluem o tratamento de complicações de longo prazo, como doenças cardíacas, representam 30 a 65% dos custos globais com a doença, sendo a maior proporção de custos (WHO, 2003).

Assim, estudos têm mostrado que através da realização de intervenções farmacêuticas de baixo custo é possível se obter melhorias na adesão dos pacientes, gerando uma redução significativa nos custos com saúde. Este achado pode ter sido atribuído a um melhor controle do DM com melhor gerenciamento da terapia medicamentosa, levando a uma diminuição nos custos gerais de saúde. Claramente, se os sistemas de saúde pudessem ser mais eficazes em promover a adesão e o autogerenciamento do DM, os benefícios humanos, sociais e econômicos seriam substanciais. Dessa forma, as intervenções, para eliminar as barreiras à adesão, devem se tornar um componente central dos esforços para melhorar a saúde da população em todo o mundo (WHO, 2003; WANG; YEO; KO, 2015).

Neste contexto, o acompanhamento farmacoterapêutico pode tornar-se uma ferramenta importante devido o DM ser considerado uma doença altamente complexa causada pela interação entre fatores genéticos, metabólicos e ambientais que variam de indivíduo para indivíduo. Dessa forma, os farmacêuticos podem ajudar a aperfeiçoar os resultados obtidos, através da identificação, resolução e, mais importante, prevenção dos problemas que podem ser gerados pela terapia medicamentosa (CONSENSO BRASILEIRO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA, 2002; PLANAS *et al.*, 2005).

2.7. ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

A profissão farmacêutica vem sofrendo transformações ao longo do tempo e sua evolução passou por diversas fases até o surgimento da atenção farmacêutica como prática profissional (PEREIRA; FREITAS, 2008; CORRER; NOBLAT; CASTRO, 2011). Em meados da década de 1970, o papel do farmacêutico começou a se redefinir visando nortear e ampliar a atuação

do profissional para as ações de atenção primária em saúde, de forma a oferecer um cuidado maior com o paciente e tornar como foco principal, a sua saúde e bem-estar (PEREIRA; FREITAS, 2008).

Em 1975, Mikael e colaboradores, afirmaram que o farmacêutico deveria prestar “*a atenção que um dado paciente requer e recebe com garantias do uso seguro e racional dos medicamentos*”, evidenciando a importância de se estreitar o contato do farmacêutico com o paciente, para se dar o suporte necessário e garantir de forma segura e racional a utilização dos medicamentos. Dessa forma, percebe-se que o conceito de atenção farmacêutica estava sendo construído ao poucos, mesmo que inconscientemente pelos autores (MIKEAL et al., 1975; PEREIRA; FREITAS, 2008)

Esses e outros questionamentos levaram Brodie, Parish e Poston (1980) a ampliar e adaptar a definição feita anteriormente por Mikael e colaboradores. (1975), sugerindo acrescentar que o farmacêutico deveria oferecer e realizar todos os serviços necessários para um tratamento farmacoterapêutico eficaz.

Posteriormente, em 1987 a compreensão das definições já publicadas trouxe consigo um entendimento mais abrangente em relação à responsabilidade do farmacêutico com essa nova modalidade de cuidado ao paciente, onde o mesmo deveria ter uma relação conveniente com o paciente, sendo o responsável pelo controle no uso dos medicamentos por meio de seu conhecimento e habilidade durante o processo de atendimento farmacêutico (HEPLER, 1987; PEREIRA; FREITAS, 2008).

Contudo, Hepler e Strand (1990) publicaram um trabalho que influenciou toda a profissão farmacêutica nos últimos anos, sendo os primeiros a utilizarem o termo “*Pharmaceutical Care*”, traduzido para Atenção Farmacêutica no Brasil. Esse trabalho trouxe o conceito atual de Atenção Farmacêutica, onde:

Atenção Farmacêutica é a provisão responsável do tratamento farmacológico com o objetivo de alcançar resultados satisfatórios na saúde, melhorando a qualidade de vida do paciente. Estes resultados são: 1) a cura da doença, 2) a redução ou eliminação dos sintomas, 3) a interrupção ou retardamento do processo patológico, e 4) a prevenção de uma doença ou dos sintomas (HEPLER; STRAND, 1990).

Cabe ressaltar que os autores defenderam uma relação terapêutica entre o paciente e o farmacêutico no intuito de trabalharem juntos para resolver os problemas relacionados aos medicamentos e conseqüentemente melhorar a qualidade de vida do paciente (ANGONESI; SEVALHO, 2010; PEREIRA; FREITAS, 2008).

De acordo com a OMS, a participação do farmacêutico junto a equipe de saúde é de grande relevância na prevenção de doenças e promoção da saúde. Assim, na visão da OMS a atenção farmacêutica é:

Um conceito de prática profissional na qual o paciente é o principal beneficiário das ações do farmacêutico. A atenção farmacêutica é o compêndio das atitudes, os comportamentos, os compromissos, as inquietudes, os valores éticos, as funções, os conhecimentos, as responsabilidades e as habilidades do farmacêutico na prestação da farmacoterapia com o objetivo de obter resultados terapêuticos definidos na saúde e na qualidade de vida do paciente” (OMS, 1993).

Já a implementação do termo Atenção Farmacêutica no Brasil ocorreu no ano de 2002, sendo adotado e oficializado a partir de discussões de um grupo de profissionais coordenados pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), OMS e outras instituições farmacêuticas. Assim, o conceito de Atenção Farmacêutica ficou definido:

É um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde (CONSENSO BRASILEIRO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA, 2002).

Nessas discussões, além de ter sido definido o conceito, foram definidos os macros componentes da prática profissional para o exercício da atenção farmacêutica no Brasil. De acordo com o Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica (2002), existem seis macros

componentes: a educação em saúde incluindo promoção do uso racional de medicamentos, orientação farmacêutica, dispensação de medicamentos, atendimento farmacêutico, acompanhamento farmacoterapêutico e registro sistemático das atividades, mensuração e avaliação dos resultados. Através desses macros componentes se pretende alcançar os principais objetivos da atenção farmacêutica que são: *“a obtenção de uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida”* (CONSENSO BRASILEIRO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA, 2002).

Levando isso em consideração, a atenção farmacêutica se baseia na realização de um acordo entre o farmacêutico e o paciente, estabelecendo um vínculo de relação terapêutica, onde, ambas as partes apresentam funções e responsabilidades para trabalharem a favor da resolução de todos os problemas relacionados com medicamentos, sejam eles reais ou potenciais. Logo, a responsabilidade essencial do farmacêutico consiste em contribuir para remediar a necessidade que tem a sociedade de um tratamento farmacológico adequado, efetivo e seguro (CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 2000; POSEY, 1997; REIS, 2003).

Dessa forma, é sabido que a atenção farmacêutica tem um impacto positivo no uso racional de medicamentos, principalmente na medida que se desenvolve um acompanhamento sistemático da terapia medicamentosa utilizada pelo paciente, buscando avaliar e garantir a necessidade, a segurança e a efetividade no processo de utilização de medicamentos, auxiliando os pacientes a obterem melhores resultados durante a farmacoterapia (DADER; ROMERO, 1999). Logo, o acompanhamento farmacoterapêutico segundo o Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica (2002):

É um componente da Atenção Farmacêutica e configura um processo no qual o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do usuário relacionadas ao medicamento, por meio da detecção, prevenção e resolução de Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM), de forma sistemática, contínua e documentada, com o objetivo de alcançar resultados definidos, buscando a melhoria da qualidade de vida do usuário (CONSENSO BRASILEIRO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA, 2002).

Dentre as mudanças de práticas que fortalecem o uso racional de medicamentos, destaca-se a implantação da Atenção Farmacêutica no atendimento básico de saúde, com o componente de seguimento/acompanhamento farmacoterapêutico, no qual, o farmacêutico realiza a consulta

farmacêutica, iniciando com a anamnese farmacológica, avaliando a prescrição do ponto de vista farmacocinético e farmacodinâmico e identificando os problemas relacionados à farmacoterapia do usuário (CONSENSO BRASILEIRO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA, 2002). O impacto positivo da atenção farmacêutica e sua importância na promoção do uso racional de medicamentos foi demonstrado em diversas pesquisas realizadas em diferentes países (FURTADO, 2008).

Em 2009, com a implementação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 44/2009, foi estabelecido os critérios e condições mínimas para a prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias. De acordo com esta resolução, a atenção farmacêutica é considerada um dos serviços farmacêuticos passível de ser prestado ao público de farmácias e drogarias e compreende a atenção farmacêutica domiciliar, a aferição de parâmetros fisiológicos e bioquímico e a administração de medicamentos. Cabe ressaltar que a atenção farmacêutica deve ter como objetivos a prevenção, detecção e resolução de problemas relacionados a medicamentos, promover o uso racional dos medicamentos, a fim de melhorar a saúde e qualidade de vida dos usuários (BRASIL, 2009).

O crescente índice de mortalidade em decorrência às doenças e agravos não transmissíveis e à farmacoterapia repercutiu nos sistemas de saúde e exigiu um novo perfil do farmacêutico, sendo necessário a ampliação das atividades clínicas do farmacêutico. Em 2013, com a resolução nº 585 foi regulamentada as atribuições clínicas do farmacêutico e de acordo com esta resolução, as atribuições visam proporcionar cuidado ao paciente, família e comunidade, de forma a promover o uso racional de medicamentos e otimizar a farmacoterapia, com o propósito de alcançar resultados definidos que melhorem a qualidade de vida do paciente. Juntamente com a resolução nº 585, viu-se a necessidade de expandir para outros profissionais da saúde, como o farmacêutico, uma maior responsabilidade no manejo clínico dos pacientes, intensificando o processo de cuidado do mesmo. Assim, foi implementada a resolução nº 586, a qual inova ao considerar a prescrição como uma atribuição clínica do farmacêutico e regulamenta em quais condições o farmacêutico pode realizar a prescrição de medicamentos. Dessa forma, a prescrição é uma das atribuições clínicas do farmacêutico e deverá ser realizada com base nas necessidades de saúde do paciente, é importante ressaltar que o ato de prescrever não constitui um serviço clínico per se, mas uma das atividades que compõem o processo de cuidado à saúde do paciente (CFF, 2013a; 2013b; 2013c).

No Brasil, considerando a realidade e as demandas da população, observou-se um crescimento nos últimos anos em relação à implantação de serviços clínicos, sejam em nível hospitalar, ambulatorial ou na atenção primária, públicos ou privados (CFF, 2016-2017). A inserção do farmacêutico em consultórios nas unidades de saúde trabalhando de forma integrada à equipe, observou-se melhora em vários parâmetros, demonstrando que o farmacêutico atua em suas consultas buscando a melhoria do processo de uso de medicamentos e do cuidado em saúde de forma geral, mantendo o paciente mais bem assistido por toda a equipe de saúde (CFF, 2016).

Neste contexto, o acompanhamento farmacoterapêutico pode tornar-se uma ferramenta importante, pois os farmacêuticos podem realizar o gerenciamento da terapia medicamentosa, ajudando a aperfeiçoar os resultados obtidos, através da identificação, resolução e, mais importante, prevenção dos problemas que podem ser gerados pela terapia medicamentosa (CONSENSO BRASILEIRO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA, 2002)

Esses estudos evidenciam a importância da atuação do profissional farmacêutico no manejo da saúde do paciente com DM e um impacto favorável sobre a efetividade e qualidade de vida desses pacientes (REIS, 2003). De acordo com O'donovan, Byrne e Sahn (2011), a intervenção farmacêutica em pacientes com DM2 obteve sucesso em reduzir mortalidade, morbidade e custo de tratamento. Assim, o acompanhamento farmacoterapêutico para os pacientes com DM vem ao encontro com a importância de obter o benefício máximo do tratamento e evitar possíveis complicações severas (ALHABIB; ALDRAIMLY; ALFARHAN, 2014; GREGORI et al., 2013).

Um estudo realizado no Brasil (2013) desenvolveu e avaliou um programa de consulta farmacêutica visando melhorar o tratamento de pacientes com DM2 e reduzir os fatores de risco de complicações no DM. Nesse estudo, observou-se que os pacientes que concluíram o acompanhamento farmacoterapêutico obtiveram redução da GJ, HbA1c, colesterolemia, triacilgliceridemia e pressão arterial. Além disso, o aumento da concordância e a correção dos problemas relacionados aos medicamentos contribuíram para melhoria do tratamento, podendo assim concluir que o acompanhamento foi adequado para melhorar a saúde dos

pacientes com DM2 ao reduzir fatores de risco de complicações no DM2 (ZUBIOLI et al., 2013).

Outro estudo realizado nos Estados Unidos (2016) mostrou que as intervenções farmacêuticas realizadas em uma clínica rural, ambulatorial, tiveram impacto significativo na redução de HbA1c em veteranos com DM2. No início do estudo a média \pm DP da HbA1c era de $10,5 \pm 2,0\%$ e no final do período de intervenção, a HbA1c média diminuiu 2,8 pontos percentuais para $7,7 \pm 1,4\%$. Além disso, foram observadas melhorias na PAD, colesterol total (CT) e níveis de triglicérides quando os valores basais e os valores do período de intervenção foram comparados (SULLIVAN et al., 2016).

Uma investigação sobre o impacto do acompanhamento farmacoterapêutico realizada na China (2017) demonstrou que após a intervenção, a maioria dos resultados clínicos de base dos pacientes do grupo intervenção melhorou significativamente em comparação ao grupo controle. Os dados bioquímicos como, GJ, HbA1c e CT obtiveram melhorias significantes, evidenciando que o cuidado fornecido pelos farmacêuticos clínicos poderia melhorar o controle do DM de pacientes ambulatoriais, e os farmacêuticos clínicos poderiam desempenhar um papel importante na gestão da doença (SHAO et al., 2017).

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral:

Avaliar o efeito do acompanhamento farmacoterapêutico sobre a adesão ao tratamento medicamentoso e sobre o controle metabólico e inflamatório, em pacientes com DM2.

3.2. Objetivos Específicos:

- Conhecer as características sociodemográficas, características da doença e do tratamento dos pacientes com DM2, cadastrados da Unidade de Saúde da Família (USF) do território Maruípe;

- Avaliar a influência do acompanhamento farmacoterapêutico no período de 6 meses, comparando os resultados obtidos no início (tempo zero) e no final (tempo 6 meses), nos seguintes parâmetros:

- Adesão e conhecimento ao tratamento medicamentoso dos pacientes com DM2;
- Controle metabólico dos pacientes com DM2, através dos exames de glicemia de jejum (GJ), hemoglobina glicada (HbA1c), perfil lipídico, creatinina plasmática, TGO, TGP, Gama-GT, ácido úrico e ureia.
- Marcadores inflamatórios: fibrinogênio, proteína C reativa ultrasensível (PCRus), TNF- α e IL-6.

- Avaliar a influência do polimorfismo -148 C/T na região promotora do gene do Fibrinogênio nos níveis plasmáticos de fibrinogênio em pacientes com DM2.

- Avaliar a influência do polimorfismo -174 G/C na região promotora do gene da IL-6 nos níveis plasmáticos de IL-6 em pacientes com DM2.

- Avaliar a influência dos polimorfismos -308 G/A e -238 G/A localizados na região promotora do gene do TNF- α nos níveis plasmáticos de TNF- α em pacientes com DM2.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.MATERIAL E MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDO E DEFINIÇÃO

Trata-se de um estudo prospectivo de intervenção para avaliar o impacto do acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes com DM2 sobre a adesão ao tratamento, o controle metabólico e sobre parâmetros inflamatórios. O projeto foi realizado na Unidade de Saúde da Família (USF), localizada no território de Maruípe, no município de Vitória, ES.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Espírito Santo com o parecer nº 1.856.315 (ANEXO A). Os pacientes com DM2, usuários da USF no território de Maruípe, foram convidados a participar do estudo em caráter voluntário. Aqueles que aceitaram participar assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO B) após receber as informações sobre o projeto. O termo foi assinado em duas vias, onde uma foi entregue ao participante e a outra foi arquivada pelos pesquisadores.

4.2. POPULAÇÃO DE ESTUDO

O estudo foi realizado com pacientes diagnosticados com DM2, de ambos os sexos, na faixa etária de 40 a 70 anos, vinculados às equipes de saúde da família do território de Maruípe. Todos os pacientes que foram convidados e aceitaram a participar do acompanhamento foram selecionados. Pacientes que não conseguiram expressar-se individualmente e apresentaram dificuldade de compreensão foram excluídos. Também foram excluídos pacientes que sofreram trombose, infarto ou acidente vascular cerebral recentes, além de câncer e doença autoimune. Foram identificados 81 pacientes com DM2 para a inclusão no estudo. Esses pacientes selecionados receberam o acompanhamento farmacoterapêutico por um período de 6 meses e foram observados no tempo zero (início da pesquisa) e no tempo de 6 meses (final da pesquisa).

4.3. ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

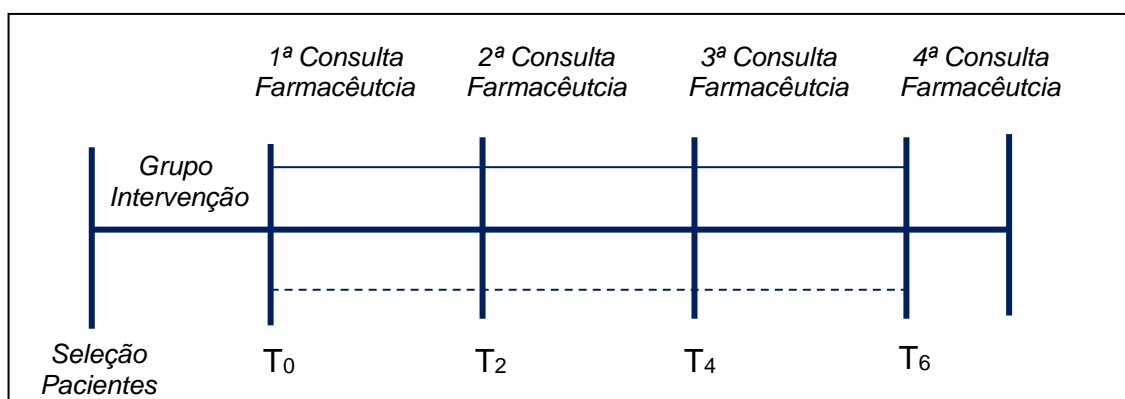
Os pacientes selecionados para a intervenção farmacêutica, além das atividades habituais oferecidas na USF, receberam acompanhamento farmacoterapêutico de forma individual. Para o acompanhamento farmacoterapêutico foi utilizada uma adaptação da metodologia de registro do atendimento no prontuário do paciente em formato de dados subjetivos, objetivos, avaliação e plano (SOAP), previamente padronizado pelo Ministério da Saúde (ANEXOS C). As farmacêuticas selecionadas para a realização do projeto de acompanhamento farmacoterapêutico nas USFs apresentam especialização e experiência na área de Assistência Farmacêutica com ênfase em Farmácia Clínica e Farmacologia Clínica. Dessa forma, a primeira consulta farmacêutica foi enfocada a explicar a importância do estudo, obter o consentimento livre e esclarecido do paciente que aceitou participar, coletar dados sociodemográficos, clínicos, antropométricos e relativos à farmacoterapia. Os dados obtidos foram evoluídos na rede da farmácia da USF (*Rede Bem Estar*) a cada consulta farmacêutica, de modo a formar um banco de dados para posterior análise.

As intervenções farmacêuticas realizadas durante o período de acompanhamento farmacoterapêutico consistiram em: avaliação do regime farmacoterapêutico (necessidade, indicação, sobreposições terapêuticas e conciliação medicamentosa); avaliação de PRM; avaliação e alteração das quantidades e horários das medidas de glicemia capilar no automonitoramento; interações do medicamento com outros fármacos, com alimento, ou com alguma patologia; pictogramas para identificação dos horários de tomada dos medicamentos; separação dos medicamentos por horário; encaminhamento para outros serviços e profissionais; orientações de hábitos saudáveis de vida, medidas não farmacológicas de controle do DM e orientações sobre administração e cuidados com a insulina.

A consulta farmacêutica foi realizada a cada dois meses por um período de seis meses. Vale a pena ressaltar que cada paciente participou no total de quatro consultas farmacêuticas, sendo que, os pacientes foram acompanhados em diferentes tempos devido à carga de trabalho das farmacêuticas das USFs, compreendendo um período de avaliação total de aproximadamente 17 meses, entre julho de 2016 e dezembro de 2017.

Os procedimentos foram registrados nos prontuários dos pacientes e em ficha de acompanhamento realizada pelos pesquisadores. Durante as consultas farmacêuticas, as intervenções consistiram em alterações de medicamentos prescritos, pedidos de exames laboratoriais, informações gerais sobre a saúde dos pacientes e encaminhamento para especialistas (MS, 2014b). A seguir está representado o esquema de consultas farmacêuticas durante um período de 6 meses com os pacientes, sendo a mesma realizada periodicamente a cada 2 meses (Figura 2).

Figura 2. Esquema de consultas farmacêuticas durante o período de 6 meses.



Legenda: T₀: Tempo-zero; T₂: Tempo 2 meses; T₄: Tempo 4 meses e T₆: Tempo 6 meses.

Fonte: próprio autor.

4.4. AVALIAÇÃO DA ADESÃO E DO CONHECIMENTO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A adesão foi avaliada no início (T₀) e no final do acompanhamento farmacoterapêutico (T₆), utilizando o teste de *Morisky-Green*, adaptado para o português (BLOTCH; MELO; NOGUEIRA, 2008; MORISKY; GREEN; LEVINE, 1986).

O teste de *Morisky-Green* (TMG) é uma ferramenta validada de auto-relato para avaliação da adesão, que consiste em quatro perguntas diretas:

- 1 – Você às vezes tem problemas em se lembrar de tomar a sua medicação?

Sim Não

2 – Você às vezes se descuida de tomar seu medicamento?

Sim Não

3 – Quando está se sentindo melhor, você às vezes para de tomar seu medicamento?

Sim Não

4 – Às vezes, se você se sentir pior ao tomar a medicação, você para de tomá-la?

Sim Não

Mediante as respostas, o paciente é classificado em 3 classes de adesão ao tratamento, sendo elas:

- Alta adesão, quando o paciente responde “Não” para todas as perguntas;
- Média adesão, quando o paciente responde “Sim” para 1 ou 2 perguntas;
- Baixa adesão, quando o paciente responde “Sim” para 3 ou 4 perguntas.

Dessa forma, o paciente é classificado como aderente, menos aderente ou não aderente (BLOTCH; MELO; NOGUEIRA, 2008; MORISKY; GREEN; LEVINE, 1986).

Para avaliar o conhecimento acerca do tratamento farmacológico foi utilizado o teste *MedTake* (MTT), o qual consiste em avaliar o conhecimento dos pacientes em relação ao tratamento medicamentoso prescrito. No momento da consulta, o paciente apresentou os medicamentos de que fazia uso e o entrevistador registrou a descrição das informações relativas à prescrição. Em seguida, o entrevistador avaliou o conhecimento acerca da dose, da indicação, da interação com alimentos e da escala de tomada dos medicamentos apresentados pelo paciente (ANEXO C). Assim, o conhecimento relativo a cada medicamento prescrito foi avaliado e recebeu um escore de 0 a 100% (MACLAUGHLIN et al., 2005; RAEHL et al., 2002; VIEIRA; CASSIANI, 2014) (BEN; NEUMANN; MENGUE, 2012)

4.5. AMOSTRA BIOLÓGICA

A coleta de sangue foi realizada no posto de coleta da USF, utilizando tubos do sistema Vacuette® (Geiner Bio-One). O período da coleta foi iniciado em julho de 2016 e terminou em dezembro de 2017. Foi solicitado aos participantes que respeitassem um período de 12 horas de jejum antes da coleta, a qual foi realizada por punção venosa.

Para realização das dosagens bioquímicas como, GJ, HbA1c, CT, HDLc, LDLc, VLDLc, PCRus, gama-GT, uréia, ácido úrico e creatinina plasmática, foi coletado de cada paciente: 4,0 mL de sangue venoso em tubo com anticoagulante EDTA, 4,0 mL de sangue venoso em tubo com anticoagulante fluoreto e 4,0 mL de sangue venoso em tubo sem anticoagulante. Estas amostras foram encaminhadas para o Laboratório Central da Prefeitura Municipal de Vitória, onde foram realizados todos os testes relatados anteriormente.

Para as dosagens dos marcadores inflamatórios (fibrinogênio, IL-6 e TNF- α), foram coletados 4,0 mL de sangue venoso em tubos com citrato de sódio. As amostras obtidas em citrato foram centrifugadas a 3.000 rpm durante 20 minutos, para obtenção das amostras de plasma, e foram aliquotadas, identificadas e armazenadas a -80°C até o momento das dosagens no Laboratório Tommasi e no laboratório de Bioquímica Clínica e Biologia Molecular da UFES.

Para a extração de DNA, foi aliqotado 1,5 mL de sangue venoso do tubo com anticoagulante EDTA. As amostras obtidas para extração de DNA foram identificadas e processadas no laboratório de Bioquímica Clínica e Biologia Molecular da UFES.

4.6. AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS SOCIODEMOGRÁFICOS, ANTROPOMÉTRICOS E CLÍNICOS

Os parâmetros sexo, idade, raça, escolaridade, renda mensal, estado civil, profissão, duração do DM2, idade de diagnóstico DM2, comorbidade/complicações, percepção da glicemia, história familiar DM2, tabagismo, alcoolismo, sedentarismo, medicamentos em uso, índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA), relação cintura/quadril (RCQ), altura, peso, pressão arterial e glicemia capilar foram medidos e/ou obtidos no momento da

realização do acompanhamento farmacoterapêutico, através do questionário respondido pelos pacientes e por meio das informações contidas no prontuário eletrônico de cada paciente.

Os valores de referência utilizados no presente estudo para pressão arterial, IMC, RCQ e CA seguem a seguir. De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia, a PAS e a PAD são consideradas normais quando os valores de pressão são ≤ 120 e ≤ 80 mmHg, respectivamente. Já para o diagnóstico de hipertensão os valores modificam para PAS (140-159 mmHg) e PAD (90-99 mmHg) (MALACHIAS et al., 2016). Em pacientes com DM2, as metas a serem alcançadas são PAS < 130 mmHg e PAD < 80 mmHg (FALUDI et al., 2017).

De acordo com a classificação internacional da obesidade (WHO, 1998; ABESO, 2016), o índice de massa corporal classifica os indivíduos em: IMC $< 18,5$ (kg/m^2) representa magro, IMC entre 18,5 e 24,9 (kg/m^2) representa eutrófico, IMC entre 25 e 29,9 (kg/m^2) representa sobrepeso, IMC entre 30 e 34,9 (kg/m^2) representa obesidade grau I, IMC entre 34 e 39,9 (kg/m^2) representa obesidade grau II e um IMC ≥ 40 (kg/m^2) representa obesidade grau III.

De acordo com *World Health Organization* (WHO, 1998) a classificação da RCQ é definida como alterado para valores $> 1,0$ para homens e $> 0,85$ para mulheres. Com relação à circunferência abdominal (CA) e de acordo com a ABESO (ABESO, 2016) valores maiores ou iguais a 90 cm para homens ou 80 cm para mulheres, é considerado risco aumentado de complicações metabólicas.

4.7. AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

Os parâmetros bioquímicos foram analisados pelo Laboratório Central da Prefeitura Municipal. Os resultados obtidos permitiram traçar os perfis glicêmico e lipídico e avaliar função hepática e renal dos participantes.

4.8. AVALIAÇÃO DOS BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS

Os biomarcadores inflamatórios foram determinados através da avaliação dos níveis de PCRus, fibrinogênio e citocinas (TNF- α e IL-6).

4.8.1. Dosagem de Proteína C Reativa ultrasensível (PCRus)

Os níveis plasmáticos totais de PCRus foram determinados pelo ensaio imunoturbidimétrico com intensificação da reação por partículas de látex revestidas com anticorpos monoclonais anti-PCR, seguindo rigorosamente as instruções dos fabricantes. O ensaio foi realizado pelo Laboratório Central da Prefeitura Municipal de Vitória (PMV).

Valor de referência: Inferior a 0,5 mg/dL

4.8.2. Dosagem de fibrinogênio

A determinação do fibrinogênio foi realizada pelo método de Clauss, utilizando o conjunto diagnóstico HemosIL® Fibrinogen-C, seguindo-se rigorosamente as instruções do fabricante. O ensaio foi realizado pelo Laboratório Tommasi.

Valor de referência: 150 a 370 mg/dL

4.8.3. Dosagem de citocinas (TNF- α e IL-6)

As citocinas (TNF- α e IL-6) foram quantificadas no plasma coletado em CITRATO de cada grupo (antes e depois), utilizando o kit Human TNF- α ou IL-6 standard ABTS ELISA (PEPROTECH), seguindo-se rigorosamente as instruções do fabricante.

4.9. AVALIAÇÃO DOS FATORES GENÉTICOS

4.9.1. Extração de DNA

O DNA genômico dos pacientes foi extraído, a partir de amostras de sangue total colhido em tubo com anticoagulante EDTA, pela adaptação do método *salting out* descrito por Munro e Maniatis (1989). O método requer uso de soluções para lise de hemácias e leucócitos para realizar a extração do DNA.

Uma alíquota de 750 μ L da amostra de sangue total de cada paciente foi transferida para um tubo *ependorf* de 1,5 mL, estéril e incubada com 750 μ L da solução de lise de hemácias por dez minutos, à temperatura ambiente (TA). Durante este período, as amostras foram invertidas de 5 a 6 vezes. Após a lise das hemácias, as amostras foram centrifugadas a 14.000 rpm,

durante 2 minutos. Após a centrifugação o sobrenadante foi descartado e o pellet formado foi ressuspenso. Este procedimento foi realizado duas vezes para todas as amostras. A partir desta fase, o sedimento de leucócitos foi novamente ressuspenso e a ele foram adicionados 500 µL da solução de lise nuclear, 50 µl de SDS 10% e 10 µl de Perclorato de Sódio 5M. As amostras foram homogeneizadas vigorosamente em agitador de tubos (vórtex). Em seguida, foi adicionado à mistura 200 µL de NaCl 4M e as amostras foram novamente agitadas em vórtex durante 30 segundos e, em seguida, centrifugadas a 14.000 rpm durante 3 minutos, a 4°C. O sobrenadante contendo o DNA foi transferido para um novo tubo contendo 500 µL de isopropanol. As amostras foram misturadas por inversão cerca de 20 vezes para que ocorresse a precipitação do DNA, e posteriormente centrifugadas a 14.000 rpm, 4°C, durante 3 minutos. Após o descarte do isopropanol, foram adicionados 500 µL de etanol 70%, refrigerado, para lavar os tubos que foram novamente invertidos por 20 vezes. As amostras foram novamente centrifugadas a 14.000 rpm por 3 minutos à 4°C e o sobrenadante final foi descartado. O pellet de DNA extraído foi mantido overnight a 37°C para secar. Para hidratar o DNA, foram adicionados às amostras 50 µL de solução de hidratação e posteriormente aquecidas por 15 minutos a 65°C em banho-maria. O DNA extraído foi armazenado em freezer a -20°C até a pesquisa do polimorfismo.

O DNA de cada amostra foi quantificado usando-se um espectrofotômetro modelo 150922B EPOCH2TC BioTek Instruments para confirmação da quantidade e pureza do DNA.

4.9.2. Detecção dos Polimorfismos

A avaliação dos fatores genéticos foi realizada a partir da detecção dos polimorfismos nas regiões promotoras dos genes do fibrinogênio (-148 C/T), da IL-6 (-174 G/C) e do TNF- α (-308 G/A e -238 G/A).

Em todas as padronizações foi utilizado o termociclador modelo S1000 ThermalCycler BIORAD (Foster City, CA EUA) na realização da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), para técnica de eletroforese foi utilizada cuba e fonte marca Loccus[®] e por fim, na técnica de digestão foi usado o banho-seco marca Kasvi[®].

Os reagentes utilizados foram oligonucleotídeos (Invitrogen®), desoxirribonucleotídeos (Promega®), tampão (15 mM de MgCl₂, 500 mM de KCl, 100 mM de Tris HCl pH 8,4 e 1% de TritonX-100) e Taq polimerase (Invitrogen®).

4.9.2.1. Pesquisa dos polimorfismos nas regiões promotoras -148 C/T do gene do Fibrinogênio e -174 G/C do gene da IL-6

A técnica de reação em cadeia da polimerase com análise de fragmentos de restrição (PCR-RFLP) foi padronizada para detecção dos polimorfismos -148 C/T na região promotora do gene do fibrinogênio e -174 G/C na região promotora do gene da IL-6, de acordo com condições previamente descritas, utilizando-se os oligonucleotídeos da literatura (FERNÁNDEZ-REAL et al., 2000; IMRAN et al., 2015). As sequências dos iniciadores são mostradas abaixo (Quadro 1).

Quadro 1. Oligonucleotídeos sintéticos utilizados na PCR para detecção dos polimorfismos nas regiões promotoras dos genes do fibrinogênio e interleucina-6.

Iniciadores		Sequência (5' - 3')	Amplicon (pb)
Fibrinogênio	Foward	CCT AAC TTC CCA TCA TTT TGT CCA ATT AA	362 pb
	Reverse	TGT CGT TGA CAC CTT GGG ACT TAA CTA G	
Interleucina-6	Foward	TGA CTT CAG CTT TAC TCT TTG T	198pb
	Reverse	CTG ATT GGA AAC CTT ATT AAG	

Fonte: próprio autor.

Nas reações de PCR foram preparadas misturas para um volume final de 20 µL. As condições de amplificação, como o número de ciclos, concentração de reagentes e temperatura de anelamento foram padronizados para cada segmento genômico a ser amplificado com o objetivo de se obter um bom sinal de amplificação com o mínimo de inespecificidade (Quadros 2 e 3). Em todos os conjuntos de reações de amplificação foi utilizado um tubo sem DNA (branco), que funciona como controle dos reagentes.

Quadro 2. Concentrações de reagentes utilizados na PCR para detecção dos polimorfismos nas regiões promotoras do gene do fibrinogênio (-148 C/T) e da interleucina-6 (-174 G/C).

Fibrinogênio e Interleucina-6		
Reagentes	Concentração	Quantidade (µL)
Água	–	12,7
Tampão	10X	2,0
MgCl₂	50 mM	0,6
dNTP	2 mM	1,5
Foward	10 µM	1,0
Reverse	10 µM	1,0
Taq Polimerase	5 U/µL	0,2
DNA	50 ng/mL	1,0
Volume final	–	20,0

Legenda: MgCl₂: cloreto de magnésio; dNTP: 2’deoxinucleosídeo 5’ trifosfato; DNA: ácido desoxirribonucleico.
Fonte: próprio autor.

O protocolo de amplificação dos produtos da PCR produz uma cadeia de DNA de 362 pb para o polimorfismo do fibrinogênio e uma cadeia de 198pb para o polimorfismo da IL-6. Após amplificação do segmento específico, os produtos de amplificação foram submetidos à digestão, a qual foi realizada com a enzima HindIII (Invitrogen®) e NaIIII (Invitrogen®) para o fibrinogênio e IL-6 respectivamente. O protocolo da digestão dos produtos de PCR necessária para a visualização do polimorfismo pesquisado é descrito no Quadro 4.

Quadro 3. Programa de PCR no termociclador para detecção dos polimorfismos nas regiões promotoras do gene do fibrinogênio (-148 C/T) e da interleucina-6 (-174 G/C).

Estágio	Fibrinogênio		Interleucina-6	
	Temperatura	Tempo	Temperatura	Tempo
Desnaturação inicial	95°C	5'	94°C	10'
1. Desnaturação	95°C	15''	94°C	1'
2. Anelamento	56,5°C	45''	54°C	35''
3. Extensão	72°C	30''	72°C	1'
	72°C	5'	72°C	10'
	4°C	∞	4°C	∞
Ciclos	36x		35x	

Fonte: próprio autor.

Quadro 4. Protocolo de digestão para detecção dos polimorfismos nas regiões promotoras do gene do fibrinogênio (-148 C/T) e da interleucina-6 (-174 G/C).

Reagentes	Fibrinogênio	Interleucina-6
	Quantidade (μL)	Quantidade (μL)
Tampão Enzima	0,4	0,4
Enzima	0,4 (HindIII)	0,2 (NaIIII)
Água	9,2	4,4
Produto PCR	10,0	10,0
Volume total	20,0	15,0
Incubação	Incubar a amostra “overnight” a 37 °C	

Fonte: próprio autor.

Os fragmentos de DNA foram identificados por meio de eletroforese em gel de poliacrilamida a 10%. A corrida eletroforética foi realizada a 80V por 10 minutos e a 230V por 60 minutos. Logo após a corrida, o gel foi corado com nitrato de prata.

Através da separação eletroforética foi possível verificar se o indivíduo analisado era heterozigoto, homozigoto selvagem ou homozigoto mutante, conforme o perfil de bandas descrito no Quadro 5.

Quadro 5. Bandas para genotipagem dos polimorfismos nas regiões promotoras do gene do fibrinogênio (-148 C/T) e da interleucina-6 (-174 G/C).

Polimorfismos	Perfil de bandas	Genótipo
Fibrinogênio	264 e 98 pb	C/C
	362, 264 e 98 pb	C/T
	362 pb	T/T
Interleucina-6	140 e 58 pb	G/G
	198, 140 e 58 pb	G/C
	198 pb	C/C

Fonte: próprio autor.

4.9.2.2. Pesquisa dos polimorfismos -308 G/A e -238 G/A da região promotora do gene do TNF- α

A técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) alelo específica foi padronizada para detecção dos polimorfismos -308 G/A e -238 G/A do gene do TNF α , de acordo com condições previamente descritas, utilizando-se os oligonucleotídeos da literatura (TUGLULAR et al., 2003; MARSH et al., 2003; DEGHAIDE et al., 2009). As sequências dos iniciadores para cada polimorfismo são mostradas abaixo (Quadro 6). Os iniciadores HGBA.A e HGBA.S foram utilizados como controle interno de cada reação.

Quadro 6. Iniciadores utilizados na PCR para detecção dos polimorfismos na regiões promotora do gene do TNF- α .

	Iniciadores		Sequência (5' - 3')	Amplicon
-308 G/A	TNF Genérico	TNFAA308.2	CAG CGG AAA ACT TCC TTG GT	400 pb
	TNF Específico	TNF 308 G TNF 308 A	ATA GGT TTT GAG GGG CAT GG ATA GGT TTT GAG GGG CAT GA	259pb
-238 G/A	TNF Genérico	TNF 238 UP	AGG CAA TAG GTT TTG AGG GCC AT	400 pb
	TNF Específico	TNF 238 G TNF 238 A	CCC CAT CCT CCC TGC TCC TCC CCA TCC TCC CTG CTC T	175pb
Controle de reação		HGBA.S	CGG TAT TTG GAG GTC AGC AC	
		HGBA.A	CCC ACC ACC AAG ACC TAC TT	-

Fonte: próprio autor.

Na PCR, as misturas foram preparadas para um volume final de 10,0 μ L para o polimorfismo -308 G/A e de 9,0 μ L para o -238 G/A. As condições de amplificação, como o número de ciclos, concentração de reagentes e temperatura de anelamento foram padronizados com o objetivo de se obter um bom sinal de amplificação com o mínimo de inespecificidade (Quadros 7 e 8). Em todos os conjuntos de reações de amplificação foi utilizado um tubo sem DNA (branco), que funciona como controle dos reagentes.

Quadro 7. Concentrações de reagentes utilizados na PCR para detecção do polimorfismo (-308 G/A e -238 G/A) na região promotora do gene do TNF- α .

Concentração	Polimorfismo -308 G/A		Polimorfismo -238 G/A	
	Reagentes	Quantidade ((μ L)	Reagentes	Quantidade (μ L)
–	Água	3,86	Água	3,86
10X	Tampão	1,0	Tampão	1,0
50 Mm	MgCl ₂	0,3	MgCl ₂	0,3
2 Mm	dNTP	1,4	dNTP	1,0
10 μ M	Primer HGBA S	05	Primer HGBA S	0,2
10 μ M	Primer HGBA A	0,5	Primer HGBA A	0,2
10 μ M	Primer A ou G	0,3	Primer A ou G	0,2
10 μ M	Primer TNF-A 308.2	0,3	Primer TNF 238 UP	0,2
5 U/ μ L	Taq Polimerase	0,3	Taq Polimerase	0,3
-	Mix	7,0	Mix	7,0
50 ng/mL	DNA	3,0	DNA	2,0
–	Volume final	10,0	Volume final	9,0

Legenda: MgCl₂: cloreto de magnésio; dNTP: 2' deoxinucleosídeo 5' trifosfato; DNA: ácido desoxirribonucleico.

Fonte: próprio autor.

Quadro 8. Programa de PCR utilizado no termociclador com perfil dos ciclos para detecção dos polimorfismos (-308 G/A e -238 G/A) na região promotora do gene do TNF- α .

Estágio	Temperatura	Tempo
Desnaturação inicial	94°C	5'
1. Desnaturação	94°C	45"
2. Anelamento (-308 G/A)	63,2°C	45''
2. Anelamento (-238 G/A)	63,8°C	45"
3. Extensão	72°C	1'
	72°C	5'
	4°C	∞
Ciclos	32x	

Fonte: próprio autor.

Os produtos de amplificação foram submetidos à separação por eletroforese utilizando-se gel de poliacrilamida a 10%, com corrida a 80V por 10 minutos e a 230V por 60 minutos, para ambos os polimorfismos. Através da separação eletroforética foi possível verificar se o indivíduo analisado foi heterozigoto G/A, homozigoto G/G ou homozigoto A/A, conforme o perfil de bandas para cada polimorfismo.

4.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram registrados usando o programa Excel (versão 2007) e para a análise estatística foram utilizados o programa GraphPad Prism 6.0 e o Software SPSS 22.0. O estudo contou com variáveis quantitativas e qualitativas (categóricas). Foi considerado um intervalo de confiança de 95% ($\alpha=0,05$). Verificaram-se quais variáveis quantitativas possuíram distribuição normal por meio do teste de Shapiro Wilk.

A apresentação dos dados foi feita na forma de média \pm desvio padrão e/ou mediana e intervalo interquartil (75% - 25%), quando havia dados que não seguiam a normalidade e com muitos *outliers*, sendo usada a mediana por ser um valor central dos dados, pouco afetada pela presença de valores discrepantes, como a média.

Para avaliar a associação existente entre variáveis qualitativas independentes foi utilizado o teste qui-quadrado (χ^2) ou o teste exato de Fisher, quando o número de amostra foi menor que cinco. Já para os dados nominais pareados, ou seja, com pares de indivíduos correspondentes (antes e depois) foi utilizado o teste *McNemar* para avaliar a associação existente entre as variáveis dicotômicas.

Em relação às variáveis quantitativas dependentes, os testes aplicados foram o teste t pareado quando as amostras apresentaram distribuição normal e o teste não paramétrico Wilcoxon pareado para as variáveis que não seguiram a normalidade. Já para as variáveis quantitativas independentes o teste aplicado foi o teste de Mann-Whitney devido as variáveis não apresentaram uma distribuição normal.

Para determinação dos níveis plasmáticos dos marcadores inflamatórios em relação ao genótipo e ao alelo foram utilizados testes t pareado e Wilcoxon pareado para as variáveis

dependentes, enquanto para as variáveis independentes foi usado o teste de Mann Whitney por se tratar de variáveis que não seguiram a normalidade. Na realização do teste de correlação utilizou-se o teste de correlação de Spearman em decorrência das variáveis não apresentarem distribuição normal.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

Para formar o grupo de estudo, esta pesquisa contou com a participação de pacientes cadastrados na unidade básica de saúde da região de Maruípe, pertencente ao município de Vitória / ES.

Os pacientes com diagnóstico de DM2 foram convidados a participar do presente estudo em caráter voluntário, assim, para compor o grupo de intervenção farmacêutica foram selecionados 81 pacientes.

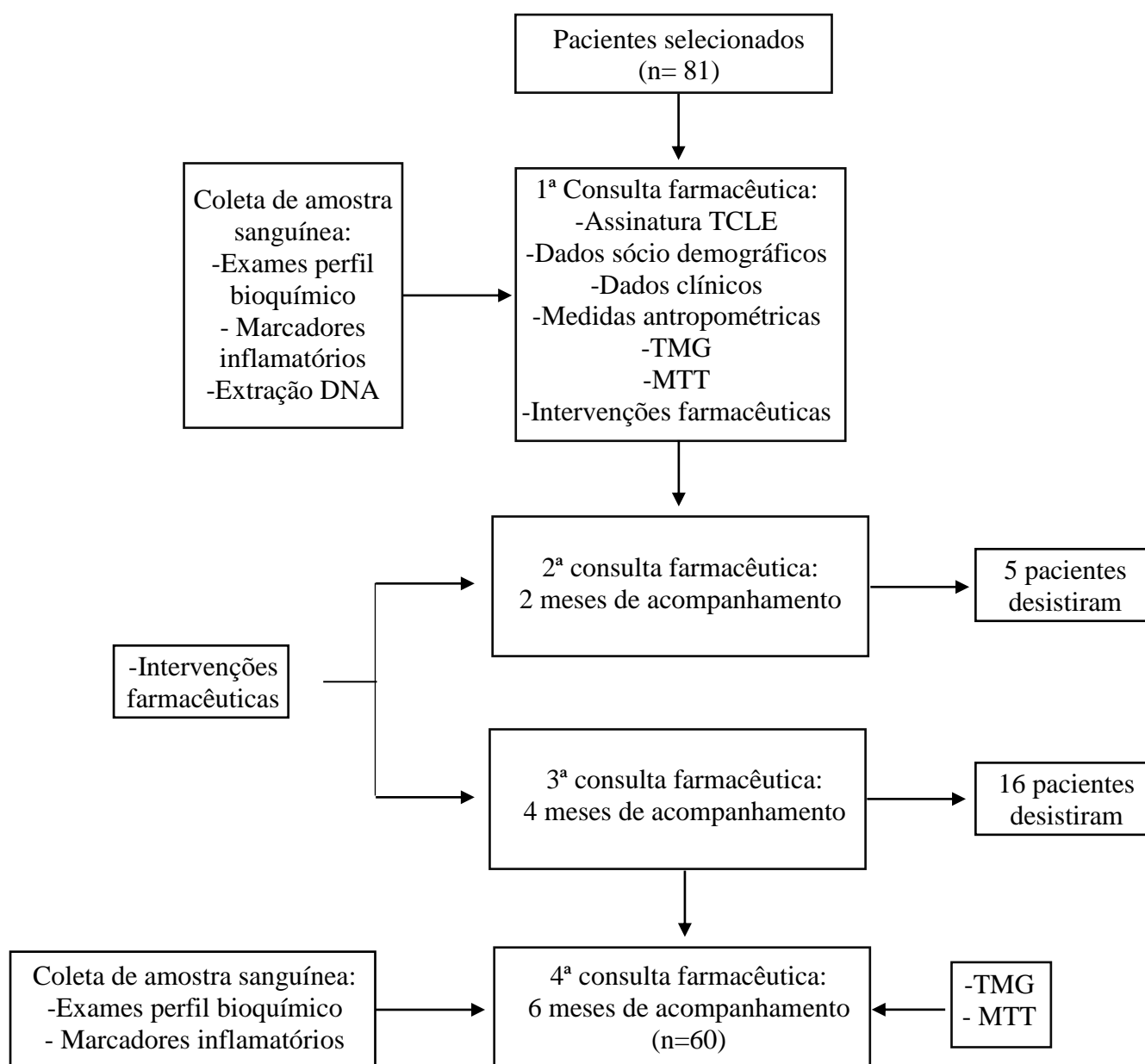
Os pacientes selecionados compareceram e concordaram em participar do acompanhamento farmacoterapêutico, mediante assinatura do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE). Dos 81 pacientes avaliados, apenas 60 pacientes concluíram o acompanhamento farmacoterapêutico no período de 6 meses, sendo que 5 compareceram apenas na primeira consulta e 16 compareceram até a terceira consulta, configurando uma perda de aproximadamente 20% (Figura 3).

5.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

As informações adquiridas através do acompanhamento farmacoterapêutico, dos questionários aplicados e do prontuário eletrônico dos pacientes permitiram determinar as características sociodemográficas e clínicas dos participantes que completaram o estudo no período de 6 meses. A distribuição dessas características está representada nas Tabelas 1 e 2. Além disso, os pacientes foram estratificados em subgrupos de acordo com o controle da HbA1c. Pacientes adultos com HbA1c < 7% e pacientes idosos com HbA1c < 7,5% foram considerados com controle adequado (ADA, 2015) e pacientes fora desses valores foram considerados como controle inadequado de HbA1c.

De acordo com as variáveis sociodemográficas, a maioria da população era do sexo feminino (75%), contudo o teste exato de Fisher mostrou que não houve diferença entre os subgrupos no que diz respeito à variável sexo ($p=0,2377$).

Figura 3. Representação do acompanhamento farmacoterapêutico e da entrada e saída dos participantes até o final do estudo.



Legenda: TCLE: termo de consentimento livre esclarecido; TMG: teste Morisky-Green; MTT: teste MedTake; DNA: ácido desoxirribonucleico.

Fonte: próprio autor.

A idade média dos participantes foi $58,5 \pm 9,2$ anos, não havendo diferença estatística entre os subgrupos, como evidencia o teste t pareado ($p=0,5720$). Em relação aos grupos de idade, a faixa etária predominante foi a de maior ou igual 61 anos, seguida da de 51 a 60 anos. Apenas

20% foi referente à faixa etária menor ou igual a 50 anos. Ao submeter ao teste qui quadrado não houve diferença estatística entre os subgrupos ($p=0,3557$).

Em relação à raça ou cor, os participantes em sua grande maioria eram da raça parda e branca, 40% e 35% respectivamente, compondo um total de 75% dos pacientes, evidenciando que a população negra foi a de menor prevalência no estudo. A caracterização dos pacientes com DM2 em relação à raça não apresentou diferença estatística entre os subgrupos ($p=0,6974$) quando aplicado o teste qui quadrado.

A população de estudo apresentou baixo grau de escolaridade, na qual a maioria era composta por pacientes com o primeiro grau incompleto (28,3%). Já no que se refere à renda mensal foi possível perceber que a maioria da população recebia em torno de 1 a 2 salários mínimos, caracterizando uma população com déficit socioeconômico. Ao aplicar os testes estatísticos para ambas variáveis, os mesmos não apresentaram diferença estatística entre os subgrupos.

Em relação às variáveis estado civil e profissão, a maioria dos pacientes relatou trabalhar e serem casados, ao aplicar o teste qui quadrado não observou diferença entre as variáveis profissão e estado civil, com valores de $p=0,4476$ e $p=0,5279$, respectivamente.

A distribuição das características clínicas está contida na Tabela 2, na qual mostra que os pacientes apresentaram diagnóstico de DM2 há 5 anos ou mais, predominantemente. Além disso, a média de idade dos pacientes no momento em que souberam que tinham o diagnóstico de DM2 foi de $49,1 \pm 11,2$ anos.

Entre os 60 pacientes, observou-se relato majoritário de histórico familiar de DM. Dentre as variáveis clínicas, a maioria da população relatou ter comorbidades/complicações associadas ao DM2, incluindo hipertensão, dislipidemia, obesidade, transtornos mentais, retinopatia, nefropatia, neuropatia e cardiopatia (conforme Tabela 2).

De acordo com a resposta do paciente, a maioria tinha uma percepção de glicemia como um pouco controlada, contudo ao avaliar o controle da glicemia através da dosagem de HbA1c percebeu-se que cerca da metade desses pacientes apresentaram um controle glicêmico inadequado. Em relação à prática de exercício, a maioria dos pacientes não realizavam atividade física, configurando uma população sedentária. Quanto à percepção da glicemia e a

prática de exercício físico, o estudo mostrou que não houve diferença estatística entre os subgrupos quando aplicado o teste exato de Fisher para ambas as variáveis.

Por outro lado, o consumo de bebida alcoólica e o tabagismo apresentaram frequência baixa no grupo de estudo, onde 71,7% dos pacientes não faziam uso de bebida alcoólica e 75,0% não eram fumantes. No consumo de bebida alcoólica não houve diferença significativa entre os subgrupos ($p=1,000$), demonstrando que ambos os grupos ingeriam bebida alcoólica na mesma proporção, com frequências semelhantes de 29% para os pacientes com controle adequado da glicemia e 26,7% para os pacientes com controle inadequado. Em relação a variável tabagismo, a maior parte dos pacientes não eram fumantes e o teste qui quadrado não mostrou diferença estatística em relação à variável qualitativa tabagismo ($p=1,000$) entre os participantes dos dois subgrupos.

Em relação à terapia medicamentosa utilizada para o tratamento do DM2, observou-se que grande parte dos indivíduos do estudo fazia o uso de hipoglicemiantes orais quando comparados ao uso de insulina em monoterapia e em relação à combinação terapêutica de hipoglicemiantes orais e insulina.

Os pacientes foram classificados em subgrupos por apresentar um controle adequado e inadequado da glicemia mediante a dosagem da HbA1c, havendo diferença estatística quando realizado o teste qui quadrado ($p=0,0192$) a respeito da utilização de hipoglicemiantes orais, mostrando que no total 60 pacientes, 63,3% faziam uso de hipoglicemiantes orais, sendo 40,0% do subgrupo com controle adequado da glicemia e 23,3% do subgrupo com controle inadequado, demonstrando que utilização dos hipoglicemiantes orais é maior no subgrupo com um adequado controle da glicemia em comparação ao subgrupo com inadequado controle da glicemia. Além disso, foi observado que a utilização de insulina foi maior naqueles pacientes que apresentaram uma maior dificuldade no controle glicêmico (25,0%) em relação aos pacientes com um adequado controle (11,6%).

Tabela 1. Características sociodemográficas dos participantes com DM2 no início do estudo, classificados em relação ao controle da hemoglobina glicada. Vitória-ES, Brasil. 2016.

Características	Total (n=60)	HbA1c		Valor p
		Adequado (n=31)	Inadequado (n=29)	
<i>Gênero n, %</i>				
Masculino	15,0 (25,0)	10,0 (16,7)	5,0 (8,3)	0,2377 (a)
Feminino	45,0 (75,0)	21,0 (35,0)	24,0 (40,0)	
<i>Idade média (DP)</i>				
≤ 50 anos	12,0 (20,0)	5,0 (8,3)	7,0 (24,2)	0,5720 (b)
51-60 anos	20,0 (33,3)	12,0 (20,0)	8,0 (13,3)	
≥ 61 anos	28,0 (46,7)	14,0 (23,3)	14,0 (23,3)	
<i>Raça n, %</i>				
Branca	21,0 (35,0)	11,0 (18,3)	10,0 (16,7)	0,6974 (c)
Negra	14,0 (23,3)	6,0 (10,0)	8,0 (13,3)	
Parda	24,0 (40,0)	13,0 (21,7)	11,0 (18,3)	
Amarela	1,0 (1,7)	1,0 (1,7)	0,0 (0,0)	
<i>Escolaridade n, %</i>				
Analfabeto	2,0 (3,3)	2,0 (3,3)	0,0 (0,0)	0,4921 (a)
1º grau incompleto	17,0 (28,)	8,0 (13,3)	9,0 (15,0)	0,7765 (a)
1º grau completo	10,0 (16,7)	3,0 (5,0)	7,0 (11,7)	0,1747 (a)
2º grau incompleto	10,0 (16,7)	7,0 (11,7)	3,0 (5,0)	0,3022 (a)
2º grau completo	16,0 (26,7)	8,0 (13,3)	8,0 (13,3)	1,000 (a)
Superior incompleto	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	1,000 (a)
Superior completo	3,0 (5,0)	2,0 (3,3)	1,0 (1,7)	1,000 (a)
Outro	2,0 (3,3)	1,0 (1,7)	1,0 (1,7)	1,000 (a)
<i>Renda Mensal n, %</i>				
<1 salário mínimo	6,0 (10,0)	6,0 (10,0)	0,0 (0,0)	0,1524 (c)
1-2 salário mínimo	22,0 (36,7)	9,0 (15,0)	13,0 (21,7)	
2-3 salário mínimo	8,0 (13,3)	4,0 (6,7)	4,0 (6,7)	
3-4 salário mínimo	10,0 (16,7)	6,0 (10,0)	4,0 (6,7)	
>4 salário mínimo	10,0 (16,7)	5,0 (8,3)	5,0 (8,3)	
Não possui renda	4,0 (6,6)	1,0 (1,6)	3,0 (5,0)	
<i>Estado civil n, %</i>				
Solteiro	28,0 (46,7)	13,0 (21,7)	15,0 (25,0)	0,4476 (c)
Casado	32,0 (53,3)	18,0 (30,0)	14,0 (23,3)	
<i>Profissão n, %</i>				
Trabalha	23,0 (38,3)	13,0 (21,7)	13,0 (21,7)	0,5279 (c)
Não-Trabalha	20,0 (33,3)	9,0 (15,0)	11,0 (18,3)	
Aposentado	17,0 (28,4)	9,0 (15,0)	5,0 (8,3)	

Legenda: * Indica diferença estatística para $p < 0,05$ (5%). DM2: Diabetes mellitus tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicada; DP: desvio padrão. (a) Teste exato de Fisher; (b) Teste t pareado; (c) Qui-quadrado χ^2 .

Fonte: próprio autor.

Tabela 2. Características clínicas dos participantes com DM2 no início do estudo, classificados em relação ao controle da hemoglobina glicada. Vitória-ES, Brasil. 2016.

Características	Total (n=60)	HbA1c		Valor p
		Adequado (n=31)	Inadequado (n=29)	
<i>Duração do DM2 n, %</i>				
≤ 5 anos	17,0 (28,3)	11,0 (18,3)	6,0 (10,0)	0,2577 (a)
> 5 anos	43,0 (71,7)	20,0 (33,3)	23,0 (38,4)	
<i>Idade de diagnóstico DM2 média (DP)</i>	49,1 (11,2)	51,5 (9,5)	46,6 (12,4)	0,1046 (b)
<i>Comorbidades/Complicações n, %</i>				
Dislipidemia	40,0 (66,7)	24,0 (40,0)	16,0 (26,7)	0,1004 (a)
Hipertensão	46,0 (76,7)	21,0 (35,0)	25,0 (41,7)	0,1290 (a)
Obesidade	25,0 (41,7)	10,0 (16,7)	15,0 (25,0)	0,1264 (c)
Distúrbios mentais	15,0 (25,0)	9,0 (15,0)	6,0 (10,0)	0,5564 (a)
Neuropatia	4,0 (6,7)	1,0 (1,7)	3,0 (5,0)	0,3455 (a)
Cardiopatia	1,0 (1,7)	1,0 (1,7)	0,0 (0,0)	1,0000 (a)
Nefropatia	2,0 (3,3)	1,0 (1,7)	1,0 (1,7)	1,0000 (a)
Retinopatia	7,0 (11,7)	4,0 (6,7)	3,0 (5,0)	1,0000 (a)
Nada	2,0 (3,3)	1,0 (1,7)	1,0 (1,7)	1,0000 (a)
<i>Percepção da Glicemia n, %</i>				
Nada controlada	8,0 (13,3)	2,0 (3,3)	6,0 (10,0)	0,1398 (a)
Um pouco controlada	43,0 (71,7)	24,0 (40,0)	19,0 (31,7)	0,3037 (a)
Bem controlada	6,0 (10,0)	4,0 (6,7)	2,0 (3,3)	0,6719 (a)
Completamente controlada	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	1,0000 (a)
Não sabe	3,0 (5,0)	1,0 (1,7)	2,0 (3,3)	0,6059 (a)
<i>História Familiar DM2 n, %</i>				
Sim	48,0 (80,0)	26,0 (43,3)	22,0 (36,7)	0,5269 (a)
Não	8,0 (13,3)	5,0 (8,3)	7,0 (11,7)	
<i>Tabagismo n, %</i>	9,0 (15,0)	6,0 (10,0)	3,0 (5,0)	0,4743 (a)
<i>Alcoolismo n, %</i>	17,0 (28,3)	9,0 (15,0)	8,0 (13,3)	1,0000 (a)
<i>Sedentarismo n, %</i>	40,0 (66,7)	17,0 (28,3)	23,0 (38,3)	0,0579 (a)
<i>Tipos de Medicamentos n, %</i>				
Hipoglicemiantes Orais	38,0 (63,3)	24,0 (40,0)	14,0 (23,3)	0,0192* (c)
Insulina	6,0 (10,0)	2,0 (3,3)	4,0 (6,7)	0,4168 (a)
Ambos	16,0 (26,7)	5,0 (8,3)	11,0 (18,3)	0,0563 (c)

Legenda: * Indica diferença estatística para $p < 0,05$ (5%). DM2: Diabetes mellitus tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicada; DP: desvio padrão. (a) Teste exato de Fisher; (b) Teste t pareado; (c) Qui-quadrado χ^2 .

Fonte: próprio autor.

Os medicamentos de uso contínuo de maior frequência utilizada pela população de estudo foram aqueles relacionados aos tratamentos de DM2, hipertensão, dislipidemia, transtornos mentais e outros, representados na Tabela 3.

O tratamento para o DM2 consistia em sua maioria pela utilização da metformina (biguanida) 85%. Já os medicamentos que apresentaram maior frequência de utilização para o tratamento da hipertensão foram a losartana (antagonista da angiotensina II) com 48,3%, seguida da hidroclorotiazida (diurético tiazídico) com 35,0%, enalapril (inibidor da ECA) e anlodipino (inibidor de canal de cálcio) com frequências de 25,0% e 23,3%, respectivamente. Em relação aos medicamentos de uso contínuo para o tratamento da dislipidemia evidenciou-se apenas duas classes, a classe da estatina (sinvastatina) com frequência de 53,3% e a classe do fibrato (fenofibrato) com 6,7%. Quanto à distribuição dos medicamentos utilizados para o tratamento de transtornos mentais o mais frequente foi o clonazepam (benzodiazepínico). Outros medicamentos de uso contínuo, utilizados pelos pacientes do estudo, foram o AAS (anti-inflamatório não-esteroidal) com frequência de 33,3%, o omeprazol (inibidor da bomba de prótons) com 41,7%, carbonato de cálcio + vitamina D com 21,7% e a Levotiroxina (hormônio) com 13,3% dos pacientes (conforme Tabela 3).

Ao segregar os pacientes em subgrupos de acordo com o controle da HbA1c foi possível observar que em relação à utilização de insulina ($p=0,0391$) e AAS ($p=0,0176$) houve diferença significativa entre os subgrupos, evidenciando que a maior frequência de utilização desses medicamentos se encontra na população de pacientes com o controle inadequado da HbA1c (conforme Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição dos pacientes com DM2 segundo o perfil medicamentoso utilizado e classificados em relação ao controle da hemoglobina glicada. Vitória-ES, Brasil. 2016.

Tratamento	Total (n=60)	HbA1c		Valor p
		Adequado (n=31)	Inadequado (n=29)	
<i>Diabetes</i>				
Metformina n, %				
Sim	51,0 (85,0)	27,0 (45,0)	24,0 (40,0)	0,7270 (a)
Não	9,0 (15,0)	4,0 (6,7)	5,0 (8,3)	
Insulina n, %				
Sim	23,0 (38,3)	8,0 (13,3)	15,0 (25,0)	0,0391*(c)
Não	37,0 (61,7)	23,0 (38,3)	14,0 (23,3)	
Gliclazida n, %				
Sim	13,0 (21,7)	4,0 (6,7)	9,0 (15,0)	0,1207 (a)
Não	47,0 (78,3)	27,0 (45,0)	20,0 (33,3)	
Glimepirida n, %				
Sim	11,0 (18,3)	6,0 (10,0)	5,0 (8,3)	1,000 (a)
Não	49,0 (81,7)	25,0 (41,7)	24,0 (40,0)	
Sitagliptina n, %				
Sim	2,0 (3,3)	2,0 (3,3)	0,0 (0,0)	0,4921 (a)
Não	58,0 (96,7)	29,0 (48,3)	29,0 (48,3)	
Glibenclamida n, %				
Sim	1,0 (1,7)	0,0 (0,0)	1,0 (1,7)	0,4833 (a)
Não	59,0 (98,3)	31,0 (51,7)	28,0 (46,7)	
<i>Hipertensão</i>				
Losartana n, %				
Sim	29,0 (48,3)	13,0 (21,7)	16,0 (26,7)	0,3052 (c)
Não	31,0 (51,7)	18,0 (30,0)	13,0 (21,7)	
Hidroclorotiazida n, %				
Sim	21,0 (35,0)	8,0 (13,3)	13,0 (21,7)	0,1227 (c)
Não	39,0 (65,0)	23,0 (38,3)	16,0 (26,7)	
Enalapril n, %				
Sim	15,0 (25,0)	6,0 (10,0)	9,0 (15,0)	0,3763 (a)
Não	45,0 (75,0)	25,0 (41,7)	20,0 (33,3)	
Anlodipino n, %				
Sim	14,0 (23,3)	6,0 (10,0)	7,0 (11,7)	0,3241 (a)
Não	46,0 (76,7)	25,0 (41,7)	13,0 (21,7)	
Atenolol n, %				
Sim	7,0 (11,7)	3,0 (5,0)	4,0 (6,7)	0,7023 (a)
Não	53,0 (88,3)	28,0 (46,7)	25,0 (41,7)	
Furosemida n, %				
Sim	6,0 (10,0)	2,0 (3,3)	4,0 (6,7)	0,4168 (a)

Não	54,0 (90,0)	29,0 (48,3)	25,0 (41,7)	
Espiro lactona n, %				
Sim	4,0 (6,7)	1,0 (1,7)	3,0 (5,0)	0,3455 (a)
Não	56,0 (93,3)	30,0 (50,0)	26,0 (43,3)	
<hr/>				
<i>Dislipidemia</i>				
Sinvastatina n, %				
Sim	32,0 (53,3)	16,0 (26,7)	16,0 (26,7)	0,7824 (c)
Não	28,0 (46,7)	15,0 (25,0)	13,0 (21,7)	
Fenofibrato n, %				
Sim	4,0 (6,7)	1,0 (1,7)	3,0 (5,0)	0,3455 (a)
Não	56,0 (93,3)	30,0 (50,0)	26,0 (43,3)	
<hr/>				
<i>Transtornos Mentais</i>				
Clonazepam n, %				
Sim	12,0 (20,0)	8,0 (13,3)	4,0 (6,7)	0,3374 (a)
Não	48,0 (80,0)	23,0 (38,3)	25,0 (41,7)	
Citalopram n, %				
Sim	5,0 (8,3)	3,0 (5,0)	2,0 (3,3)	1,000 (a)
Não	55,0 (91,7)	28,0 (46,7)	27,0 (45,0)	
Fluoxetina n, %				
Sim	4,0 (6,7)	2,0 (3,3)	2,0 (3,3)	1,000 (a)
Não	56,0 (93,3)	29,0 (48,3)	27,0 (45,0)	
Amitriptilina n, %				
Sim	3,0 (5,0)	3,0 (5,0)	0,0 (0,0)	0,2381 (a)
Não	57,0 (95,0)	28,0 (46,7)	29,0 (48,3)	
Diazepam n, %				
Sim	3,0 (5,0)	2,0 (3,3)	1,0 (1,7)	1,000 (a)
Não	57,0 (95,0)	29,0 (48,3)	28,0 (46,7)	
Risperidona n, %				
Sim	2,0 (3,3)	1,0 (1,7)	1,0 (1,7)	1,000 (a)
Não	58,0 (96,7)	30,0 (50,0)	28,0 (46,7)	
<hr/>				
<i>Outros</i>				
AAS n, %				
Sim	20,0 (33,3)	6,0 (10,0)	14,0 (23,3)	0,0176* (c)
Não	40,0 (66,7)	25,0 (41,7)	15,0 (25,0)	
Omeprazol n, %				
Sim	25,0 (41,7)	12,0 (20,0)	13,0 (21,7)	0,6310 (c)
Não	35,0 (58,3)	19,0 (31,7)	16,0 (26,7)	
Carb. Cálcio+Vit. D n, %				
Sim	13,0 (21,7)	6,0 (10,0)	7,0 (11,7)	0,6531 (c)
Não	47,0 (78,3)	25,0 (41,7)	22,0 (36,7)	
Levotiroxina n, %				
Sim	8,0 (13,3)	3,0 (5,0)	5,0 (8,3)	0,4653 (a)

Não	52,0 (86,7)	28,0 (46,7)	24,0 (40,0)
-----	-------------	-------------	-------------

Legenda: * Indica diferença estatística para $p < 0,05$ (5%). DM2: Diabetes mellitus tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicada; AAS: ácido acetilsalicílico. (a) Teste exato de Fisher; (c) Qui-quadrado χ^2 .

Fonte: próprio autor.

5.2. ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

Embora não exista uma definição padronizada para polifarmácia, neste estudo, a mesma foi considerada como o uso de cinco ou mais medicamentos por dia. (HAJJAR, CAFIERO, HANLON, 2007). A Tabela 4 apresenta a mediana do número de medicamentos utilizados pelos pacientes antes e depois do acompanhamento. Segundo o teste t pareado não foi observada diferença estatística entre os grupos ($p=0,3022$), evidenciando que os pacientes mantiveram o uso de uma quantidade de medicamentos que conferiu uma polifarmácia.

Na avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso através do teste *Morisky-Green* (TMG), observou-se uma diferença estatística entre os grupos antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico pelo teste McNemar ($p < 0,0001$), demonstrando que os pacientes obtiveram uma melhora significativa na adesão ao tratamento medicamentoso. Em relação à alta adesão houve diferença significativa entre os grupos ($p < 0,0001$), onde a frequência de pacientes que reportaram apresentar uma alta adesão aumentou de 40% para 88,3% após o acompanhamento, demonstrando que os pacientes que não eram aderentes ao tratamento apresentaram uma melhora significativa na adesão. Já em relação àqueles que apresentaram média adesão foi observado o inverso, onde a frequência reduziu significativamente de 50% para 10% após acompanhamento ($p < 0,0001$), evidenciando que os pacientes que não eram aderentes ao tratamento se tornaram aderentes. Não houve diferença estatística entre os grupos antes e depois do acompanhamento para baixa adesão ($p=0,1140$), conforme Tabela 4.

Neste estudo, a principal razão para a média e baixa adesão no TMG relatada pelos pacientes antes do acompanhamento foi a dificuldade em lembrar de tomar o medicamento (31,7%) e o descuido de tomar o medicamento (43,3%), contudo após o acompanhamento farmacoterapêutico houve uma redução significativa para 8,3% ($p=0,0025$) e 6,7% ($p < 0,0001$), respectivamente, nessas dificuldades (Tabela 4).

Tabela 4. Avaliação da adesão ao tratamento de pacientes com DM2 submetidos ao acompanhamento farmacoterapêutico durante 6 meses.

Adesão ao tratamento	Antes		Depois		Valor <i>p</i>
	n	%	n	%	
<i>Número de medicamentos mediana, Q3-Q1</i>	6,0 (8,0 – 4,0)		6,5 (8,0 – 4,0)		0,3022 (b)
<i>Teste Morisky-Green</i>					
Alta adesão (0)	24,0	40,0	53,0	88,3	<0,0001**** (a)
Média adesão (1-2)	30,0	50,0	6,0	10,0	<0,0001**** (a)
Baixa adesão (3-4)	6,0	10,0	1,0	1,7	0,1140 (a)
<i>Perguntas Teste Morisky-Green</i>					
<i>TMG-1</i>					
Não	41,0	68,3	55,0	91,7	0,0025* (a)
Sim	19,0	31,7	5,0	8,3	
<i>TMG-2</i>					
Não	34,0	56,7	56,0	93,3	<0,0001* (a)
Sim	26,0	43,3	4,0	6,7	
<i>TMG-3</i>					
Não	53,0	88,3	59,0	98,3	0,0612 (a)
Sim	7,0	11,7	1,0	1,7	
<i>TMG-4</i>					
Não	49,0	81,7	59,0	98,3	0,0042* (a)
Sim	11,0	18,3	1,0	1,7	

Legenda: * Indica diferença estatística para $p < 0,05$ (5%). DM2: Diabetes mellitus tipo 2; TMG: teste Morisky-Green. (a) Teste Exato de Fisher; (b) Teste t pareado.

Fonte: próprio autor.

Na análise do teste *MedTake* foi realizado uma avaliação quantitativa da utilização dos medicamentos em relação a dose prescrita, indicação, escala de tomada e interação com alimentos. A Tabela 5 apresenta o perfil de conhecimento do tratamento farmacológico pelo teste *MedTake*. Os dados também estão representados em gráfico de barras para cada parâmetro avaliado, indicando as diferenças estatísticas encontradas e o valor *p* (Gráfico 1). Em relação ao escore total, houve diferença estatística entre os grupos antes e depois do acompanhamento ($p < 0,0001$), demonstrando que os pacientes adquiriram um maior conhecimento acerca do tratamento farmacológico.

Quanto a cada parâmetro avaliado, os menores valores de escore foram encontrados nos pacientes antes do acompanhamento quando comparados aos valores obtidos depois do acompanhamento, conforme Tabela 5. Segundo o teste Wilcoxon pareado houve diferença

estatística para o parâmetro dose ($p < 0,0001$), indicação ($p < 0,0001$), escala de tomada ($p < 0,0001$) e interação com alimentos ($p < 0,0001$), demonstrando um maior domínio acerca da dose prescrita, indicação clínica do medicamento, posologia e interação com alimentos. Além disso, observou-se que os pacientes apresentaram conhecimento sobre as enfermidades acometidas e o motivo da utilização de cada medicamento.

Ao estratificar o teste *MedTake* em valores maiores ou iguais a 90% e valores menores que 90% observou-se um número reduzido de 6 pacientes (10%) antes do acompanhamento que apresentavam um conhecimento adequado ao tratamento farmacológico. Em contrapartida, após o acompanhamento farmacoterapêutico, esse número aumentou significativamente para 30 pacientes (50%), e quando analisados estatisticamente se mostraram diferentes, segundo o teste exato de Fisher com valor de $p < 0,0001$, conforme Tabela 5. O escore de 90% para o *MedTake* foi escolhido como conhecimento adequado pois abrange a maioria dos parâmetros do teste. Cada parâmetro confere ao escore total 25%, assim um valor de 90% compreende praticamente todos os parâmetros como dose, indicação, escala de tomada e interação com alimentos.

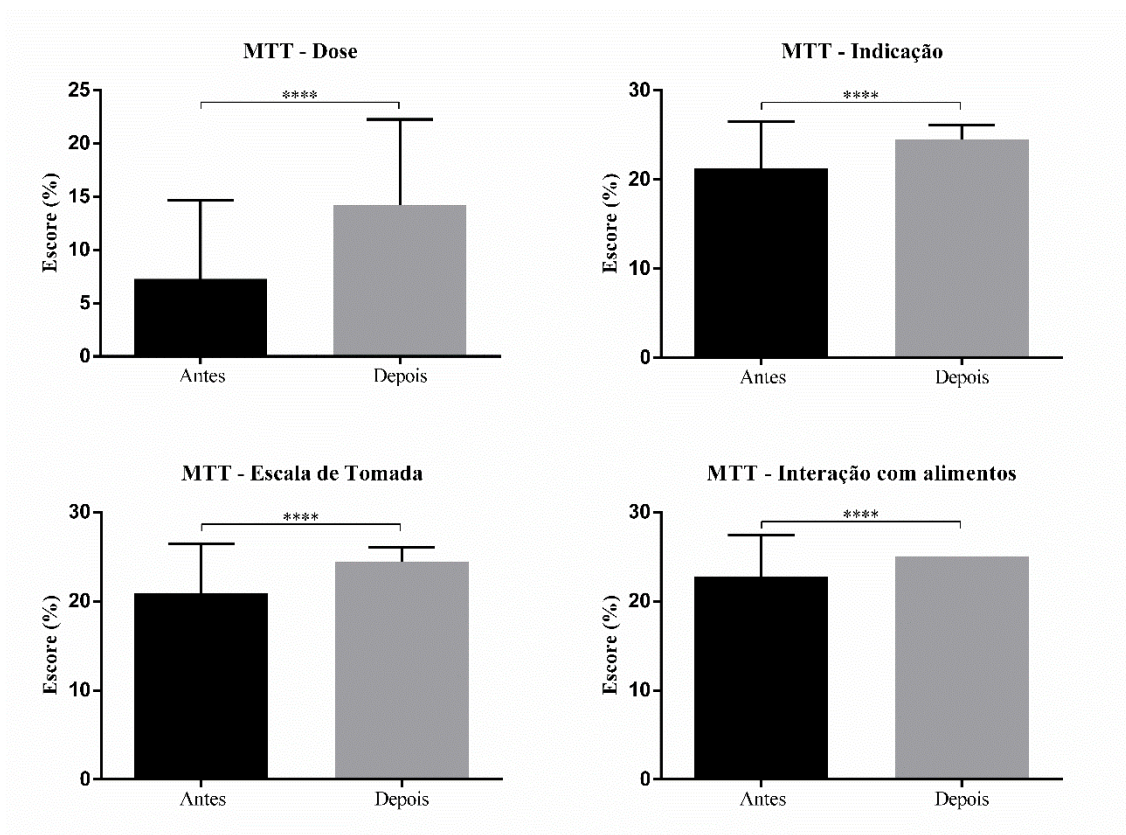
Tabela 5. Avaliação do conhecimento ao tratamento através do teste MedTake de pacientes com DM2 submetidos ao acompanhamento farmacoterapêutico durante 6 meses.

Conhecimento	Antes		Depois		Valor <i>p</i>
	Mediana (Q3-Q1)		Mediana (Q3-Q1)		
<i>Teste MedTake</i>					
Escore Total	75,0 (83,6 – 66,0)		89,9 (95,0 – 80,3)		<0,0001**** (b)
Dose	6,0 (12,5 – 0,0)		15,9 (20,0 – 6,3)		<0,0001**** (d)
Indicação	25,0 (25,0 – 18,8)		25,0 (25,0 – 25,0)		<0,0001**** (d)
Escala de tomada	23,9 (25,0 – 18,8)		25,0 (25,0 – 25,0)		<0,0001**** (d)
Interação com alimento	25,0 (25,0 – 23,4)		25,0 (25,0 – 25,0)		<0,0001**** (d)
<i>Escore MTT n, %</i>					
≥90%	6,0	10,0%	30,0	50,0%	<0,0001**** (a)
<90%	54,0	90,0%	30,0	50,0%	

Legenda: * Indica diferença estatística para $p < 0,05$ (5%). MTT: teste MedTake. (a) Teste Exato de Fisher; (b) Teste t pareado; (d) Teste de Wilcoxon pareado.

Fonte: próprio autor.

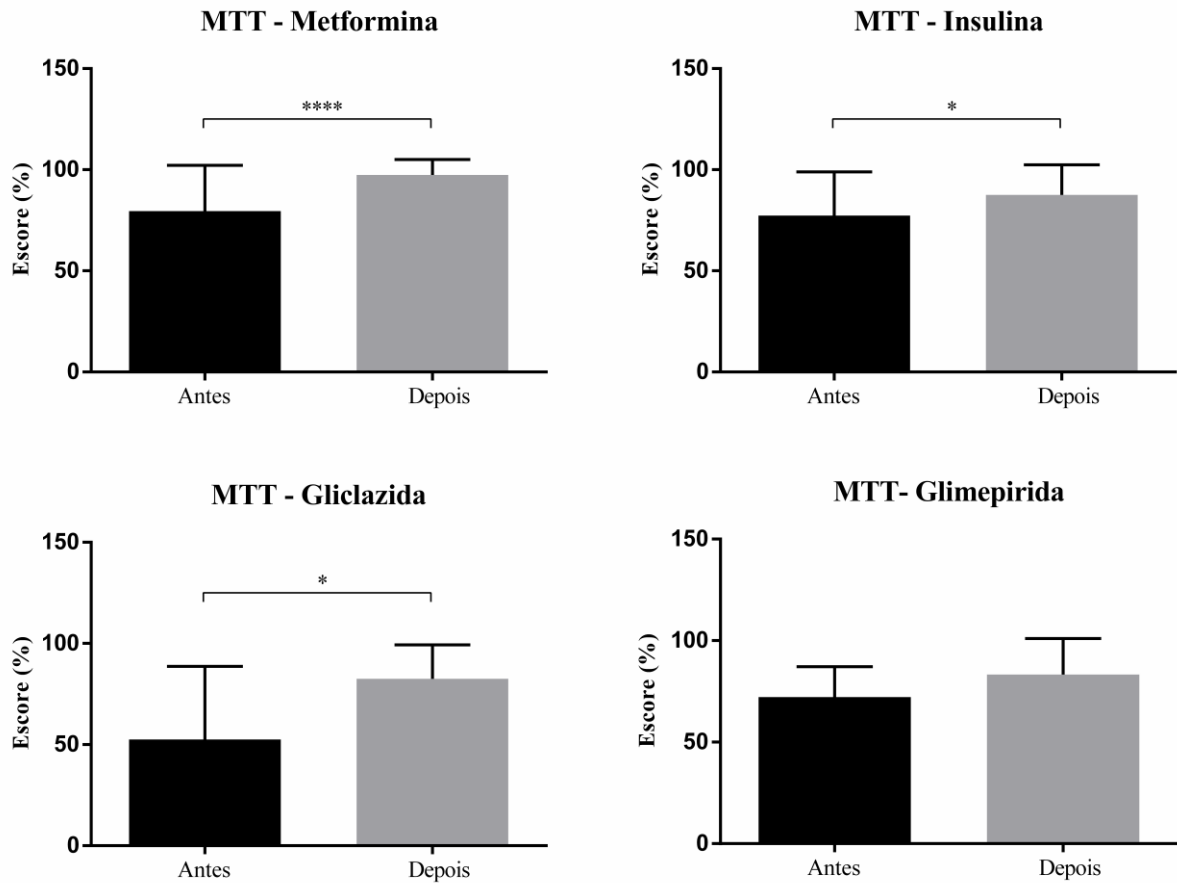
Gráfico 1. Gráfico de barras correspondente aos escores de cada parâmetro do teste *MedTake* como dose, indicação, escala de tomada e interação com alimento, dos pacientes antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico.



Legenda: **** Indica valor de p significativo ($p < 0,0001$). MTT: teste *MedTake*.
 Fonte: próprio autor.

O Gráfico 2 apresenta o escore do perfil de conhecimento do tratamento farmacológico pelo teste *MedTake*. Os dados estão representados em gráfico de barras para cada medicamento avaliado, indicando as diferenças estatísticas encontradas e o valor p . Em relação ao escore total, houve diferença estatística entre os grupos antes e depois do acompanhamento para metformina ($p < 0,0001$), insulina ($p = 0,0225$) e gliclazida ($p = 0,0195$), demonstrando que os pacientes adquiriram um maior conhecimento acerca do tratamento farmacológico para o DM2. Apenas o medicamento gimepirida ($p = 0,0845$) não se mostrou estatisticamente diferente entre os grupos. Para os demais medicamentos utilizados no tratamento do DM2 descritos no projeto, não foi possível realizar a análise estatística devido o tamanho amostral ser pequeno.

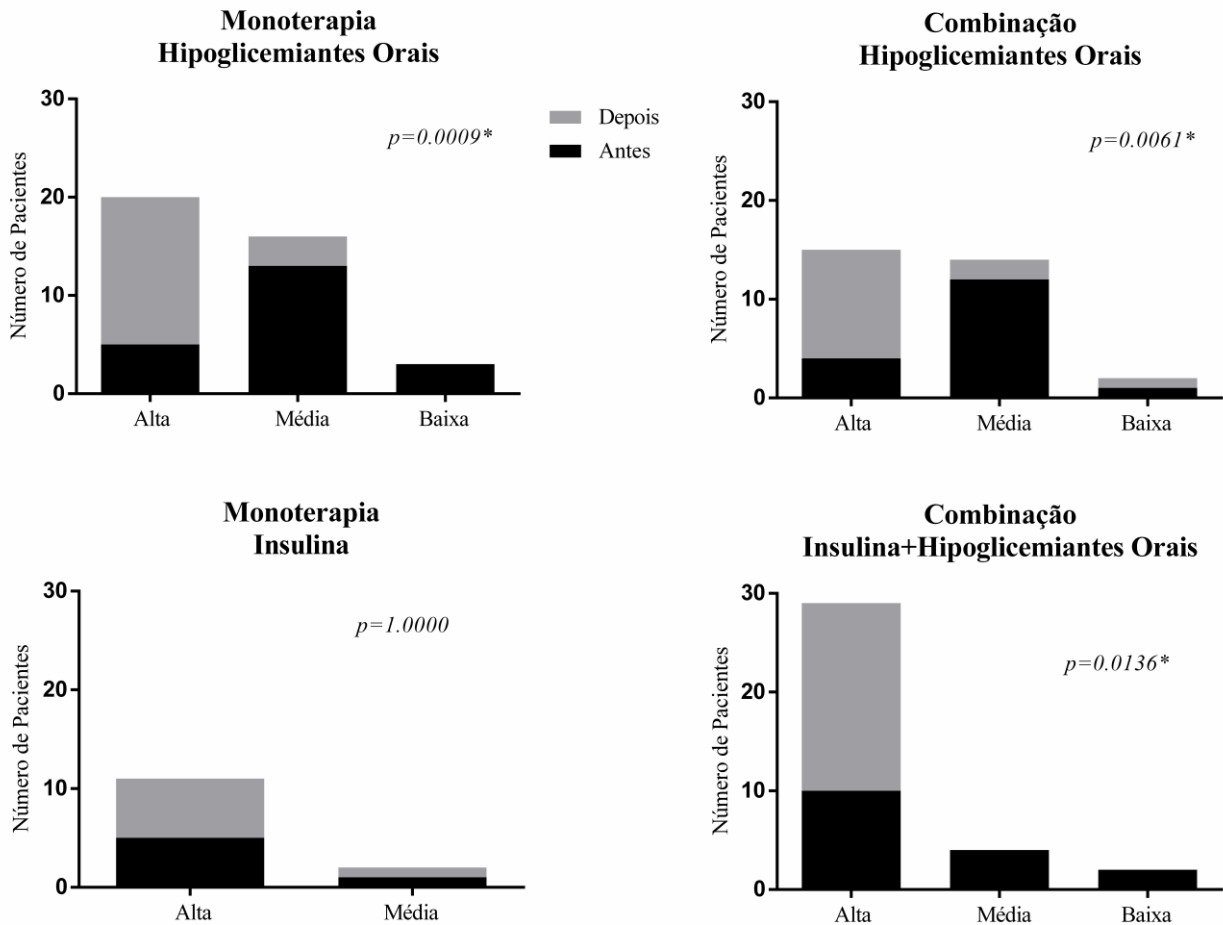
Gráfico 2. Gráfico de barras correspondente aos escores do *MedTake* obtidos para os medicamentos metformina, insulina, gliclazida e glimepirida dos pacientes antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico.



Legenda: * Indica valor de p significativo $p < 0,05$ (5%). MTT: Teste *MedTake*.

Fonte: próprio autor

Gráfico 3. Gráfico de barras empilhadas correspondente ao número de pacientes que utilizam diferentes terapias para o tratamento do DM2 em relação a adesão ao tratamento antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico.



Legenda: *Indica valor de p significativo $p < 0,05$ (5%).

Fonte: próprio autor.

Tabela 6. Avaliação da adesão pelo teste *Morisky-Green* em relação ao tipo de tratamento para o DM2 dos participantes submetidos ao acompanhamento farmacoterapêutico durante 6 meses.

	Tratamento Oral n (%)						Tratamento Insulina n (%)					
	Monoterapia			Combinação			Monoterapia			Insulina + Hipoglicemiante Oral		
	Antes	Depois	Valor p	Antes	Depois	Valor p	Antes	Depois	Valor p	Antes	Depois	Valor p
Alta Adesão	5,0 (8,3)	15,0 (25,0)		4,0 (6,7)	11,0 (18,3)		5,0 (8,3)	6,0 (10,0)		10,0 (16,7)	19,0 (31,7)	
Média Adesão	13,0 (21,7)	3,0 (5,0)	0,0009*(c)	12,0 (20,0)	2,0 (3,3)	0,0061*(c)	1,0 (1,7)	1,0 (1,7)	1,000 (a)	4,0 (6,7)	0,0 (0,0)	0,0136*(c)
Baixa Adesão	3,0 (5,0)	0,0 (0,0)		1,0 (1,7)	1,0 (1,7)		0,0 (0,0)	0,0 (0,0)		2,0 (3,3)	0,0 (0,0)	

Legenda: * Indica diferença estatística para $p < 0,05$ (5%). (a) Teste Exato de Fisher; (c) Teste Qui Quadrado.
Fonte: próprio autor.

A tabela 6 apresenta a avaliação da adesão em relação ao tipo de terapia utilizada para o tratamento do DM2 nos participantes do estudo. Os dados também estão representados em gráfico de barras empilhadas para cada tratamento avaliado, indicando as diferenças estatísticas encontradas e o valor p (Gráfico 3). Em relação às terapias com hipoglicemiantes orais, monoterapia ($p=0,0009$) e combinação ($p=0,0061$), houve diferença estatística entre os grupos antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico, evidenciando que os participantes do estudo obtiveram melhora significativa na adesão ao tratamento de acordo com o tipo de tratamento. Já em relação à monoterapia com insulina, não houve diferença estatística entre os grupos ($p=1,000$), no entanto, a terapia combinada de insulina mais hipoglicemiantes orais apresentou diferença entre os grupos ($p=0,0136$), mostrando que os pacientes que fizeram o uso da terapia combinada obtiveram uma melhora na adesão ao tratamento.

Na Tabela 7 está representada a mudança na HbA1c em relação à adesão ao tratamento (TMG), ao conhecimento à terapia farmacológica (MTT) e a combinação de ambos os testes antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico (Tabela 7 e Gráfico 4).

Em relação ao controle glicêmico geral, não houve diferença estatística entre as dosagens de HbA1c antes e depois do acompanhamento segundo o teste Wilcoxon pareado ($p=0,3413$).

Quanto a mudança de HbA1c em relação ao conhecimento do tratamento farmacológico (MTT) observou-se que pacientes que apresentavam um escore de conhecimento maior ou igual a 90% não obtiveram uma mudança significativa na HbA1c ($-0,324\%$; $p=0,3624$) após o acompanhamento, segundo o teste de Mann Whitney. O mesmo foi observado para os pacientes que obtiveram escore menor que 90% no MTT, no qual a mudança observada entre os grupos não foi significativa ($+0,407\%$; $p=0,2447$).

Em relação à adesão ao tratamento (TMG), percebeu-se que tanto os pacientes que apresentavam alta adesão, quanto os pacientes que apresentavam média e baixa adesão ao tratamento não obtiveram uma mudança significativa na HbA1c após o acompanhamento ($-0,056\%$; $p=0,4635$) e ($-0,455\%$; $p=0,2897$) respectivamente, segundo o teste Mann-Whitney.

Ao relacionar os pacientes que obtiveram escore maior ou igual a 90% no MTT e alta adesão no TMG, não foi evidenciada diferença estatística entre os grupos antes e depois do acompanhamento ($-0,673\%$; $p=0,3358$). Em relação aos pacientes que apresentaram escore menor que 90% no MTT e média e baixa adesão no TMG também não foi observada mudança significativa na HbA1c após o acompanhamento ($-0,119\%$; $p=0,4466$).

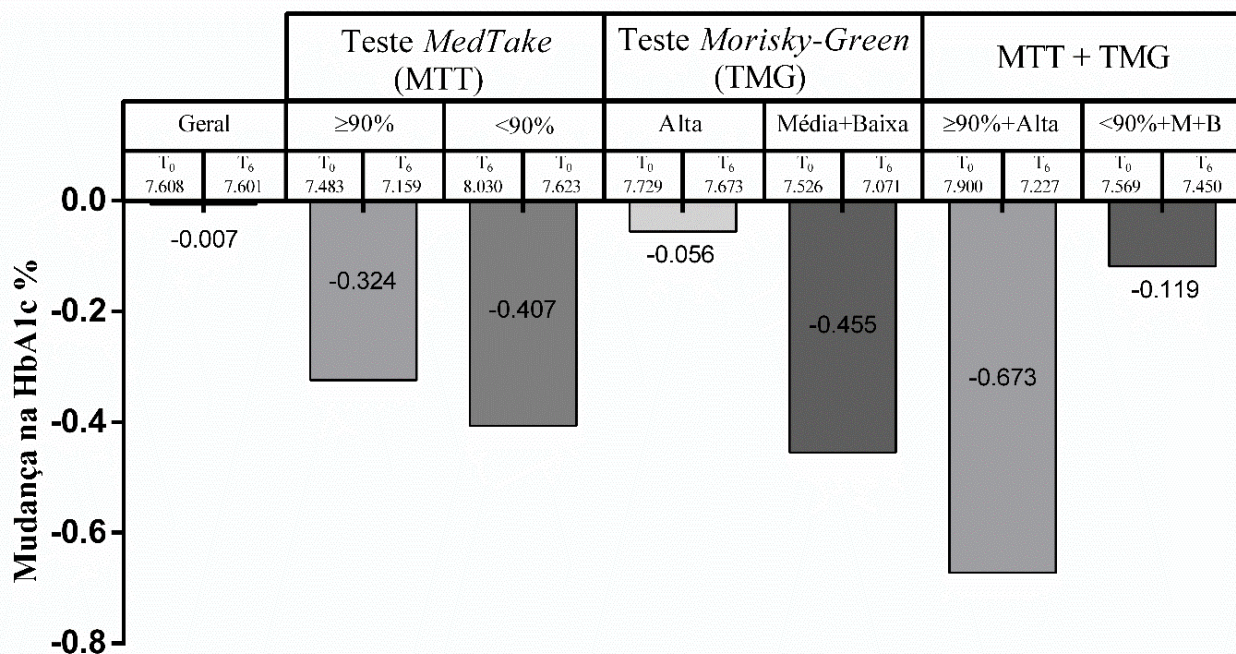
Tabela 7. Avaliação da mudança na dosagem de hemoglobina glicada em relação ao perfil de adesão e conhecimento sobre a terapia medicamentosa dos pacientes com DM2 submetidos ao acompanhamento farmacoterapêutico durante 6 meses.

Adesão e conhecimento ao Tratamento	HbA1c %			Valor p ^(e)
	Antes Média (DP)	Depois Média (DP)	Mudança na HbA1c%	
<i>MedTake teste (MTT)</i>				
≥90%	7,483 (1,941)	7,159 (1,788)	-0,324	0,3624
<90%	7,623 (1,998)	8,030 (2,272)	0,407	0,2447
<i>Teste Morisky-Green (TMG)</i>				
Alta Adesão	7,729 (2,109)	7,673 (2,145)	-0,056	0,4635
Média + Baixa Adesão	7,526 (1,906)	7,071 (1,501)	-0,455	0,2897
<i>MTT + TMG</i>				
≥90% + Alta Adesão	7,900 (2,700)	7,227 (1,870)	-0,673	0,3358
<90% + (Média + Baixa Adesão)	7,569 (1,965)	7,450 (1,936)	-0,119	0,4466

Legenda: * Indica diferença estatística para $p < 0,05$ (5%). DP: Desvio-padrão; MTT: teste MedTake; HbA1c: hemoglobina glicada; TMG: teste Morisky-green. (e) Teste Mann-Whitney.

Fonte: próprio autor.

Gráfico 4. Gráfico de barras correspondente à mudança na HbA1c em relação ao perfil de adesão e conhecimento do tratamento farmacológico do paciente antes e depois do acompanhamento.



Legenda: MTT: teste MedTake; TMG: teste Morisky-Green; M+B: média + baixa adesão.
Fonte: próprio autor.

A Tabela 8 apresenta as características clínicas dos pacientes antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico. Neste estudo, a média das pressões para os pacientes antes do acompanhamento foi $130,6 \pm 15,3$ mmHg para PAS e $81,0 \pm 10,7$ mmHg para PAD e depois do acompanhamento foi $133,3 \pm 16,1$ mmHg para PAS e $82,3 \pm 11,4$ mmHg para PAD, evidenciando que não foi mantido um bom controle da pressão arterial durante o período de 6 meses do acompanhamento. Através do teste Wilcoxon pareado não houve diferença estatística em relação às variáveis PAS ($p = 0,1726$) e PAD ($p = 0,2533$) entre os participantes dos dois grupos.

O mesmo padrão foi observado em relação a variável IMC. Neste estudo, o teste t pareado mostrou que a média dos valores IMC dos participantes não foi diferente ($p=0,4426$) entre os grupos antes e depois, sendo observada uma média de $30,7 \pm 6,3$ kg/m² para o grupo antes e $30,7 \pm 6,6$ kg/m² para o grupo depois, representando obesidade de grau I para a população de estudo e caracterizando um maior risco de acometimento de comorbidades. Além disso, não houve diferença estatística pelo teste qui quadrado quando os pacientes foram estratificados em magro, eutrófico, sobrepeso ou obesidade (I, II e III), conforme dados apresentados na Tabela 8.

Dentre as variáveis para avaliar a distribuição de gordura corporal, observou-se que a razão cintura quadril (RCQ) apresentou uma diferença significativa entre os grupos antes e depois ($p=0,0307^*$), demonstrando um aumento significativo na RCQ. De acordo com *World Health Organization* (WHO, 1998) a classificação da RCQ é definida como alterado para valores $> 1,0$ para homens e $> 0,85$ para mulheres. Dessa forma, ao estratificar a RCQ, em normal e alterado, grande parte da população apresentou RCQ alterado: 70,0% de mulheres em comparação aos 6,7% de homens após o acompanhamento farmacoterapêutico. Com relação à circunferência abdominal (CA) e de acordo com a ABESO (ABESO, 2016), a CA reflete melhor o conteúdo de gordura visceral que a RCQ e se associa muito à gordura total, assim valores maiores ou iguais a 90 cm para homens ou 80 cm para mulheres, é considerado risco aumentado de complicações metabólicas. Em relação à variável CA não houve diferença estatística entre os grupos antes e depois pelo teste Wilcoxon pareado ($p=0,3629$). A população de estudo apresentou um valor de CA médio para homens e mulheres mais elevado que o valor considerado aceitável.

Tabela 8. Características clínicas dos pacientes com DM2 antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico.

Características	Pacientes com DM2 (n=60)		Valor <i>p</i>
	Antes	Depois	
<i>Pressão Arterial mmHg média (DP)</i>			
PAS	130,6 (15,3)	133,3 (16,1)	0,1726 (d)
PAD	81,0 (10,7)	82,3 (11,4)	0,2533 (d)
<i>IMC Kg/cm média (DP)</i>			
Magro n, %	0,0 (0,0)	1,0 (1,7)	
Normal n, %	10,0 (16,6)	8,0 (13,3)	
Sobrepeso n, %	25,0 (41,7)	23,0 (38,3)	0,8460 (c)
Obesidade I n, %	12,0 (20,0)	13,0 (21,7)	
Obesidade II n, %	6,0 (10,0)	9,0 (15,0)	
Obesidade III n, %	7,0 (11,7)	6,0 (10,0)	
<i>Peso Kg média (DP)</i>	78,1 (15,6)	78,0 (15,7)	0,4032 (b)
<i>RCQ média (DP)</i>	0,94 (0,07)	0,95 (0,08)	0,0307* (b)
<i>Circunferência abdominal cm média (DP)</i>			
Homem	102,2 (12,8)	102,1 (13,5)	0,3629 (d)
Mulher	98,2 (6,9)	96,7 (8,3)	0,4547 (f)
	103,5 (14,9)	103,8 (14,5)	0,3449 (e)
<i>Glicemia Capilar mg/dl média (DP)</i>	162,9 (62,4)	161,8 (60,0)	0,4508 (b)

Legenda: * Indica diferença estatística para $p < 0,05$ (5%). DM2: Diabetes mellitus tipo 2; DP: desvio padrão; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corporal; RCQ: razão cintura/quadril. (b) Teste t pareado; (c) Qui-quadrado χ^2 ; (d) Teste Wilcoxon pareado; (e) Teste Mann-Whitney; (f) Teste t não-pareado.

Fonte: próprio autor.

Em relação à glicemia capilar não houve diferença estatística entre as médias dos grupos antes e depois ($p=0,4508$) (conforme Tabela 8), sendo que a média obtida em ambos os grupos é considerado dentro da normalidade (≤ 200 mg/dL) de acordo com a Sociedade Brasileira de DM (SBD, 2017-2018).

5.3. PERFIL BIOQUÍMICO

Os parâmetros bioquímicos foram dosados pelo laboratório central da Prefeitura Municipal de Vitória e Laboratório Tommasi, sendo representados por variáveis quantitativas que ajudaram a compor os perfis glicêmico (glicemia e HbA1c) e lipídico (CT, HDLc, LDLc, VLDLc e Triglicerídeos), além de evidenciarem os marcadores renais (uréia, creatinina e ácido úrico) e hepáticos (TGO, TGP e gama-GT) e de

inflamação (PCRus e Fibrinogênio). A Tabela 9 apresenta o perfil bioquímico dos pacientes antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico e a Tabela 10 apresenta o perfil bioquímico estratificado como alterado e normal de acordo com os valores de referência.

O resultado do perfil glicêmico na análise estatística não mostrou diferença significativa para a variável GJ ($p=0,0587$) e para HbA1c ($p=0,4690$) pelo teste Wilcoxon pareado após o acompanhamento farmacoterapêutico. Diante disso, os pacientes do estudo não apresentaram um controle glicêmico adequado com o acompanhamento farmacoterapêutico (Tabela 9).

Em relação ao perfil lipídico, na análise estatística somente a variável HDL-c foi estatisticamente diferente entre os grupos ($p=0,0466$), obtendo os maiores níveis no grupo depois do acompanhamento farmacoterapêutico. Enquanto que as variáveis CT, LDLc, VLDLc e triglicérideo não apresentaram diferença estatística ($p > 0,05$) (Tabela 9). Quanto a análise dos marcadores hepáticos e renais, não houve diferença estatística entre os grupos antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico para as variáveis TGO, TGP, gama-GT, ureia e ácido úrico (Tabela 9).

Os pacientes do estudo foram categorizados de acordo com a frequência de parâmetros considerados normais ou alterados, segundo os valores de referência. A análise estatística foi realizada pelo teste de qui quadrado entre os grupos antes e depois do acompanhamento. Em relação ao controle glicêmico, essa análise mostrou que antes do acompanhamento 55% dos pacientes possuíam níveis alterados de GJ e 50% possuíam níveis alterados para HbA1c. Após o acompanhamento farmacoterapêutico essas frequências passaram para 45,8% e 52,5%, respectivamente. Contudo através da análise estatística não houve diferença estatística para ambas variáveis. Da mesma forma, essa análise foi realizada para o perfil lipídico e para os marcadores hepáticos e renais (conforme Tabela 10). Entretanto, na análise estatística não foi evidenciado que houve diferença estatística entre os grupos, talvez isso seja explicado devido à maioria dos participantes apresentarem esses parâmetros dentro da normalidade no início do estudo.

Tabela 9. Parâmetros bioquímicos dos participantes com DM2, antes e após 6 meses de acompanhamento, expressos como média (desvio padrão).

Variáveis	Antes Média (DP)	Depois Média (DP)	Valor p^(d)
GJ (mg/dL)	150,3 (54,4)	141,7 (53,9)	0,0587
HbA1c (%)	7,6 (1,9)	7,6 (2,0)	0,3413
CT (mg/dL)	183,1 (36,6)	181,4 (38,3)	0,3353
LDL-c (mg/dL)	102,6 (31,1)	97,6 (30,6)	0,2364
HDL-c (mg/dL)	46,6 (15,1)	52,5 (31,9)	0,0465*
VLDL-c (mg/dL)	31,2 (13,3)	31,2 (14,0)	0,1967
Triglicerídeo (mg/dL)	184,7 (159,1)	158,2 (70,2)	0,0905
Creatinina (mg/dL)	0,87 (0,61)	0,89 (0,83)	0,0538
TGO (U/L)	22,5 (11,7)	22,9 (13,7)	0,2357
TGP (U/L)	23,1 (13,5)	22,6 (12,4)	0,3611
Gama-GT (U/L)	42,0 (45,4)	38,8 (27,1)	0,4294
Ureia (mg/dL)	34,8 (14,0)	35,5 (15,2)	0,2660
Ácido úrico (mg/dL)	5,0 (1,1)	5,0 (1,2)	0,2510

Legenda: *Indica diferença estatística para $p < 0.05$ (5%). (d) Teste Wilcoxon pareado. CT: colesterol total; VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TGD: triglicerídeo; GJ: glicemia de jejum, HbA1c: hemoglobina glicada; PCRus: proteína C reativa ultrasensível; TGO: transaminase glutâmico oxalacética; TGP: transaminase glutâmica pirúvica; gama-GT: gama glutamil transpeptidase.

Fonte: próprio autor.

Tabela 10. Parâmetros bioquímicos dos participantes com DM2, antes e após 6 meses de acompanhamento, categorizados por seus valores de referência e valor *p*.

Variável	Categoria	Antes		Depois		Valor <i>p</i>
		n	%	n	%	
GJ	Alterado	33,0	55,0	27,0	45,8	0,3136 (c)
	Normal	27,0	45,0	32,0	54,2	
HbA1c	Alterado	30,0	50,0	31,0	52,5	0,8538 (c)
	Normal	29,0	48,3	28,0	47,5	
CT	Alterado	19,0	31,7	19,0	32,2	0,9499 (c)
	Normal	41,0	68,3	40,0	67,8	
HDLc	Alterado	19,0	31,7	19,0	32,2	0,9499 (c)
	Normal	41,0	68,3	40,0	67,8	
LDLc	Alterado	10,0	16,7	8,0	13,6	0,5535 (c)
	Normal	47,0	78,3	51,0	86,4	
TGD	Alterado	28,0	46,7	28,0	47,5	0,9311 (c)
	Normal	32,0	53,3	31,0	52,5	
Uréia	Alterado	7,0	11,7	6,0	10,2	1,000 (a)
	Normal	52,0	86,7	53,0	89,8	
Creatinina	Alterado	12,0	20,0	11,0	18,7	0,8514 (c)
	Normal	48,0	80,0	48,0	81,3	
Ácido úrico	Alterado	14,0	23,3	14,0	23,7	0,9594 (c)
	Normal	46,0	76,7	45,0	76,3	
PCRus	Alterado	11,0	19,3	12,0	20,7	0,8520 (c)
	Normal	46,0	80,7	46,0	79,3	
Fibrinogênio	Alterado	44,0	74,6	39,0	66,1	0,4204 (c)
	Normal	15,0	25,4	20,0	33,9	

Legenda: * Indica diferença estatística para $p < 0,05$ (5%). GJ: glicemia de jejum, HbA1c: hemoglobina glicada, CT: colesterol total, TGD: triglicerídeo, PCRus: proteína C reativa ultrasensível, (a) Teste exato de Fisher; (c) Qui-quadrado χ^2 .

Fonte: próprio autor.

5.4. DOSAGENS MARCADORES INFLAMATÓRIOS

Na avaliação do perfil inflamatório, foram realizadas as dosagens plasmáticas de TNF α , IL-6, PCRus e fibrinogênio. Os valores referentes à média e desvio padrão das variáveis, a análise estatística entre os grupos e o valor *p* estão representados na Tabela

11. Os dados também estão representados em gráfico de barras, indicando as diferenças estatísticas encontradas e o valor p (Gráfico 5).

Na dosagem de fibrinogênio antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico, segundo o teste t pareado, houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,0224$). Os menores valores foram observados no grupo depois do acompanhamento farmacoterapêutico, evidenciando o efeito positivo do acompanhamento na redução da concentração de fibrinogênio plasmático em pacientes com DM2 (conforme Tabela 11). Vale ressaltar que os valores de fibrinogênio obtidos para os dois grupos não estão dentro dos valores do padrão de referência descritos na literatura que vai de 150 a 370 mg/dL. Na análise utilizando o teste qui quadrado, quando os parâmetros foram categorizados em normal e alterado, não houve diferença ($p=0,4204$) entre os grupos, sendo que no início do estudo 25,4% dos participantes apresentavam valores plasmáticos normais de fibrinogênio e esse valor passou para 33,3% ao final do estudo.

Na análise de correlação do fibrinogênio com as variáveis HbA1c, PCRus, IL-6 e TNF- α , segundo o teste de correlação de Spearman, somente a variável PCRus apresentou uma correlação positiva com o fibrinogênio antes ($r=0,41$; $p=0,0017$) e depois ($r=0,49$; $p=0,0001$) do acompanhamento farmacoterapêutico. As demais variáveis não apresentaram correlação significativa com as concentrações de fibrinogênio.

Na dosagem de PCRus foi observado níveis semelhantes em ambos os grupos, com valores de média 0,38 mg/dL. Segundo o teste Wilcoxon pareado não foi encontrado níveis estatisticamente significantes entre os grupos em relação à PCRus ($p=0,2792$). Vale ressaltar que os valores de PCRus considerados normais são valores inferiores a 0,5 mg/dL. Na análise categorizada também não houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,8520$). Os níveis de PCRus se apresentaram alterados em 19,3% dos pacientes no início do estudo e em 20,7% após o acompanhamento farmacoterapêutico. Na análise de correlação da PCRus, apenas foi encontrada correlação positiva e significativa para as variáveis HbA1c e Fibrinogênio antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico, conforme Tabela 12.

Na avaliação da IL-6, segundo o teste de Wilcoxon pareado, não foi observada diferença estatística nos níveis médios entre os grupos ($p=0,1182$), evidenciando que o

acompanhamento farmacoterapêutico não foi eficaz em reduzir os níveis plasmáticos de IL-6 nos pacientes com DM2. No entanto, foi observado que os indivíduos do estudo apresentaram níveis elevados desse marcador inflamatório em ambos os grupos (Tabela 11 e Gráfico 5).

Da mesma forma, no ensaio da citocina TNF- α não houve diferença estatística entre os grupos antes e depois do acompanhamento, segundo o teste Wilcoxon pareado ($p=0,5000$). Entretanto, de acordo com os níveis plasmáticos médios observados em ambos os grupos pode-se inferir que os pacientes do presente estudo não apresentaram elevados níveis circulantes de TNF- α . Além disso, a maioria dos indivíduos apresentaram valores de absorvâncias abaixo do limite de detecção do ensaio, enfatizando que as concentrações plasmáticas de TNF- α nesses indivíduos eram bastante reduzidas (Tabela 11 e Gráfico 5). Na análise de correlação de Spearman, apenas a variável IL-6 apresentou correlação negativa e significativa com os níveis plasmáticos de TNF- α antes do acompanhamento (Tabela 13).

Tabela 11. Dosagem dos marcadores inflamatórios dos participantes com DM2, antes e após 6 meses de acompanhamento, expressos como média (desvio padrão).

Marcadores Inflamatórios	DM2		Valor p
	Antes Média (DP)	Depois Média (DP)	
Fibrinogênio (mg/dL)	460,4 (118,1)	436,0 (97,3)	0,0224* (b)
PCRus (mg/dL)	0,38 (0,42)	0,38 (0,48)	0,2792 (d)
Interleucina - 6 (pg/mL)	142,7 (310,7)	166,9 (408,3)	0,1182 (d)
TNF- α (pg/mL)	12,8 (58,2)	12,9 (54,8)	0,5000 (d)

Legenda: * Indica diferença estatística para $p < 0,05$ (5%). DM2: Diabetes mellitus tipo 2; DP: desvio padrão; PCRus: proteína C reativa ultrasensível; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa. (b) Teste t pareado; (d) Teste Wilcoxon pareado.

Fonte: próprio autor.

Tabela 12. Correlação de Spearman dos marcadores inflamatórios e hemoglobina glicada com fibrinogênio e PCRus, antes e após 6 meses de acompanhamento.

Variável	Fibrinogênio				PCRus			
	Antes (r)	Valor p	Depois (r)	Valor p	Antes (r)	Valor p	Depois (r)	Valor p
HbA1c	-0,03	0,8077	0,21	0,1055	0,26	0,0486*	0,35	0,0066*
Fibrinogênio	1,00	-	1,00	-	0,41	0,0017*	0,49	0,0001*
PCRus	0,41	0,0017*	0,49	0,0001*	1,00	-	1,00	-
IL-6	-0,18	0,1676	-0,02	0,8660	-0,03	0,7779	-0,04	0,7265
TNF- α	-0,006	0,9636	0,04	0,7581	0,00	0,9642	0,00	0,9583

Legenda: * Indica diferença estatística para $p < 0,05$ (5%). HbA1c: hemoglobina glicada; PCRus: proteína C reativa ultrasensível; IL-6: interleucina-6; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; r: coeficiente de spearman.

Fonte: próprio autor.

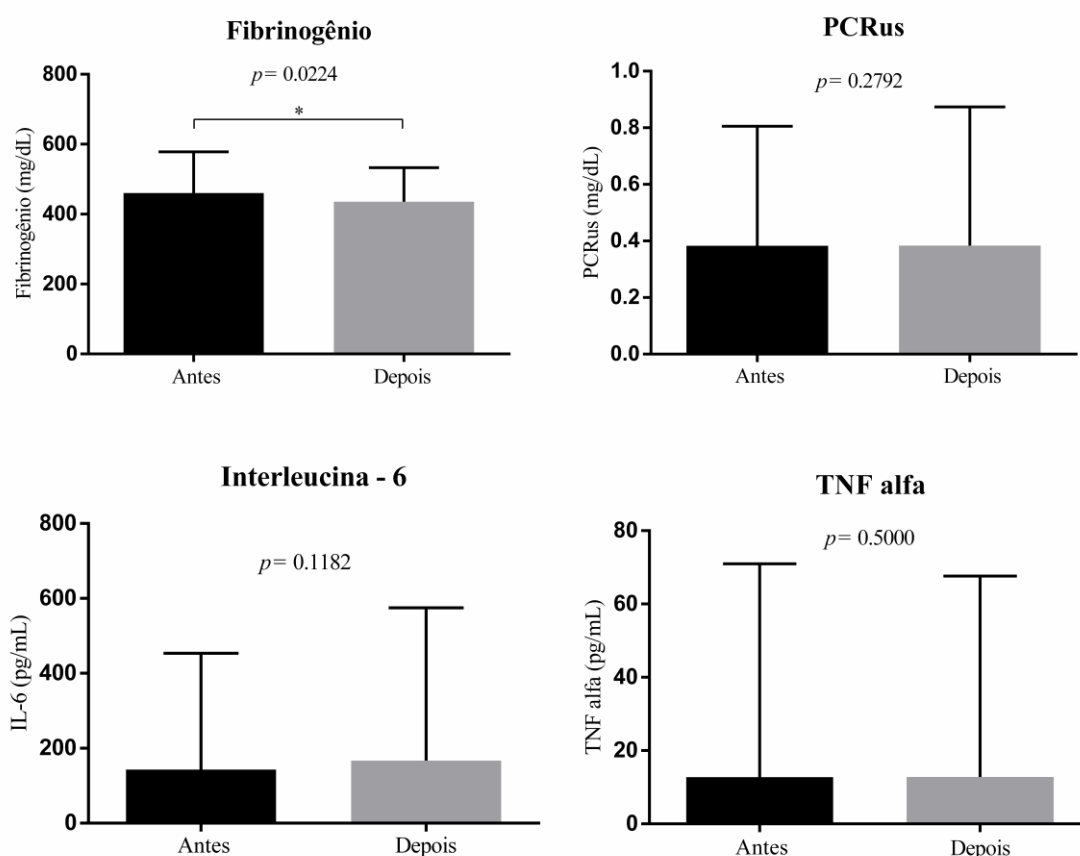
Tabela 13. Correlação de Spearman dos marcadores inflamatórios e hemoglobina glicada com as citocinas IL-6 e TNF- α , antes e após 6 meses de acompanhamento.

Variável	Interleucina-6				TNF- α			
	Antes (r)	Valor p	Depois (r)	Valor p	Antes (r)	Valor p	Depois (r)	Valor p
HbA1c	0,14	0,2840	-0,04	0,7245	-0,03	0,8031	0,20	0,1197
Fibrinogênio	-0,18	0,1676	-0,02	0,8660	0,00	0,9636	0,04	0,7581
PCRus	-0,03	0,7778	-0,04	0,7265	0,00	0,9642	0,00	0,9583
IL-6	1,00	-	1,00	-	-0,28	0,0299*	-0,09	0,4914
TNF- α	-0,28	0,0299*	-0,09	0,4914	1,00	-	1,00	-

Legenda: * Indica diferença estatística para $p < 0,05$ (5%). HbA1c: hemoglobina glicada; PCRus: proteína C reativa ultrasensível; IL-6: interleucina-6; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; r: coeficiente de spearman.

Fonte: próprio autor.

Gráfico 5. Gráfico de barras correspondente às dosagens dos marcadores inflamatórios antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico.



Legenda: * Indica valor de p significativo ($p < 0,05$). PCRus: proteína C reativa ultrasensível; IL-6: interleucina-6; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa.

Fonte: próprio autor.

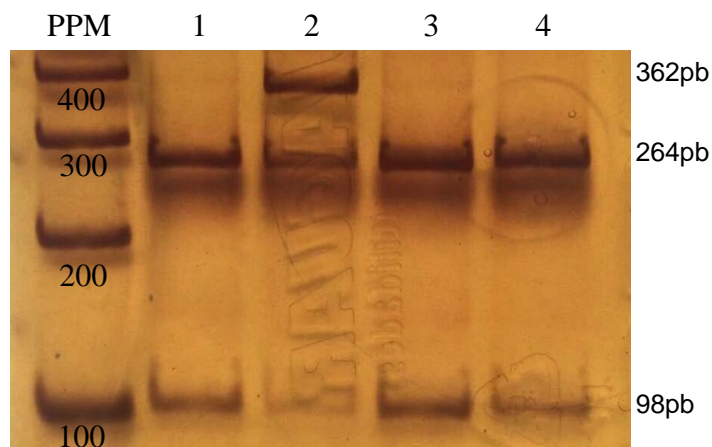
5.5. PERFIL GENÉTICO E NÍVEIS DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS

Na investigação do perfil genético, todos os indivíduos do estudo que completaram o acompanhamento farmacoterapêutico foram submetidos à pesquisa dos polimorfismos nas regiões promotoras dos genes do Fibrinogênio (-148 C/T), IL-6 (-174 G/C) e TNF- α (-308 G/A e -238 G/A).

A Figura 4 ilustra o resultado da investigação da presença do polimorfismo -148 C/T no gene do Fibrinogênio em gel de poliacrilamida corado pela prata. O padrão de peso molecular corresponde à canaleta inicial, as canaletas 1, 3 e 4 demonstram o genótipo homocigoto selvagem CC e a canaleta 2 indica indivíduo que apresentou o genótipo heterocigoto CT. Na figura não tem representado o branco, contudo o mesmo foi realizado para todas as reações, indicando que não houve contaminação pelos reagentes.

Neste estudo foi utilizado um paciente comprovadamente CC em todas as análises com o objetivo de minimizar o erro.

Figura 4. Gel de poliacrilamida para detecção do polimorfismo (-148 C/T) na região promotora do gene do fibrinogênio, através da técnica de PCR-RFLP.



Legenda: PPM: padrão de peso molecular 100 pb, Genótipo C/C: canaletas 1, 3 e 4; Genótipo C/T: canaleta 2; Genótipo T/T: ausente.

Fonte: próprio autor

A Tabela 14 contém a distribuição da frequência genotípica e alélica para os pacientes com DM2 em relação ao polimorfismo -148 C/T do gene fibrinogênio. O genótipo mais frequente na população deste estudo foi o CC, seguido do CT e apenas um paciente apresentou o genótipo mutante TT. Em relação às frequências alélicas, nessa população a maior frequência foi a do alelo -148C comparado ao -148T.

Os níveis plasmáticos de fibrinogênio dos pacientes do estudo foram estratificados de acordo com o genótipo e o alelo nos grupos antes e depois (Tabela 14). Na análise estatística verificou-se que houve diferença significativa em relação aos níveis plasmáticos de fibrinogênio entre os grupos antes e depois que apresentaram o genótipo heterozigoto CT ($p= 0,0266$). Em relação ao alelo, foi observada diferença estatística entre os grupos antes e depois para o alelo -148C ($p=0,0066$). De acordo ainda com a Tabela 14 não houve diferença estatística entre os níveis de fibrinogênio para ambos os genótipos e alelos quando avaliados no mesmo grupo, demonstrando que em ambos os casos, o nível de fibrinogênio encontrado no plasma sanguíneo foi semelhante independentemente do genótipo ou alelo.

Tabela 14. Níveis plasmáticos de fibrinogênio dos indivíduos nos grupos antes e depois do acompanhamento de acordo com o polimorfismo -148 C/T do gene do fibrinogênio e valores de p.

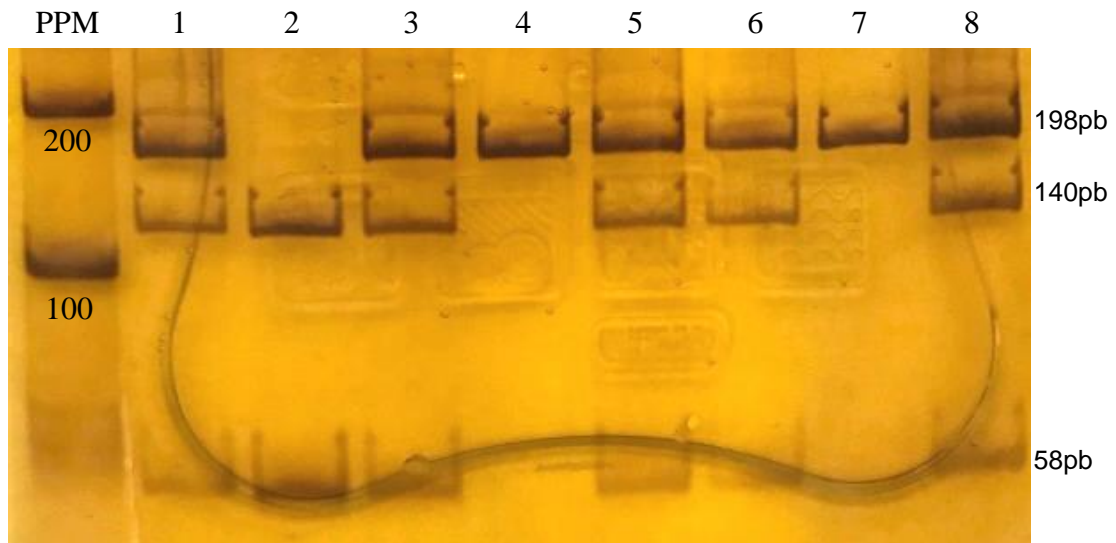
Polimorfismo		Frequência n=60 (%)	Antes (Média ± DP)	Depois (Média ± DP)	Valor p
<i>-148 C/T do gene do Fibrinogênio</i>					
Genótipo	TT	1,0 (1,7%)	360,0 ± 0,0	510,0 ± 0,0	-
	CT ¹	10,0 (16,7%)	473,3 ± 72,4	404,6 ± 71,5	0,0266* (b)
	CC ¹	49,0 (81,6%)	463,5 ± 127,1	440,1 ± 100,6	0,0986 (d)
Valor p		-	0,4080 ¹ (e)	0,1589 ¹ (e)	
Alelo	C	108,0 (90,0%)	464,4 ± 122,0	437,0 ± 98,2	0,0066* (d)
	T	12,0 (10,0%)	463,0 ± 76,7	415,1 ± 75,2	0,0849 (b)
Valor p		-	0,3367 (e)	0,2703 (e)	

Legenda: * Indica diferença estatística para $p < 0,05$ (5%). ¹ Análise estatística entre o genótipo CT e CC. DM2: DM mellitus tipo 2; DP: desvio padrão. (b) Teste t pareado; (d) Teste Wilcoxon pareado; (e) Teste Mann-Whitney.

Fonte: próprio autor

A Figura 5 representa o resultado da investigação da presença do polimorfismo -174 G/C do gene da IL-6 em gel de poliacrilamida corado pela prata. O padrão de peso molecular corresponde à canaleta inicial, a canaleta 2 demonstra o genótipo homocigoto selvagem GG, as canaletas 1, 3, 5, 6 e 8 indicam indivíduos que apresentaram o genótipo heterocigoto GC e as canaletas 4 e 7 representam o genótipo homocigoto mutante CC. Na figura não tem representado o branco, contudo o mesmo foi realizado para todas as reações, indicando que não houve contaminação pelos reagentes. Neste estudo foi utilizado um paciente comprovadamente GG em todas as análises com o objetivo de minimizar o erro.

Figura 5. Gel de poliacrilamida para detecção do polimorfismo (-174 G/C) na região promotora do gene da interleucina-6, através da técnica de PCR-RFLP.



Legenda: PPM: padrão de peso molecular 100 pb, Genótipo C/C: canaletas 4 e 7; Genótipo G/C: canaletas 1, 3, 5, 6 e 8; Genótipo G/G: canaleta 2.

Fonte: próprio autor.

A Tabela 15 contém a distribuição da frequência genotípica e alélica para os pacientes com DM2 em relação ao polimorfismo -174 G/C do gene da IL-6. O genótipo mais frequente na população de estudo foi o homozigoto mutante CC, seguido do GC e apenas um paciente apresentou o genótipo selvagem GG. Em relação às frequências alélicas, nessa população a maior frequência foi a do alelo -174C comparado ao -174G.

Os níveis plasmáticos de IL-6 foram estratificados de acordo com o genótipo e o alelo nos grupos antes e depois (Tabela 15). Na análise estatística verificou-se que não houve diferença significativa em relação aos níveis plasmáticos de IL-6 entre os grupos antes e depois para todos os genótipos. Em relação aos alelos, também não foi evidenciada diferença estatística entre os grupos antes e depois.

Além disso, segundo o teste Mann-Whitney não houve diferença estatística entre os níveis de IL-6 para ambos os genótipos e alelos quando avaliados no mesmo grupo, demonstrando que os níveis circulantes de IL-6 encontrado foram independentes do genótipo ou alelo.

Tabela 15. Níveis plasmáticos de IL-6 dos indivíduos nos grupos antes e depois do acompanhamento de acordo com o polimorfismo -174 G/C do gene da interleucina-6 e valores de p.

Polimorfismo		Frequência n=60 (%)	Antes (Média ± DP)	Depois (Média ± DP)	Valor p
-174 G/C do gene da IL-6					
Genótipo	CC ¹	34,0 (56,7%)	181,0 ± 386,3	207,4 ± 500,5	0,3811 (d)
	GC ¹	25,0 (41,6%)	86,2 ± 127,5	116,0 ± 231,6	0,2915 (d)
	GG	1,0 (1,7%)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	-
Valor p		-	0,3705 ¹ (e)	0,4437 ¹ (e)	
Alelo	G	27,0 (22,5%)	149,8 ± 379,4	111,2 ± 227,8	0,2915 (d)
	C	93,0 (77,5%)	174,2 ± 382,2	183,8 ± 444,1	0,2294 (d)
Valor p		-	0,4587 (e)	0,4695 (e)	

Legenda: * Indica diferença estatística para $p < 0,05$ (5%).¹ Análise estatística entre o genótipo GC e CC. DM2: DM mellitus tipo 2; DP: desvio padrão; IL-6: interleucina-6. (d) Teste Wilcoxon pareado; (e) Teste Mann-Whitney.

Fonte: próprio autor

A Tabela 16 apresenta os níveis plasmáticos de IL-6 dos indivíduos com $IMC \geq 28$ Kg/m² estratificados de acordo com o genótipo. Na análise observou-se 35 pacientes com $IMC \geq 28$ Kg/m², sendo 20 pacientes com genótipo CC e 15 pacientes com genótipo GC e GG. No grupo de pacientes homozigotos CC, 15 pacientes apresentaram $IMC \geq 30$ Kg/m² e no grupo de pacientes GC e GG, 12 pacientes apresentaram $IMC \geq 30$ Kg/m².

Em relação aos níveis plasmáticos de IL-6 de acordo com o IMC, não houve diferença estatística entre os grupos antes e depois segundo o teste Mann-Whitney. Também não houve diferença significativa entre os genótipos analisados no mesmo grupo. Por mais que os níveis de IL-6 não se mostraram com diferença estatística, de acordo com a média obtida para os diferentes genótipos, observaram-se níveis mais elevados de IL-6 nos pacientes que apresentaram o genótipo CC em comparação ao GC e GG. Essa

análise foi realizada para avaliar a relação do sobrepeso e da obesidade sobre os níveis plasmáticos de IL-6 nos diferentes genótipos encontrados na população de estudo.

Tabela 16. Níveis plasmáticos de IL-6 dos indivíduos com IMC ≥ 28 Kg/m² de acordo com o polimorfismo -174 G/C do gene da interleucina-6 e valores de p.

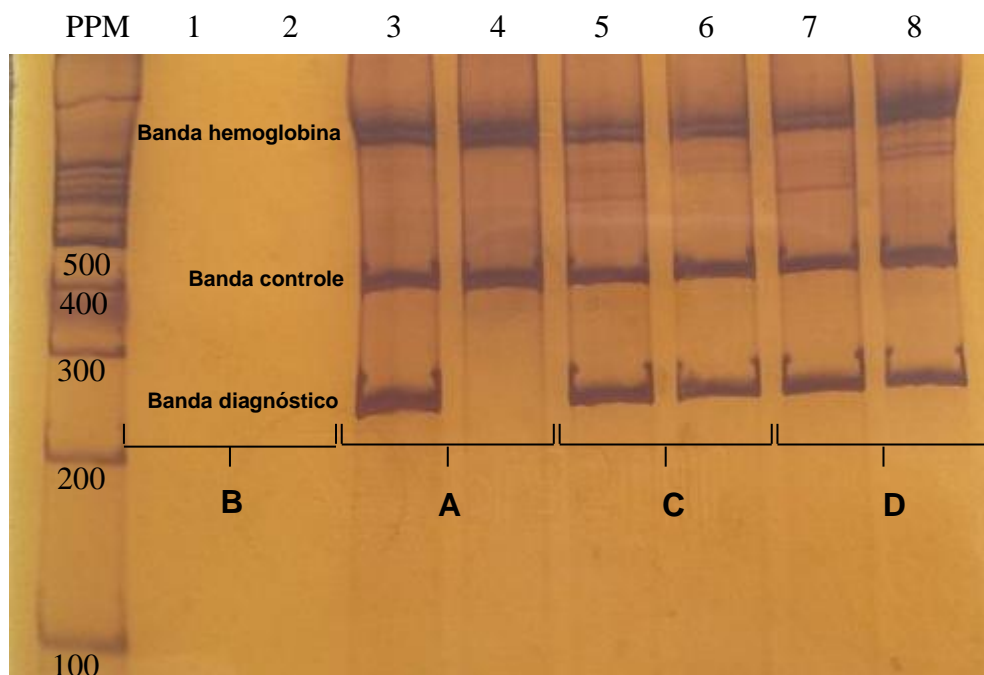
Polimorfismo	Frequência n (≥ 30 Kg/m ²)	Antes (Média \pm DP)	Depois (Média \pm DP)	Valor p ^(e)	
<i>-174 G/C do gene da IL-6</i>					
Genótipo	CC	20,0 (15,0)	150,8 \pm 297,1	197,7 \pm 448,1	0,3374
	GC e GG	15,0 (12,0)	75,4 \pm 77,3	150,0 \pm 279,1	0,2930
Valor p ^(e)	-	0,3458	0,2164		

Legenda: * Indica diferença estatística para $p < 0,05$ (5%). [†] Análise estatística entre o genótipo GC e CC. DM2: DM mellitus tipo 2; DP: desvio padrão; IL-6: interleucina-6. (e) teste Mann-Whitney.

Fonte: próprio autor.

As Figuras 6 e 7 ilustram os resultados obtidos da investigação da presença dos polimorfismos -308 G/A e -238 G/A no gene do TNF- α em gel de poliacrilamida 10% corado pela prata, respectivamente. Neste estudo não foi encontrado nenhum indivíduo carreador do genótipo homozigoto AA para ambos os polimorfismos. Além disso, foi utilizado como controle da reação um paciente comprovadamente homozigoto GG em todas as análises, bem como uma reação sem DNA (branco).

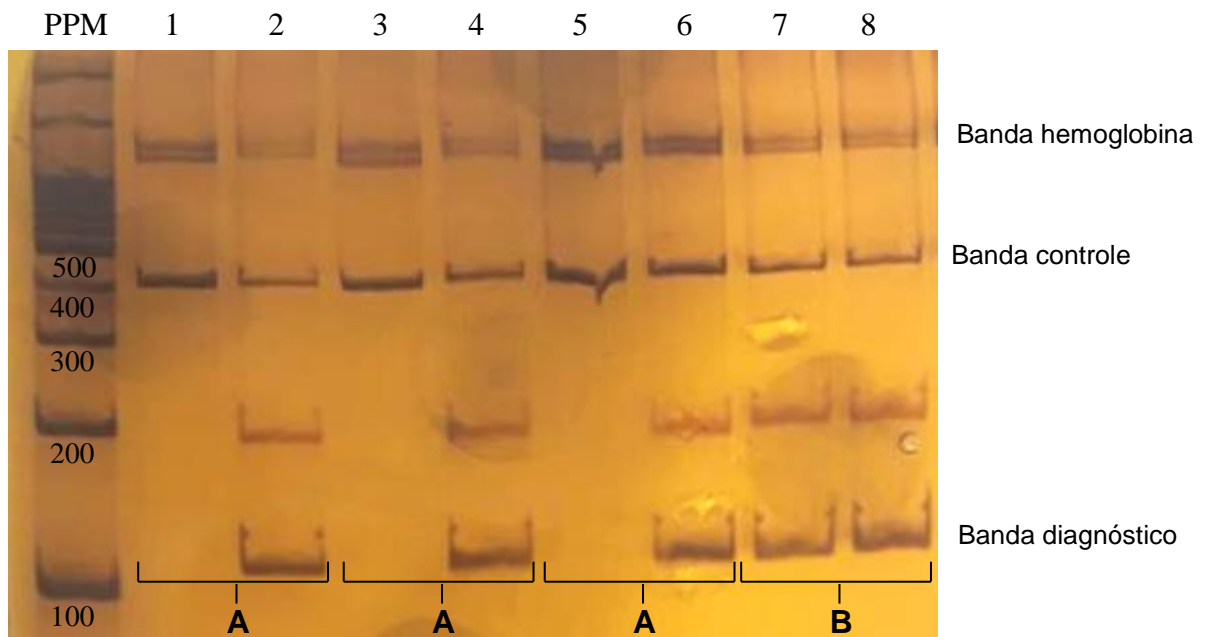
Figura 6. Gel de poliacrilamida para detecção do polimorfismo (-308 G/A) na região promotora do gene do TNF- α , através da técnica de PCR alelo específica.



Legenda: PPM: padrão de peso molecular 100 pb, Genótipo G/G: A= canaletas (3 e 4), Genótipo G/A: C= canaletas (5 e 6; 7 e 8), Genótipo A/A: ausente, B: branco (1 e 2).

Fonte: próprio autor.

Figura 7. Gel de poliacrilamida para detecção do polimorfismo (-238 G/A) na região promotora do gene do TNF- α , através da técnica de PCR alelo específica.



Legenda: PPM: padrão de peso molecular 100 pb, Genótipo G/G: A= canaletas (1 e 2, 3 e 4, 5 e 6), Genótipo G/A: B= canaletas 7 e 8, Genótipo A/A ausente.

Fonte: próprio autor

Nas Tabelas 17 e 18 se encontra a distribuição das frequências genóticas e alélicas para os pacientes com DM2 em relação aos polimorfismos -308 G/A e -238 G/A do gene do TNF- α , respectivamente. O genótipo mais frequente na população de estudo para ambos os polimorfismos foi o homocigoto GG, seguido do heterocigoto GA. Em relação às frequências alélicas, nessa população a maior frequência foi a do alelo -308G e -238G comparados aos -308A e -238A.

Os níveis plasmáticos TNF- α foram estratificados de acordo com o genótipo e o alelo nos grupos antes e depois (Tabela 17 e 18). Na análise estatística verificou-se que não houve diferença significativa em relação aos níveis plasmáticos de TNF- α entre os grupos antes e depois para todos os genótipos de ambos os polimorfismos. Em relação aos alelos, também não foi evidenciada diferença estatística entre os grupos antes e depois.

Além disso, para ambos os polimorfismos do gene do TNF- α , não houve diferença estatística entre os níveis de TNF- α para os diferentes genótipos e alelos quando avaliados no mesmo grupo, demonstrando que os níveis circulantes de TNF- α encontrado foram independentes do genótipo ou alelo.

Tabela 17. Níveis plasmáticos de TNF- α dos indivíduos nos grupos antes e depois do acompanhamento de acordo com o polimorfismo -308 G/A do gene do TNF- α e valores de p.

Polimorfismo		Frequência n=60 (%)	Antes (Média \pm DP)	Depois (Média \pm DP)	Valor p
-308 G/A do gene do TNF alfa					
Genótipo	GG	47,0 (78,3%)	15,5 \pm 63,8	16,4 \pm 60,7	0,4229 (d)
	GA	13,0 (21,7%)	0,1 \pm 0,3	0,3 \pm 1,4	0,5000 (d)
Valor p		-	0,1628 (e)	0,2079 (e)	
Alelo	G	107,0 (89,2%)	13,6 \pm 59,7	14,4 \pm 56,7	0,3960 (d)
	A	13,0 (10,8%)	0,1 \pm 0,3	0,3 \pm 1,4	0,5000 (d)
Valor p		-	0,1791 (e)	0,2255 (e)	

Legenda: * Indica diferença estatística para $p < 0,05$ (5%). DM2: Diabetes mellitus tipo 2; DP: desvio padrão; (d) Teste Wilcoxon pareado; (e) Teste Mann – Whitney.

Fonte: próprio autor.

Tabela 18. Níveis plasmáticos de TNF- α dos indivíduos nos grupos antes e depois do acompanhamento de acordo com o polimorfismo -238 G/A do gene do TNF- α e valores de p.

Polimorfismo		Frequência n=60 (%)	Antes (Média \pm DP)	Depois (Média \pm DP)	Valor p
-238 G/A do gene do TNF alfa					
Genótipo	GG	58,0 (96,7%)	12,5 \pm 57,6	13,3 \pm 54,7	0,4492 (d)
	GA	2,0 (3,3%)	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0	-
Valor p		-	0,7492 (e)	0,7750 (e)	
Alelo	G	118,0 (98,3%)	12,3 \pm 56,9	13,1 \pm 54,1	0,3948 (d)
	A	2,0 (1,7%)	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0	-
Valor p		-	0,7501 (e)	0,7759 (e)	

Legenda: * Indica diferença estatística para $p < 0,05$ (5%). DM2: Diabetes mellitus tipo 2; DP: desvio padrão. (d) Teste Wilcoxon pareado; (e) Teste Mann – Whitney.

Fonte: próprio autor.

6. *DISCUSSÃO*

6.DISCUSSÃO

Caracterização da População de Estudo

Em relação às características sociodemográficas verificou-se que os pacientes com DM2 foram majoritariamente representados pelas mulheres em comparação aos homens. Dado este que se encontra em concordância com outras pesquisas na literatura que demonstram predomínio do sexo feminino entre os pacientes com DM2 atendidos em unidade básica de saúde no Brasil (ANDRADE; PELÁ, 2005; BORGES; FERREIRA; PEREIRA, 2010; OBRELI-NETO et al., 2011). Vale ressaltar que a Pesquisa Nacional de Saúde, realizada pelo Ministério da Saúde em parceria com o IBGE (2013), demonstrou predomínio de relato de diagnóstico de DM pelas mulheres (7%) em relação aos homens (5,4%), corroborando com os dados obtidos. Um aspecto importante sobre os dados encontrados, refere-se à maior participação de mulheres, que pode ser atribuída à possibilidade de uma maior preocupação que elas possuem em relação à própria saúde e a maior procura das mesmas pelos serviços de saúde (ARAÚJO et al., 2015; MENDES et al., 2011; TOMASI et al., 2011; LIMA et al., 2018).

Dentre os participantes do presente estudo, a idade média obtida vai de encontro com a literatura em estudo relacionado ao impacto do acompanhamento/seguimento farmacoterapêutico no tratamento dos pacientes com DM2, no Sudeste do Brasil, atendidos na USF de Ribeirão Preto (ANDRADE; PELÁ, 2005).

Em relação aos grupos de idade, quanto maior a faixa etária, maior o percentual de pacientes com DM2, isso foi evidenciado no presente estudo, no qual o percentual de pacientes com idade menor ou igual à 50 anos foi menor em relação aos pacientes com idade na faixa de 51 a 60 anos e 61 anos ou mais de idade.

Grillo e Gorini (2007) estudaram pacientes cadastrados em unidade básica de saúde, de Porto Alegre, para caracterizar as pessoas com DM2 e verificaram que a maioria dos pacientes com DM2 estavam na faixa etária entre 60 a 69 anos e maior ou igual a 70 anos, a mesma faixa etária encontrada nesse estudo em 46,7% dos pacientes. Vale ressaltar que

estudos identificaram que quanto maior a idade, maior a probabilidade para desenvolver o DM2 (LIMA et al., 2018), fato este que vai de encontro com os resultados obtidos, no qual a maioria da população é composta de idosos com DM2.

Com relação à variável raça ou cor, a população de estudo apresentou maior predominância de pacientes pardos e brancos. Em um trabalho realizado por Lima e colaboradores (2018), verificou-se dado similar ao encontrado no presente estudo, onde a maioria dos pacientes eram da raça parda (51%) e branca (32%). Segundo estudo realizado pela Pesquisa Nacional de Saúde (2013), não foram verificados resultados estatisticamente distintos entre pretos, brancos e pardos em relação ao diagnóstico médico de DM segundo a raça. Além disso, de acordo com um estudo realizado em Santa Catarina, Brasil, também não foi evidenciado diferença estatística relacionado à raça e ao desenvolvimento do DM2, dado esse que vai de encontro com a presente pesquisa (BITTENCOURT; VINHOLES, 2013).

Quanto à escolaridade, neste estudo, a maioria dos pacientes possuíam ensino fundamental incompleto. Em estudo de caracterização de pessoas com DM2 realizado por Grillo e Gorini (2007) observou-se que a maioria dos pacientes com DM2 (65.6%) apresentavam de 1 a 5 anos de estudo, corroborando com os dados do presente estudo. Além disso, a Pesquisa Nacional de Saúde (2013) verificou que a faixa de escolaridade que apresentou maior predominância de diagnóstico de DM foi de sem instrução e fundamental incompleto, com 9,6%. Dessa forma, o baixo grau de escolaridade da população diabética pode representar uma barreira importante na implementação de educação em DM, devido a dificuldades dos pacientes em entender as orientações do profissional de saúde em relação aos cuidados com a doença, além de influenciar no processo de aprendizagem para a mudança de estilo de vida (MODENEZE, 2004; MENDES et al., 2011).

No que se refere à condição econômica, entre os 60 entrevistados, a maioria apresentava renda per capita de até dois salários mínimos mensais e um percentual reduzido de pacientes não possuíam renda. Estudo realizado por Silva e colaboradores (2007) encontrou predomínio maior de pacientes com DM entre os indivíduos com menor renda, fato este que corrobora com os dados obtidos na população de estudo. Outro trabalho que vem ao encontro com a pesquisa atual, foi realizado por Mendes e

colaboradores (2011), em São Paulo, onde a prevalência do DM foi maior entre os idosos com menor renda mensal, contudo a diferença encontrada não foi significativa.

Na população estudada, grande parte dos indivíduos eram casados. Esse resultado foi o mesmo encontrado por Belon e colaboradores (2008) e Nyunt e colaboradores (2010). No primeiro estudo o DM2 foi mais prevalente entre os idosos com cônjuge e no segundo, 67,7% da população com DM2 eram casados. Como discutido anteriormente, sabe-se que as mulheres procuram mais pelos serviços de saúde devido a maior preocupação com o seu estado de saúde. Assim, a relação entre situação conjugal e DM2 auto-referido sugere que viver em companhia de um cônjuge pode favorecer o acesso e o uso de serviços de saúde, implicando em maior número de diagnósticos da doença e, conseqüentemente, numa maior prevalência auto-referida (BELON et al., 2008).

Pesquisa realizada na Península da Malásia mostrou que menos da metade dos pacientes, que frequentavam a clínica de cuidados primários (49,4%) tinham emprego (JUSOH et al., 2018). Em adição, Kamuhabwa e Charles (2014) mostraram em estudo realizado em hospitais nacionais e municipais da Tanzânia, que a maioria dos pacientes com DM2 entrevistados (69,9%) não trabalhavam. Estes dados vão de encontro com a atual pesquisa, na qual apenas 38,3% da população de estudo apresentava trabalho, sendo isso congruente ao observado pela situação econômica da população com baixa renda salarial, sugerindo que estas pessoas se encontram em condições socioeconômicas precárias (GRILLO; GORINI, 2007).

Em relação às variáveis sociodemográficas, não se registrou diferença significativa entre os subgrupos de pacientes com controle glicêmico adequado e inadequado para HbA1c. Ao contrário dos resultados obtidos na pesquisa, estudo realizado por Radwan e colaboradores (2018) na Faixa de Gaza, Palestina, evidenciou que houve diferença estatística entre pacientes com controle glicêmico adequado e inadequado em relação à idade, ou seja, observou-se que com o avançar da idade é mais provável de se ter a HbA1c controlada. Em contrapartida, nesse mesmo estudo não foi visualizado diferença estatística em relação às características gênero e estado civil, corroborando com os resultados obtidos no presente estudo. Um estudo transversal realizado recentemente por Elissen e colaboradores (2017) mostrou que não houve diferença estatística entre os

subgrupos com controle glicêmico adequado e inadequado para as variáveis idade, sexo, estado civil e profissão indo de encontro com os dados apresentados na presente pesquisa. Entretanto, nesse mesmo estudo havia significativamente mais pessoas com alto nível educacional e menos pessoas com baixo nível educacional entre aquelas com controle glicêmico adequado (ELISSEN et al., 2017).

Considerando tempo de diagnóstico do DM2 observou-se que a maioria dos pacientes possuíam diagnóstico a mais de 5 anos. Em estudo realizado por Nyunt e colaboradores (2010) em Yangon, Mianmar, mostrou que a maioria dos pacientes com DM2 conviviam com a enfermidade a mais de 5 anos, representando 63,2% da população de estudo. Outro estudo que veio de encontro com a pesquisa foi o de Andrade e Pelá (2005) que mostraram que 45,4% da população com DM2 possuíam diagnóstico de DM2 a mais de 5 anos, reforçando os achados da atual pesquisa.

Estudo realizado por Kahn e colaboradores (2010) mostrou que na população americana, a triagem para o DM2 é custo-efetiva quando iniciada entre as idades de 30 anos e 45 anos. Outro estudo evidenciou que a idade média de diagnóstico de DM2 nos Estados Unidos diminuiu de 52 anos no período de 1988 a 1994, para 46 anos, de 1999 a 2000 (KOOPMAN et al., 2005). Nesse sentido, os dados obtidos neste estudo em relação a idade de diagnóstico do DM2 demonstram que os pacientes começaram a apresentar diagnóstico clínico de DM2 a partir da quarta década de vida, indo de encontro com a literatura. Dado similar foi encontrado por Ferreira e colaboradores (2007), o qual evidenciou que o DM2 é mais frequente em mulheres com idade acima dos 40 anos.

De acordo com Koopman e colaboradores (2005), a idade de diagnóstico do DM2 diminuiu com tempo e provavelmente essa redução representa uma combinação de mudanças no critério de diagnóstico, melhora do reconhecimento médico do DM e aumento da conscientização pública. Sendo o mesmo observado no presente estudo. É importante ressaltar que, a idade de diagnóstico de DM2 nos pacientes que apresentaram um controle inadequado da glicemia é menor quando comparada aos pacientes que apresentaram um controle adequado, levando a sugerir que o início da doença ocorre mais precoce naqueles pacientes que não apresentam um controle glicêmico adequado. Logo, o rastreamento entre indivíduos com idade ≥ 35 anos poderá

reduzir significativamente a prevalência nacional de pré-diabetes ou DM não diagnosticada (CHUNG et al., 2014).

Sabe-se que o DM é uma doença de etiologia complexa associada a diversos fatores de risco como, histórico familiar da doença, avançar da idade, obesidade, sedentarismo e presença de componentes da síndrome metabólica, tais como hipertensão arterial e dislipidemia, entre outros (SBD, 2017-2018).

No presente estudo foi observado que a maioria da população estudada apresentou os principais fatores de risco que acometem os pacientes com DM. Sabendo disso, em relação às comorbidades presentes na população de estudo evidenciou-se que a maioria dos pacientes apresentavam hipertensão, dislipidemia e obesidade. Dados estes que vão de encontro com a pesquisa realizada por Scain e colaboradores (2013) no ambulatório do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, no qual mostrou predominância das mesmas comorbidades, hipertensão (71%), obesidade (40%) e dislipidemia (26%). Outro estudo que reforça esses dados é o de Andrade e Pelá (2005) que obtiveram percentual semelhante em relação às comorbidades, hipertensão (56.5%) e dislipidemia (38.6%).

Referente às comorbidades associadas ao DM2, a prevalência da hipertensão arterial entre os adultos com DM2 é em torno de 50 a 75% mundialmente. Quando se fala de adultos com DM e obesidade, as taxas de hipertensão ultrapassam 70% na Ásia e a 80% na Europa, sendo os menores valores encontrados nas Américas do Norte e do Sul, mais mesmo assim, os valores ainda são superiores a 30% (COLOSIA; PALENCIA; KHAN, 2013; MALACHIAS et al., 2016). Através desses dados e os dados obtidos na atual pesquisa é possível perceber que a Hipertensão é uma comorbidade extremamente comum em pacientes com DM, seja ela acometida sozinha ou associada a outras comorbidades (GRILLO; GORINI, 2007).

Levando em consideração a alta prevalência da hipertensão nos pacientes com DM, estudos demonstram que o controle da mesma representa meta primordial para a redução de risco de complicações macro e microvasculares do DM2 (UKPDS, 1998). Além disso, estudo realizado pelo *United Kingdom Prospective DM Study* (UKPDS) mostrou que a redução dos níveis pressóricos tem importante impacto na redução das complicações macro e microvasculares no DM2 (UKPDS, 1998). Um estudo de meta-

análise evidenciou que a redução da pressão arterial reduz significativamente o risco vascular, assim cada redução de 10 mmHg da PAS diminui significativamente o risco de grandes eventos como, DCV, doença arterial coronariana, AVE e insuficiência cardíaca (ETTEHAD et al., 2015).

Ainda com relação às comorbidades, observou-se que 66,7% dos pacientes possuíam dislipidemia, dado este que vai de encontro ao obtido por estudo realizado nos Estados Unidos, onde 81,2% dos pacientes relataram apresentar dislipidemia como comorbidade (MODY et al., 2018). É importante ressaltar que, as características da dislipidemia nos pacientes com DM2 consiste em aumento dos níveis de colesterol LDL, alta concentração plasmática de triglicérides e baixa concentração de colesterol HDL. Logo, cada um desses parâmetros alterados que configuram a dislipidemia no DM2 tem sido associado ao aumento do risco de doença cardiovascular, sendo a principal causa de morte em pacientes com DM2 (KRAUSS; SIRI, 2004; MOORADIAN, 2009).

De acordo com a literatura científica, é importante ressaltar que a obesidade é considerada um fator de risco à incidência de DM e o controle da mesma vem como uma das principais estratégias de tratamento não farmacológico da doença (FRANCISCO et al., 2010). Além disso, a distribuição da gordura corporal parece exercer grande influência nas anormalidades associadas à obesidade (PEREIRA; FRANCISCHI; JUNIOR, 2003), assim a relação entre DM2 e obesidade tem sido atribuída ao aumento da resistência insulínica em indivíduos com grandes depósitos de gordura, principalmente, na região central (GERALDO et al., 2008). Logo, outra comorbidade associada ao DM2 no presente estudo foi a obesidade, que apresentou alta prevalência no grupo de pacientes estudados. Em estudo multicêntrico internacional randomizado, realizado em 32 países, com população portadora de DM2, foi observada prevalência de 28,6% de pacientes com sobrepeso e de 61,7% de pacientes com obesidade, totalizando um percentual de 90,3% da população de estudo (MASMIQUEL et al., 2016). Os resultados obtidos no presente estudo são similares ao de Masmiquel e colaboradores (2016) onde o percentual de pacientes com sobrepeso e obesidade nos seus diferentes graus de acometimento representam 83,4% dos pacientes com DM2 estudados. Um estudo recente indicou que o sobrepeso e a obesidade já atingem um

percentual de 75% dos pacientes com DM2 no Brasil semelhante ao relatado em estudos europeus, mas ainda menor do que o observado nos EUA (GOMES et al., 2006).

Na análise das doenças crônicas associadas ao DM2, destacaram-se os indivíduos com hipertensão, obesidade e dislipidemia. Entretanto, além das principais comorbidades relacionadas ao DM2, pesquisas também sugerem que a depressão pode ser considerada um fator de risco para o desenvolvimento do DM, em parte devido a mudanças bioquímicas na depressão e em parte por causa de uma redução dos comportamentos de cuidados de saúde em indivíduos com a morbidade (RENN; FELICIANO; SEGAL, 2011). Assim, diversos estudos têm comprovado a associação da depressão com a hiperglicemia em pacientes com DM2 (ANDERSON et al., 2001; LUSTMAN et al., 2000) e através das pesquisas realizadas por Lustman e colaboradores (1997, 1998 e 2000) foi possível evidenciar que o tratamento da depressão melhora o controle glicêmico dos pacientes (ANDERSON et al., 2001).

Além disso, é importante ressaltar que a prevalência de depressão em adultos com DM2 é aproximadamente de 2 a 3 vezes maior do que aquela observada na população geral (LLOYD; DYERT; BARNETT, 2000). Diante disso, na presente pesquisa 25% dos pacientes relataram ter depressão, sendo que a maioria dos pacientes se encontraram com controle adequado de HbA1c, sugerindo um manejo satisfatório da depressão. Dessa forma, mesmo que uma correlação causal entre as doenças não tenha sido comprovada, o diagnóstico e o tratamento da depressão em pacientes com DM é de grande importância, pois evita consequências prejudiciais como, baixa adesão ao tratamento, sedentarismo, isolamento social, ganho de peso e desinteresse pelo autocuidado, influenciando diretamente o risco de complicações e o prognóstico da doença (SBD, 2017-2018).

Em relação às complicações do DM2, apenas 1/3 da população de estudo relatou apresentar algum tipo de complicação macro ou microvascular. De acordo com o UKPDS (1998 e 2000), existem evidências de que pacientes com DM descompensado ou até mesmo sem o tratamento devido desenvolvem mais complicações do que aqueles com o DM com o controle adequado. Contudo, ao segregar os pacientes com controle glicêmico adequado e inadequado observou-se que o número de pacientes com algum

tipo de complicação foi igual para ambos os subgrupos, não evidenciando diferença estatística.

Um achado importante deste trabalho é em relação a auto percepção da glicemia relatada pelos pacientes do estudo, no qual nenhum paciente relatou estar com a glicemia completamente controlada, 10% dos pacientes consideraram a glicemia como bem controlada, 71,7%, como um pouco controlada e 13,3% como nada controlada. Ao analisar os dados da auto percepção da glicemia através do controle glicêmico adequado e inadequado, de acordo com os níveis de HbA1c, observou-se que os pacientes que apresentavam a percepção da glicemia nada controlada em sua maioria estavam realmente no grupo com controle inadequado, enquanto aqueles que relataram percepção um pouco controlada, quase a metade dos pacientes apresentaram controle insatisfatório e, sobre a percepção da glicemia bem controlada, 1/3 dos pacientes apresentaram um controle inadequado da glicemia. Uma possível explicação para essa situação é que os pacientes acompanhavam a progressão da doença, mas não de forma satisfatória, por isso a divergência na auto percepção com a dosagem da HbA1c. Contudo, nesse estudo, a maioria dos pacientes não relatou complicações decorrentes da doença, as quais poderiam comprometer mais a avaliação do estado de saúde (FRANCISCO et al., 2010).

Estudo realizado por Andrade e Pelá (2005) evidenciou que a maioria da população com DM2 apresentou história familiar prévia de DM, com um percentual de 65,9% dos pacientes estudados, dado este que corrobora com os dados obtidos no atual estudo, no qual a maioria dos pacientes relatou história familiar de DM2. Esse dado é importante por ser tratar de uma doença poligênica, com grande herança familiar e com contribuição significativa de fatores ambientais (SBD, 2017-2018). Assim, o acelerado processo de envelhecimento da população atrelado à urbanização, ao estilo de vida com a dieta inadequada, a maior tendência ao sedentarismo, ao consumo de tabaco e álcool, colaboram para maior incidência e prevalência de DM, bem como da mortalidade pela doença (FRANCISCO et al., 2010; MENDES et al., 2011). Dessa forma, o DM se destaca como importante causa de morbidade e mortalidade mundialmente, principalmente entre os idosos (FRANCISCO et al., 2010).

Sobre às características do estilo de vida, a maioria dos pacientes não eram fumantes, não faziam ingestão de bebida alcóolica e não realizavam nenhum tipo de atividade física, ou seja, eram sedentários. Silva e colaboradores (2007) obtiveram dados semelhantes, onde a maioria dos pacientes com DM2 relatou não ter o hábito de fumar, nem de ingerir bebida alcóolica e a maioria relatou ser sedentária, não praticava atividades físicas regularmente. Dessa forma, os resultados deste trabalho demonstraram que o consumo de álcool e o hábito de fumar não eram frequentes entre os pacientes com DM2. Em geral, tal fato é atribuído à maior procura dos pacientes com DM2 pelos serviços de saúde, nos quais são estimulados a adotar hábitos de vida saudáveis (GERALDO et al., 2008). Vale ressaltar que a dificuldade de aderir à prática de exercício físico pode estar relacionada à idade da população estudada, por mais que seja recomendado que todo indivíduo na fase adulta deva realizar pelo menos 30 minutos de atividade física moderada de forma contínua ou acumulada em pelo menos 5 dias da semana, a maioria dos pacientes do estudo não praticavam essa recomendação da diretriz brasileira de hipertensão (MALACHIAS et al., 2016). Em estudo realizado por Silva e Lima (2002) foi possível concluir que o exercício físico regular é de grande importância no controle glicêmico do indivíduo com DM2, diminuindo a glicemia e a HbA1c. Outro estudo com dados relevantes em relação à prática de atividade física, mostrou que o ato de caminhar por 2 horas semanalmente está associado com uma menor taxa de mortalidade de um espectro diversificado de adultos com DM. Dessa forma, as descobertas de que a caminhada regular provavelmente aumentará a longevidade em adultos com DM significa esforços bem-sucedidos que podem ter amplos benefícios para a saúde pública (GREGG et al., 2003).

Em relação aos tipos de medicamentos antidiabéticos, observou-se diferença estatística entre os pacientes que apresentavam um controle adequado da HbA1c comparado aos pacientes que não apresentavam esse controle glicêmico satisfatório, evidenciando que os pacientes que faziam uso de hipoglicemiantes orais tinham um melhor controle glicêmico em relação aos pacientes que utilizavam outros tipos de tratamentos. De acordo com Lau e Nau (2004) as terapias com hipoglicemiantes orais são métodos eficazes para controlar os níveis de glicose em pacientes com DM2, diminuindo assim o risco de desenvolverem complicações microvasculares e macrovasculares. Ainda este estudo mostrou uma relação significativa entre a não adesão aos hipoglicemiantes orais

e a hospitalização subsequente, portanto os pacientes que não eram aderentes no início do estudo tinham 2,5 vezes mais chances de serem hospitalizados ao final do acompanhamento do que aqueles que eram aderentes. Este estudo mostra importância da utilização dos hipoglicemiantes orais e a adesão ao tratamento dos mesmos para evitar complicações a longo e prazo e consequentemente internações (LAU; NAU, 2004).

Somando-se a isso, com a evolução da doença, a monoterapia pode falhar na manutenção adequada do controle metabólico (NAUCK et al., 2008), sendo necessário uma combinação das medicações. No presente estudo foi observado que os pacientes que apresentavam um controle inadequado da glicemia utilizavam em sua maioria a insulina como tratamento para o DM2. Dado similar ao apresentado por Mendes e colaboradores (2010), que em estudo evidenciou que pacientes sem insulina e em seus esquemas terapêuticos tiveram menores taxas de controle glicêmico inadequado (64%) do que em pacientes que faziam uso de insulina (90%).

Assim, sabe-se que a utilização de insulina em pacientes com DM2 torna-se necessária nos estágios mais avançados da patologia, quando o indivíduo começa a apresentar deficiência na secreção de insulina por exaustão das células beta do pâncreas (PEREIRA et al., 2005). Logo, esses dados sugerem que a utilização de hipoglicemiantes orais e insulina estão associados com a progressão do DM2.

Quanto à utilização do ácido acetilsalicílico (AAS), foi observado um maior uso em pacientes com controle glicêmico inadequado. Esse dado pode ser explicado uma vez que a utilização do AAS está sendo adotada para evitar eventos cardiovasculares em pacientes com DM2. Evidências científicas sugerem que a terapia com aspirina em baixas doses também deve ser usada como estratégia de prevenção primária e secundária em homens e mulheres com DM que apresentam alto risco (acima dos 40 anos ou com outros fatores de risco para DCV) para eventos cardiovasculares (BERG et al., 2002; HAYDEN et al., 2002; ADA, 2004). Além disso, estudo realizado por Derosa e colaboradores (2015) mostrou melhora significativa em alguns biomarcadores inflamatórios como PCR e TNF- α após a adição de AAS na terapia medicamentosa. Esses dados sugerem que o uso de AAS na prevenção primária pode ser útil em pacientes com DM mellitus tipo 2 e hipertensão (DEROSA et al., 2015).

Além da importância do tratamento farmacológico, em pacientes com DM2 o tratamento deve priorizar a mudança do estilo de vida e diminuição de hábitos sedentários, com o objetivo de promover controle de peso. Dessa forma recomenda-se a suspensão do fumo, reorganização dos hábitos alimentares em associação a uma dieta mais saudável e equilibrada, e instituição de atividade física (BRADSHAW, 2002; PEREIRA et al., 2005).

Acompanhamento Farmacoterapêutico

Existem diversas pesquisas ao redor do mundo trazendo em questão a importância e os benefícios do acompanhamento farmacoterapêutico para pacientes acometidos por doenças crônicas. A avaliação do acompanhamento farmacoterapêutico em paciente com DM2 foi focada neste estudo em quatro abordagens principais, a educação do paciente em saúde, na adesão à farmacoterapia e na melhora no controle metabólico e inflamatório dos pacientes.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2003) as taxas de adesão à terapia medicamentosa para o tratamento de doenças crônicas geralmente são reduzidas quando comparadas com as condições agudas. Segundo Osterberg e Blaschke (2005), a persistência na adesão ao tratamento medicamentoso entre pacientes com condições crônicas é decepcionantemente baixa, tornando-se mais drástica após os primeiros seis meses de terapia, ou seja, a redução na taxa de adesão é mais rápida após os 6 meses iniciais do tratamento medicamentoso (GARCÍA-PÉREZ et al., 2013).

Em decorrência a alta prevalência da doença, a não adesão aos medicamentos entre pacientes com DM2 tem sido relatada como sendo comum e devastadora (KRASS; SCHIEBACK; DHIPPAYOM, 2014). Estima-se que em torno de 50% dos pacientes de países desenvolvidos não conseguem atingir os objetivos glicêmicos recomendados devido a não adesão aos medicamentos antidiabéticos (WHO, 2003;TING et al., 2018). Além disso, vale ressaltar que a terapia medicamentosa frequentemente inclui medicamentos para o controle da pressão arterial, dislipidemia e outras desordens, devido os pacientes muitas vezes apresentarem mais de três ou quatro condições crônicas associadas ao DM2, tornando os regimes de tratamento ainda mais complexos

e dificultando a adesão (WHO, 2003; GARCÍA-PÉREZ et al., 2013). Diante disso, é possível visualizar a importância da adesão à terapia medicamentosa em pacientes com DM2 no intuito de prevenir complicações crônicas associadas a doença, pois já está estabelecido que a baixa adesão é considerada a principal causa do desenvolvimento das complicações no DM (WHO, 2003).

Vários fatores podem influenciar a adesão aos medicamentos, sendo eles: idade, informação, complexidade da posologia, politerapia, fatores psicológicos, segurança, percepção e duração da doença, tolerabilidade e custo. Assim, por mais que estejam determinadas as razões que influenciam a adesão, as mesmas são difíceis de serem identificadas, pois geralmente essas razões estão associadas e mais de uma pode estar presente em qualquer paciente (GARCÍA-PÉREZ et al., 2013).

Levando isso em consideração, mesmo com todos esses fatores que influenciam a adesão aos medicamentos, através do questionário de *Morisky-Green* adaptado para o português (BLOTCH; MELO; NOGUEIRA, 2008), foi realizada a avaliação da adesão nos grupos estudados antes e depois do acompanhamento. Neste estudo a adesão dos pacientes com DM2 foi de 40,0% no início do estudo e passou para 88,3% após o período de 6 meses do acompanhamento farmacoterapêutico. Houve diferença significativa pelo teste *McNemar* entre os grupos antes e depois do acompanhamento, evidenciando o efeito do acompanhamento farmacoterapêutico sobre a adesão medicamentosa. Estudo realizado nos Emirados Árabes mostrou porcentagem de adesão semelhante ao observado nesse estudo, no qual, no início do estudo 51,3% dos pacientes com DM relataram ser aderentes ao tratamento, e 78,6% após o período de 12 meses do programa de cuidados farmacêuticos (AL MAZROUI et al., 2009).

Estudo realizado por Obreli-Neto e colaboradores (2011) mostrou a eficácia do cuidado farmacêutico na melhoria da adesão à farmacoterapia em um ensaio clínico prospectivo de 36 meses. Uma alta taxa de pacientes não aderentes foi observada no início do estudo, contudo após o período do cuidado farmacêutico, a taxa de pacientes que eram aderentes no início do estudo aumentou de 50,5% para 83,5%, valores semelhantes ao observado no presente estudo. Logo, o grupo intervenção mostrou um aumento significativo na adesão à farmacoterapia ($p < 0,001$).

De acordo com os dados obtidos através do questionário, o número de pacientes com alta e média adesão aumentou significativamente melhorando a adesão dos pacientes após o período de 6 meses de intervenção farmacêutica. Além disso, é importante ressaltar que na aplicação do questionário no momento inicial do estudo, a maioria dos pacientes faziam uso da terapia de forma inadequada, pois muitos relataram se esquecer de fazer uso das medicações, se descuidar de tomar o medicamento e parar de tomar o medicamento quando se sentia pior ao fazer o uso do mesmo. Entretanto, através do acompanhamento e intervenções farmacêuticas realizadas nos pacientes do estudo, esses parâmetros melhoraram estatisticamente em relação ao período inicial do estudo, melhorando assim a adesão desses pacientes ao tratamento medicamentoso.

Assim, o acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes com DM2 pode melhorar o controle glicêmico dos pacientes através da otimização de perfis de medicamento sem mudanças significativas na quantidade de medicamentos utilizados ou na complexidade do tratamento farmacológico (CORRER et al., 2011b). Isso foi evidenciado no presente estudo, no qual o número de medicamentos utilizados pelos pacientes não teve uma redução significativa mesmo com as intervenções realizadas pelo farmacêutico na unidade de saúde no período do acompanhamento farmacoterapêutico, mostrando que a polifarmácia é uma consequência natural do fornecimento de cuidados baseados em evidências a pacientes com DM (GRANT et al., 2003).

De acordo com Mourão e colaboradores (2013), estudos sobre o impacto dos programas de cuidados farmacêuticos na atenção primária são relevantes para avaliar o efeito da intervenção sobre a adesão ao tratamento, principalmente em pacientes com DM2. Em consonância a isso, um impacto positivo foi evidenciado no atual estudo, o qual foi capaz de mostrar o efeito do acompanhamento farmacoterapêutico na melhoria da adesão ao tratamento dos participantes.

Outro teste empregado neste estudo, o teste MedTake, oferece a vantagem de avaliar o conhecimento pessoal do indivíduo sobre sua terapia medicamentosa, assim, a pontuação do teste pode servir como um sinal de alerta para possíveis eventos adversos, doenças subtratadas ou necessidade de maior ajuda para tomar medicamentos (RAEHL et al., 2002). Através do teste MedTake foi possível avaliar o conhecimento dos pacientes do presente estudo a respeito da terapia medicamentosa antes e depois do

acompanhamento. Assim, foi observado que os pacientes obtiveram um aumento significativo em relação ao escore total do teste e apresentaram uma melhora no conhecimento sobre a farmacoterapia após o acompanhamento farmacoterapêutico. Além disso, todos os parâmetros avaliados pelo teste como, dose, indicação, escala de tomada e interação com alimentos também mostraram um aumento significativo nos escores após o período de 6 meses do acompanhamento farmacoterapêutico. Esses resultados são consistentes aos obtidos por Al Mazroui e colaboradores (2009), que mostraram que os pacientes do grupo intervenção alcançaram um maior conhecimento sobre a terapia medicamentosa durante o período de avaliação de 12 meses.

É importante ressaltar que, quando se estabeleceu um valor de conhecimento ideal da farmacoterapia dos pacientes com DM2 (escore $\geq 90\%$) foi observado que o número de pacientes que apresentavam um conhecimento adequado sobre a terapia medicamentosa era bastante reduzido inicialmente. Entretanto, através da atuação do farmacêutico durante o acompanhamento farmacoterapêutico, o número de pacientes com conhecimento ideal aumentou significativamente entre os grupos antes e depois do acompanhamento. Logo, o conhecimento sobre o tratamento farmacológico estava bem estabelecido entre os pacientes no final do estudo.

Um estudo realizado por Peres e colaboradores (2017) evidenciou que clinicamente, os pacientes com DM2 que apresentavam menor nível de escolaridade possuíam um conhecimento insuficiente sobre a terapia medicamentosa do DM, baixa adesão ao tratamento, acometimento de diversas comorbidades, número elevado de medicamentos prescritos e conseqüentemente uma farmacoterapia complexa. Algumas dessas características, destacadas no trabalho anterior, foram evidenciadas no atual estudo e por mais que existam várias razões potenciais para a não adesão ao medicamento, através da educação do paciente sobre a doença e suas complicações, juntamente com as intervenções farmacêuticas, foi possível obter melhora na adesão e no conhecimento dos pacientes a respeito da terapia medicamentosa do DM.

De acordo com os resultados obtidos, após o acompanhamento farmacoterapêutico, grande parte dos pacientes relatou alta adesão ao tratamento farmacológico. Levando isso em consideração, foi realizada a avaliação da adesão em relação à terapia utilizada

para o tratamento do DM2 nos pacientes do estudo. A proporção de pacientes com alta adesão após o acompanhamento farmacoterapêutico foi maior nos pacientes que faziam uso de uma terapia combinada de insulina e hipoglicemiantes orais do que naqueles em monoterapia com hipoglicemiantes orais e, a proporção mais baixa foi visualizada nos pacientes que faziam uso apenas da insulina como tratamento do DM2. Além disso, através do teste *MedTake*, foi possível visualizar que os pacientes apresentaram um nível maior de conhecimento em relação aos medicamentos após o período de acompanhamento, tanto para metformina, quanto para insulina e gliclazida, reforçando os resultados obtidos em relação ao aumento significativo do número de pacientes que se tornaram aderentes ao tratamento do DM2.

Acredita-se que o tratamento com injetáveis acaba influenciando a adesão ao tratamento, contudo resultados obtidos por Yurgin e colaboradores (2008) sugerem que a adesão está mais associada à gravidade do DM do que em relação ao tipo de administração do medicamento. Além disso, também ressaltado pelos autores anteriores, o tratamento com a insulina traz consigo efeitos psicológicos no paciente, no sentido de que ao iniciar o tratamento injetável e até mesmo devido a evolução do próprio paciente para um tratamento insulínico, obriga o mesmo a pensar seriamente sobre a doença e a se preocupar mais sobre quais são as medidas necessárias a serem tomadas para obter um controle satisfatório da doença e evitar complicações crônicas que estão associado ao DM2. Isso vem ao encontro possivelmente com uma maior conscientização do paciente de tomar o medicamento de forma correta e entender mais sobre a sua própria farmacoterapia (YURGIN et al., 2008). Diante dos resultados obtidos, a maioria dos pacientes que faziam o uso de insulina combinada com hipoglicemiantes orais foram os que obtiveram o maior percentual em melhora na adesão ao tratamento, evidenciando que o efeito psicológico que o tratamento com insulina traz, faz com que o paciente busque um maior entendimento sobre a doença e sobre a utilização da farmacoterapia de forma adequada. Outro estudo realizado no Japão evidenciou que uma maior adesão a um regime diário de insulina foi associada a uma maior probabilidade de um controle glicêmico adequado em pacientes com DM2 (MASHITANI et al., 2013). Embora o estudo realizado por Farsaei e colaboradores (2014) mostrou que pacientes com DM2 apresentam baixa adesão à terapia com insulina. As descobertas sobre barreiras com efeito significativo sobre a adesão à

insulina pode ser útil para identificar pacientes em risco de baixa adesão, e para orientar sobre estratégias adequadas para melhorar adesão e os consequentes resultados clínicos.

Nesse estudo, ao avaliar a mudança na dosagem de HbA1c em relação ao perfil de adesão e conhecimento da terapia medicamentosa dos pacientes, não foi observado diferença estatística entre os grupos antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico. Esses dados sugerem o que foi observado por Al Mazroui e colaboradores (2009), que existem diversas condutas que são necessárias para se obter um autogerenciamento do DM de forma eficaz que não envolve apenas o conhecimento do tratamento farmacológico. Modificações no tratamento, mudanças do estilo de vida, como praticar exercícios físicos e ter uma alimentação saudável e a monitorização da glicemia são essenciais para um bom manejo da doença. Dessa forma, o conhecimento sozinho não garante modificações de comportamento necessárias ou uma autogestão eficaz no paciente com DM2, por isso a necessidade de uma soma de fatores para se obter o objetivo principal, a normoglicemia.

Estudo realizado por O'Donovan e colaboradores (2011) obteve sucesso em reduzir mortalidade, morbidade e custo de tratamento em pacientes com DM2 através da intervenção farmacêutica. Assim, o acompanhamento farmacoterapêutico para os pacientes com DM2 vem ao encontro com a importância de obter o benefício máximo do tratamento e evitar possíveis complicações severas (ALHABIB; ALDRAIMLY; ALFARHAN, 2014; GREGORI et al., 2013). Uma revisão sistemática confirmou que muitos pacientes que recebiam prescrição de medicamentos para o tratamento do DM, incluindo agentes hipoglicemiantes orais e a insulina, apresentavam baixa adesão ao tratamento. Isso devido a muitos pacientes com DM tomarem menos doses em relação à quantidade prescrita de medicamento, incluindo tanto os hipoglicemiantes orais e a insulina. Dessa forma, a constatação de que os pacientes que recebiam prescrição tomavam menos que o número prescrito de doses durante longos períodos de acompanhamento indica que a falha em reduzir os níveis de HbA1c pode estar relacionada a autogestão inadequada realizada pelos próprios pacientes com DM2 (CRAMER, 2004).

Vale a pena ressaltar que, os pacientes do presente estudo relataram o uso de vários medicamentos para o tratamento de diversas comorbidades como citado anteriormente,

hipertensão, dislipidemia, obesidade e depressão. De acordo com a OMS pacientes com tratamentos mais complexos apresentam menor probabilidade de seguir o regime terapêutico (WHO, 2003). Levando isso em consideração, como a avaliação da adesão e do conhecimento do tratamento farmacológico foram utilizadas as ferramentas TMG e MTT, respectivamente, não foi possível avaliar a utilização dos medicamentos pelos pacientes durante o período do acompanhamento farmacoterapêutico, podendo ter sido esse um dos fatores da não redução na dosagem de HbA1c nos pacientes após 6 meses de acompanhamento.

Estudo realizado por Clifford e colaboradores (2002) demonstrou que o programa de cuidado farmacêutico fornece aos pacientes informações importantes sobre os medicamentos e resultam em mudanças na terapia medicamentosa. No entanto, um programa de cuidado farmacêutico de seis meses não levou a uma melhora significativa no controle glicêmico dos pacientes com DM sob cuidados especializados em ambulatório hospitalar.

Nas últimas décadas, evidências de estudos observacionais prospectivos e ensaios clínicos convergiram para apoiar a importância de nutrientes, alimentos e padrões alimentares individuais na prevenção e no controle do DM2 (LEY et al., 2014). De acordo com *DM UK (2018)*, intervenções intensivas no estilo de vida, incluindo dieta e atividade física, mostraram-se eficazes em retardar o início do DM2 e atingir as metas de tratamento para fatores de risco como, glicemia, perfil lipídico e pressão arterial.

Estudo realizado por Gillies e colaboradores (2007) mostrou que o estilo de vida e intervenções farmacológicas reduzem a taxa de progressão do DM2 em pacientes com tolerância à glicose diminuída e afirma que as intervenções no estilo de vida parecem ser pelo menos tão eficazes quanto o tratamento medicamentoso. Uma revisão retrospectiva de prontuários realizada evidenciou que pacientes que receberam educação em autogestão do DM com educação nutricional integrada e terapia nutricional médica apresentaram resultados positivos para os principais resultados avaliados como peso, IMC, HbA1c e lipídios. Além disso, neste estudo observou-se reduções significativas na HbA1c de pacientes controlados por dieta e terapia medicamentosa e de pacientes controlados apenas por dieta e essas reduções foram mantidas após um ano de acompanhamento. Logo, a redução na HbA1c foi associada a

uma diminuição na comorbidade crônica e nas internações hospitalares e, por fim, a reduções nos custos com saúde (MARINCIC et al., 2017). Portanto, os resultados obtidos nesse estudo mostram a importância de um tratamento não farmacológico no manejo do DM2, para obter melhoras significativas nos parâmetros clínicos dos pacientes.

No presente estudo não foi avaliada a adesão ao tratamento não farmacológico, o que de fato pode ter contribuído para o não controle glicêmico dos pacientes. Ao analisar os resultados obtidos dos parâmetros clínicos dos pacientes antes e após o acompanhamento, a maioria destes se manteve inalterado, e apenas a relação cintura/quadril mostrou um aumento significativo entre os grupos.

Através da análise estatística, os dados clínicos obtidos no presente estudo não apresentaram uma redução significativa entre os grupos antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico como esperado. Os níveis pressóricos (PAS e PAD), o IMC, o peso, a circunferência abdominal e a glicemia capilar se mantiveram praticamente inalterados após o período de seis meses de acompanhamento farmacoterapêutico. Entretanto, apenas a variável RCQ (relação cintura/quadril) apresentou diferença entre os grupos, evidenciando que os pacientes após o acompanhamento farmacoterapêutico aumentaram significativamente essa relação cintura/quadril. Assim, esses resultados sugerem que a adesão ao tratamento não farmacológico é tão importante quanto à adesão ao tratamento farmacológico. Dessa forma, a mudança no estilo de vida através da prática de exercício físico e uma alimentação saudável seriam de grande importância para garantir o controle glicêmico adequado nesses pacientes. Por mais que os participantes do estudo obtiveram uma melhora significativa na adesão ao tratamento e um maior conhecimento acerca da terapia medicamentosa, esses parâmetros sozinhos não são determinantes de um controle glicêmico adequado. Estudos realizados mostraram que as intervenções de nutrição e atividade física sozinhas no DM2, sem farmacoterapia, geralmente não são adequadamente eficazes na manutenção do controle glicêmico persistente ao longo do tempo para muitos indivíduos. No entanto, após o início da farmacoterapia, a terapia nutricional continua sendo um componente essencial no tratamento (EVERT et al., 2014; HAAS et al., 2014). Portanto, a gestão do estilo de vida é um aspecto

fundamental no tratamento do DM (ADA, 2017). Assim, esses dados sugerem a necessidade da adesão dos pacientes ao tratamento não farmacológico juntamente com a adesão ao tratamento farmacológico, no intuito de obter um controle satisfatório do DM2 e evitar o desenvolvimento de complicações crônicas decorrentes do controle inadequado da doença. Em contrapartida, sabe-se que os objetivos da terapia nutricional envolvem o alcance das metas de níveis pressóricos e níveis séricos de lipídios, da manutenção de peso saudável e do controle glicêmico adequado (ADA, 2017; RACGP, 2016-2018). Dessa forma, esses dados evidenciam a relevância da terapia nutricional no tratamento do DM2 na prevenção do desenvolvimento das complicações decorrentes da doença (WHO, 2003b).

No controle metabólico, os testes de GJ (nível glicêmico instantâneo) e HbA1c (reflete os níveis de glicose no sangue ao longo de várias semanas) revelam se está havendo um controle adequado ou não da glicemia nos pacientes com DM2. Assim, em relação à GJ não foi observada diferença entre os grupos antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico. Neste estudo, ambos os grupos apresentaram resultados com níveis acima do recomendado, entretanto, na categorização dos participantes do estudo de acordo com os valores recomendados, mostrou que mais da metade dos pacientes inicialmente apresentavam níveis alterados da GJ e após o acompanhamento farmacoterapêutico esse percentual não apresentou mudança significativa. Para a HbA1c também não houve diferença entre os grupos antes e depois do acompanhamento e ambos obtiveram médias acima do recomendado, apresentando assim um controle glicêmico inadequado. Após categorizar os pacientes de acordo com os valores recomendados para HbA1c não observou uma mudança significativa no número de pacientes com controle adequado da HbA1c. Portanto, neste estudo, os resultados referentes ao controle glicêmico (GJ e HbA1c) indicaram um controle inadequado pelos pacientes. Uma vez que todos os pacientes receberam acompanhamento farmacoterapêutico, o resultado esperado seria uma glicemia controlada.

No entanto, esse controle glicêmico inadequado pode ser explicado pela não mudança do estilo de vida e pelo período de acompanhamento ser curto para promover mudanças significativas nos pacientes. Como ressaltado anteriormente, este estudo não avaliou a

adesão ao tratamento não farmacológico, o que pode ter sido um fator que contribuiu para o controle inadequado da glicemia. No entanto, as variáveis nível de atividade física e o percentual de obesidade podem ser medidas indiretas para avaliar a adesão ao tratamento não medicamentoso. Neste estudo através dessas variáveis observou-se que a maioria da população de estudo não praticava exercícios físicos e apresentava sobrepeso e obesidade, sugerindo a não adesão dos participantes ao tratamento não farmacológico.

Além disso, outra razão para o controle glicêmico inadequado pode ser explicado devido aos altos níveis plasmáticos de IL-6 evidenciados nos participantes antes e depois do acompanhamento. De acordo com a literatura científica, o aumento da concentração sanguínea de IL-6 coexiste com o aumento da concentração de glicose em pacientes com DM2 (ESPOSITO et al., 2002), dificultando assim a obtenção de um controle satisfatório da glicemia.

De acordo com Mendes e colaboradores (2010), aproximadamente 73% dos pacientes com DM2 não atingem o controle adequado da HbA1c. Sabe-se que níveis acima de 7% de HbA1c estão associados a risco progressivamente maior de complicações crônicas. Além disso, estudos relatam que níveis elevados de HbA1c caracterizam fator de risco para o DM2 e doenças cardiovasculares e acarretam no aumento do risco de mortalidade em pacientes com DAC (SELVIN et al., 2010). Logo, é visível a importância do controle glicêmico nos pacientes com DM2 no intuito de prevenir complicações em longo prazo.

Neste estudo também foi observada diferença estatística na dosagem de HDL, mostrando que através do acompanhamento farmacoterapêutico foi possível obter níveis desejáveis de lipoproteína de baixa densidade nos participantes do estudo. De acordo com Al Mazroui e colaboradores (2009) através do programa de cuidado farmacêutico, os pacientes do grupo intervenção obtiveram melhora significativa nos níveis de HDL após o período de 12 meses de acompanhamento, sendo os resultados neste trabalho semelhante ao estudo citado. O aumento significativo dos níveis de HDL-c nos pacientes após acompanhamento farmacoterapêutico pode ser explicado pela melhora na adesão ao tratamento e maior conhecimento sobre a terapia medicamentosa. Segundo a literatura, a ação das estatinas e dos fibratos estão associados ao aumento de HDL-c de 5%-15% para as estatinas e 10%-35% para os fibratos (INEU et al., 2006). Como mais

da metade da população de estudo fazia uso de sinvastatina e uma pequena parcela de fenofibrato, a melhora na adesão desses medicamentos atrelado a um maior conhecimento sugerem o aumento significativo de HDL-c nos participantes do estudo. Além disso, uma pesquisa conduzida para avaliar o benefício de diferentes tratamentos na melhora do perfil lipídico observou que no tratamento com estatina os pacientes obtiveram um aumento significativo do HDL-c em detrimento aos outros tratamentos como dieta mais placebo e dieta mais ômega 3 (DENARDI; SALGADO; MOREIRA, 2009).

Marcadores Inflamatórios

A inflamação crônica subclínica parece ser um fator de risco independente para o desenvolvimento do DM2. De fato, altos níveis de diversos fatores inflamatórios no início do estudo em diferentes populações humanas estão correlacionados com a incidência de DM2, independentemente do grau inicial de resistência à insulina e obesidade (ESSER et al., 2014). Assim, estudos prospectivos identificaram que níveis aumentados de marcadores e mediadores inflamatórios e reagentes de fase aguda como, contagem de leucócitos, citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e outros vários marcadores indiretos de inflamação como fibrinogênio, ácido siálico e inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1) estão correlacionados com a incidência de DM2 (ESSER et al., 2014; SHOELSON; LEE; GOLDFINE, 2006).

O fibrinogênio plasmático é um marcador inflamatório que tem papel importante na patogênese da inflamação, aterosclerose, trombogênese e desenvolvimento de complicações vasculares em pacientes com DM2 (PASE; GATOT; LINDARTO, 2018). Neste estudo, os níveis de fibrinogênio plasmático foram analisados nos participantes e foram observados níveis maiores nos pacientes com DM2 antes do acompanhamento farmacoterapêutico em relação ao grupo depois do acompanhamento, evidenciando diferença significativa entre os grupos. No entanto, o valor plasmático médio do fibrinogênio encontrou-se fora da normalidade em ambos os grupos. Ao analisar os pacientes de acordo com os valores recomendados, observou-se uma mudança no percentual de pacientes com níveis plasmáticos de fibrinogênio fora da normalidade após o acompanhamento farmacoterapêutico, contudo não foi significativa.

De acordo com diversos estudos, o fibrinogênio plasmático encontra-se aumentado em indivíduos com DM2 (YUDKIN et al., 1999; MEIGS et al., 2006; GRANT, 2007; KEARNEY et al., 2017). Contudo, no estudo Rotterdam não se encontrou diferença significativa nos níveis de fibrinogênio entre indivíduos com ou sem DM2, no entanto, o fibrinogênio plasmático foi significativamente elevado em pacientes tratados com insulina, o que pode ser devido ao pior controle metabólico nesses indivíduos ou a um período prolongado de acometimento da doença (GRANT, 2007; KEARNEY et al., 2017; MISSOV et al., 1996).

Levando isso em consideração, sabe-se que o tratamento com insulina não altera os níveis plasmáticos de fibrinogênio, entretanto, a terapia com metformina resulta em significativa redução dos níveis de fibrinogênio nos pacientes com DM2 (GRANT, 2007). Neste estudo, como a maioria dos indivíduos faziam uso de metformina para o tratamento do DM2 e apresentaram uma melhora significativa tanto no conhecimento sobre o medicamento metformina pelo *MedTake*, quanto na adesão ao tratamento farmacológico pelo *Morisky-Green*, sugere-se que esses fatores podem ter influenciado na redução do nível médio de fibrinogênio plasmático na população de estudo.

Vários fatores influenciam as concentrações circulantes de fibrinogênio plasmático, incluindo alguns polimorfismos genéticos. Neste estudo todos os pacientes foram submetidos à pesquisa do polimorfismo -148 C/T no gene do fibrinogênio. Foi encontrada diferença estatística na distribuição genotípica e alélica entre os grupos antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico para o genótipo CT e para o alelo C, demonstrando que após o acompanhamento farmacoterapêutico os indivíduos com DM2 possuíam níveis menores de fibrinogênio para os genótipos CT e CC.

O estudo realizado por Imran e colaboradores (2015) demonstrou que os genótipos mutantes (CT e TT) e o alelo T apresentaram uma associação significativa com hiperfibrinogenemia e acidente vascular cerebral isquêmico. Outro estudo realizado na Polônia mostrou que os indivíduos que eram carreadores do alelo -148T apresentaram maiores níveis plasmáticos de fibrinogênio e os resultados indicaram que a presença do alelo -148T determinou maiores níveis pré e pós-operatórios de marcadores inflamatórios em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (WYPASEK et al., 2012). Assim, o fibrinogênio representa um marcador inflamatório e

é considerado um importante fator de risco para doença coronariana, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica (HOOFT et al., 1999).

Na literatura existem evidências que altas concentrações plasmáticas de fibrinogênio representam uma condição de hipercoagulabilidade sanguínea e esse estado de hipercoagulabilidade contribui para patogênese da aterosclerose em pacientes com DM2 (CERIELLO et al., 1998). Dessa forma, inúmeras evidências científicas abordam o papel do fibrinogênio na patogênese do DM2 e a associação de vários polimorfismos genéticos no gene do fibrinogênio a eventos cardiovasculares e níveis plasmáticos de fibrinogênio (PAPAGEORGIOU et al., 2010). Embora estudos tenham sido realizados para avaliar a influência do polimorfismo da região promotora do gene do fibrinogênio sobre a sua expressão, a literatura não tem apresentado resultados em relação à influência do polimorfismo -148C/T no gene do fibrinogênio em pacientes com DM2 correlacionados com os níveis plasmáticos de fibrinogênio. Assim, mostram-se necessários mais estudos para uma avaliação do real efeito do polimorfismo nos níveis plasmáticos de fibrinogênio em pacientes com DM2 e análises dos riscos de desenvolvimento de complicações a longo prazo.

De acordo com a literatura, indivíduos com DM apresentam níveis mais elevados de PCRus e fibrinogênio quando comparados com aqueles sem DM (DANESH et al., 2005; EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION, 2010). Estudos transversais e prospectivos descreveram níveis circulantes elevados de proteínas de fase aguda em pacientes com DM2 (DONATH; SHOELSON, 2011).

A PCR é uma proteína plasmática de fase aguda sintetizada pelo fígado e demonstrou ser um biomarcador sensível de inflamação sistêmica (WANG et al., 2013). Evidências científicas mostraram que os níveis de PCR de alta sensibilidade (PCRus) predizem o desenvolvimento de DM2 em diferentes populações não diabéticas, independentemente do grau de adiposidade, distribuição de gordura e resistência à insulina. Logo, níveis elevados de PCR estão significativamente associados ao aumento do risco de DM2 (ESSER et al., 2014).

No presente estudo, os níveis de PCRus foram avaliados nos participantes antes e depois do acompanhamento e observou-se que os níveis de PCRus se mantiveram

inalterados ao longo do período e não houve diferença estatística entre os grupos. Além disso, deve-se ressaltar que o valor plasmático médio antes e depois do acompanhamento encontrou-se dentro da normalidade, evidenciando uma população com baixos níveis desse marcador inflamatório.

A PCRus é um fator de risco independente para eventos cardiovasculares e níveis de PCRus <1, 1 a 3 e ≥ 3 mg/L foram sugeridos para definir grupos de baixo, moderado e alto risco (RIDKER; COOK, 2004). Em estudo realizado por Pfutzner e colaboradores (2006) em pacientes com DM2 sem insulino-terapia mostrou que valores de PCRus ≥ 3 mg/dL estão associados a estágios mais avançados de disfunção das células β e maior risco cardiovascular. Assim, ao analisar os valores de PCRus nos participantes individualmente observou-se que apenas 4 pacientes apresentavam valores associados a risco cardiovascular moderado no grupo antes do acompanhamento comparado a 5 pacientes do grupo depois, evidenciando que a maioria dos pacientes apresentavam valores de PCRus de baixo risco cardiovascular.

Pacientes com DM2 bem controlados são geralmente considerados com menor risco de desenvolver doenças cardiovasculares e complicações diabéticas quando comparados a pacientes com controle metabólico inadequado (ADA, 2015; NCEP, 2002). É importante ressaltar que estudo realizado por Bastos e colaboradores (2016) evidenciou que pacientes com um bom controle do DM associado à dislipidemia mostraram níveis significantivamente elevados de PCRus. Entretanto, estes dados são divergentes com os obtidos no atual estudo, no qual a maioria dos participantes apresentavam níveis de PCRus dentro da normalidade antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico, mesmo a população de estudo sendo acometida pela comorbidade dislipidemia em sua grande maioria.

Outro estudo realizado por Derosa e colaboradores (2015) avaliou a relevância de adicionar o ácido acetilsalicílico (AAS) na terapia medicamentosa na prevenção primária em indivíduos com DM2. Após o período de acompanhamento, observou-se que todos os biomarcadores considerados, inclusive a PCRus, obtiveram melhora significativa após a adição do AAS. Levando isso em consideração, como 33,3% da população de estudo fazia o uso de AAS, este fator pode ter contribuído para os níveis

normais de PCRus nos pacientes do estudo antes e depois do acompanhamento farmacoterapêutico.

Os achados obtidos por Wang e colaboradores (2013) apoiam ainda mais a hipótese que a inflamação crônica é um preditor do desenvolvimento do DM2. Esta meta-análise forneceu mais evidências de que níveis elevados de IL-6 e PCR estão significativamente associados ao aumento do risco de DM2.

Um recente estudo de caso-controle mostrou que três biomarcadores de inflamação IL-6, PCRus e fibrinogênio estavam associados a um risco aumentado de eventos cardiovasculares e morte em pacientes com DM2 (TREMBLAY; HAMET, 2015). Sabe-se que a resistência à insulina é o principal passo para a progressão do DM2 e tem sido associada ao aumento dos níveis circulantes de citocinas, levando à inflamação crônica de baixo grau (SARVAS; KHAPER; LEES, 2013). Supõe-se que existe uma relação estrita entre a inflamação e a indução da resistência à insulina tecidual, o que afeta o desenvolvimento subsequente do DM2 (CIEŚLAK; WOJTCZAK; CIEŚLAK, 2015; DONATH et al., 2009; DONATH; SHOELSON, 2011; MEMON et al., 2013; SHOELSON; HERRERO; NAAZ, 2007; WEIR; BONNER-WEIR, 2004). Especificamente, em estados de doença crônica, pensa-se que a IL-6 desempenha um papel crítico na regulação da RI nos tecidos periféricos e tem sido utilizada como marcador de resistência à insulina (SARVAS; KHAPER; LEES, 2013).

Neste estudo, os níveis plasmáticos de IL-6 não apresentaram reduções significativas entre os grupos após o acompanhamento farmacoterapêutico. Segundo a literatura, os níveis plasmáticos de IL-6 em humanos saudáveis são tipicamente menores que 5 pg/mL (KADO; NAGASE; NAGATA, 1999). Assim ao analisar a média obtida em ambos os grupos, antes e depois do acompanhamento, observou-se que os pacientes do estudo apresentavam níveis plasmáticos elevados de IL-6 quando comparados aos valores descritos na literatura científica. Por mais que não houve redução significativa entre os grupos, em diferentes estudos foi demonstrado que a concentração sanguínea de IL-6 é elevada em pacientes com DM2 (KADO; NAGASE; NAGATA, 1999; MIRZA et al., 2012; PICKUP et al., 2000), corroborando com os dados observados na presente pesquisa.

O tecido adiposo secreta um grande número de citocinas (adipocinas), incluindo o TNF- α , a IL-6, a IL-8, a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), a PCRus, o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), a adiponectina, a haptoglobina e as proteínas do complemento, para regular o metabolismo e a homeostase energética (ALEXANDRAKI et al., 2006). Sabe-se que a obesidade está associada a uma resposta inflamatória crônica, caracterizada pela produção anormal de adipocinas e pela ativação de algumas vias de sinalização pró-inflamatórias, resultando na indução de vários marcadores biológicos de inflamação (BASTARD et al., 2006).

De acordo com Esser e colaboradores (2014) vários dados experimentais e clínicos estabeleceram que o tecido adiposo, fígado, músculo e pâncreas são locais de inflamação na presença de obesidade e DM2. A infiltração de macrófagos nestes tecidos é observada em indivíduos com obesidade associado à síndrome metabólica ou ao DM2 (ESSER et al., 2014). Assim, na obesidade, em decorrência do número aumentado de macrófagos, ocorre uma maior infiltração dessas células no tecido adiposo branco. Esse aumento no número de macrófagos, que está correlacionado positivamente com a adiposidade e o tamanho do adipócito, leva ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6 e IL-1 beta (SARVAS; KHAPER; LEES, 2013). Além de seu papel na resposta de fase aguda, a IL-6 mostrou ser liberada pelo tecido adiposo, e essa liberação é maior em indivíduos com obesidade, especialmente naqueles com maior relação cintura-quadril e IMC (FERNÁNDEZ-REAL et al., 2000; MOHAMED-ALI et al., 1997). Levando isso em consideração, neste estudo os níveis elevados de IL-6 podem ter sido influenciados em decorrência da incidência da obesidade na população de estudo, do aumento significativo da relação cintura-quadril e do valor médio obtido do IMC (30.7 Kg/m²) após o acompanhamento farmacoterapêutico. Portanto, sugere-se que os níveis elevados de IL-6 na população de estudo estejam associados ao grau de obesidade existente nessa população.

Há evidências crescentes de que polimorfismos em genes de citocinas podem desempenhar um papel importante alterando a expressão do gene e influenciando seus níveis plasmáticos (JAHROMI; MILLWARD; DEMAINE, 2000). A descoberta de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) na região promotora do gene da IL-6 levantou a possibilidade de que certos alelos do gene da IL-6 possam ser considerados

como fatores de risco para o desenvolvimento do DM2 (FISHMAN et al., 1998; ILLIG et al., 2004; TERRY; LOUKACI; GREEN, 2000). Além disso, o polimorfismo da IL-6 -174 G/C tem sido consistentemente associado ao aumento da IL-6 plasmática, à resistência à insulina e ao aumento do risco cardiovascular (STEPHENS et al., 2004). Em estudo realizado por Fishman e colaboradores (1998) verificou-se que a transcrição do gene da IL-6 era influenciada in vitro pelo polimorfismo -174 G/C no promotor da IL-6. No entanto, os dados sobre os efeitos desse polimorfismo nos níveis de IL-6 em humanos são contraditórios (MOHLIG et al., 2004).

Todos os pacientes foram submetidos à pesquisa do polimorfismo de substituição -174 G/C da região promotora no gene da IL-6. Contudo, não houve diferença quando analisados os níveis plasmáticos de IL-6 dos indivíduos antes e depois do acompanhamento, estratificados por genótipo e alelo, dentro do mesmo grupo. Em relação aos diferentes grupos, quando comparados os níveis de IL-6 também não foi observado diferença estatística para os genótipos e alelos.

Ao avaliar os níveis plasmáticos de IL-6 de acordo com o alelo e o genótipo, os maiores níveis se encontram nos indivíduos que possuem o alelo -174C e o genótipo CC no grupo após o acompanhamento farmacoterapêutico, contudo não foi observada diferença estatística. Corroborando com o achado nesta análise, o estudo prospectivo realizado por Mohlig e colaboradores (2004) demonstrou que o polimorfismo dentro do promotor da IL-6 afeta a correlação entre o IMC e os níveis plasmáticos de IL-6. Neste estudo, o aumento do IMC foi correlacionado com maiores concentrações de IL-6 para o genótipo CC do que para o genótipo GG. Logo, em relação ao fator de risco IL-6, a obesidade é mais prejudicial para as pessoas portadoras do genótipo CC do que aquelas com o genótipo GG. Além disso, também foi evidenciado no estudo que o polimorfismo -174 G/C modifica a associação entre o IMC e o risco de DM2. Além disso, ser obeso foi associado com um risco de 5 vezes maior de desenvolver DM2 entre os indivíduos com o genótipo CC do que entre os indivíduos com os outros genótipos (MOHLIG et al., 2004).

Estudo realizado por Kubaszec e colaboradores (2003) também mostrou que pacientes que apresentaram o genótipo CC para o polimorfismo do promotor da IL-6 associado à presença do alelo -308A do polimorfismo do promotor do TNF- α apresentaram maior

risco de desenvolvimento do DM2 do que aqueles indivíduos sem os genótipos de risco. Como relatado acima, os resultados a respeito do efeito desse polimorfismo nos níveis plasmáticos da IL-6 são contraditórios. Estudo realizado por Kristiansen e Mandrup-Poulsen (2005) trouxe várias discrepâncias sobre o polimorfismo no promotor da IL-6.

Em estudo realizado por Vozarova e colaboradores (2003), o alelo G era mais frequente na amostra de americanos nativos e, entre indivíduos com e sem DM2, o genótipo GG foi significativamente mais comum nos indivíduos com DM2. Esses achados são consistentes com o papel dos determinantes genéticos da inflamação no desenvolvimento do DM2 em nativos americanos e caucasianos. Reforçando esses resultados, em estudo realizado por Illig e colaboradores (2004), o alelo -174G foi associado significativamente com DM2 e os achados confirmaram que os polimorfismos localizados em genes imunes podem ser considerados como fatores de risco independentes na etiologia do DM2 e sugerem que sua contribuição pode ser indireta, influenciando os níveis de mediadores imunológicos. Além desses, em outros estudos foi verificado que o alelo -174G causa uma maior atividade do promotor de IL-6 e conseqüentemente níveis plasmáticos mais elevados de IL-6 (FISHMAN et al., 1998; KRISTIANSSEN; MANDRUP-POULSEN, 2005).

Estudo realizado em homens por Stephens e colaboradores (2004) mostrou que houve associação linear significativa entre o genótipo e o IMC, assim o maior IMC foi observado em pacientes com o genótipo CC, seguido do GC e por fim o genótipo GG com o menor valor de IMC ($p < 0,05$). Em contraste, em 2652 homens caucasianos sem DM2 com mediana do IMC de $26,1 \text{ kg/m}^2$, não houve diferença na distribuição do genótipo ($p = 0,288$). Dessa forma, foi observado que o alelo -174C está associado a um maior IMC no DM2, mas não entre indivíduos saudáveis (STEPHENS et al., 2004). Além disso, os polimorfismos na região promotora do gene da IL-6 podem ser reguladores chave dos níveis de IL-6 e também podem predispor um indivíduo ao risco de DCV (JENNY et al., 2002).

Sabe-se que marcadores de inflamação estão associados ao desenvolvimento de DM em adultos de meia-idade (SCHMIDT et al., 1999). A inflamação é considerada como um preditor do DM. Estudos realizados mostraram que processos inflamatórios que ocorrem nos adipócitos contribuem para a inflamação sistêmica de baixo grau,

resultando em resistência à insulina e, conseqüentemente, DM. Tanto o TNF- α quanto a IL-6 podem alterar a sensibilidade à insulina desencadeando diferentes etapas-chave na via de sinalização da insulina (BASTARD et al., 2006; MIRZA et al., 2012; RABE et al., 2008; SCHMIDT et al., 1999).

As citocinas estão amplamente envolvidas na regulação da função das células β pancreáticas. Em quadros de resistência à insulina, os níveis de citocinas deletérias nas ilhotas de células β e no plasma aumentam, enquanto os níveis de citocinas protetoras diminuem. Esta mudança anormal nas citocinas locais e circulantes tem papel importante no desencadeamento da disfunção das células β e no DM2 (WANG; GUAN; YANG, 2010).

O mecanismo do dano das células β pelo TNF- α e IFN- γ é realizado por uma ação sinérgica de ambas as citocinas pela ativação dos canais de cálcio, o que leva à disfunção da mitocôndria e ativação de caspases (CHANG et al., 2004; CIEŚLAK; WOJTCZAK; CIEŚLAK, 2015). Esses processos inibem a secreção de insulina e aumentam a apoptose das células β do pâncreas (CIEŚLAK; WOJTCZAK; CIEŚLAK, 2015; WANG; GUAN; YANG, 2010). Além disso, TNF- α apresenta um papel importante na fisiopatologia da resistência à insulina provocando efeitos negativos diretos sobre as vias de sinalização da insulina através da fosforilação de resíduos de serina do substrato do receptor de insulina (IRS-1). Essa fosforilação inibe a autofosforilação do receptor de insulina, e têm ações pró-ateroscleróticas, como a promoção de recrutamento de leucócitos ao endotélio através da indução de moléculas de adesão e a síntese de quimioatraentes aumentando a permeabilidade capilar (ANDREELLI; JACQUIER; TROY, 2006; BASTARD et al., 2006; PICKUP, 2004). Os níveis plasmáticos de TNF- α não foram significativamente menores para o grupo após o acompanhamento farmacoterapêutico em comparação ao grupo antes. Segundo a literatura, pacientes com DM2 apresentam maiores níveis de TNF- α plasmático (CIEŚLAK; WOJTCZAK; CIEŚLAK, 2015; DOMINGUETI et al., 2016). Estudo realizado por Umapathy e colaboradores (2018) dosaram os níveis circulantes de TNF- α nos participantes com tolerância a glicose normal (sem DM2) e nos participantes com DM2 em diferentes graus de albuminúria. Em indivíduos com tolerância a glicose normal, os níveis de TNF- α circulantes apresentaram valor médio de 17,24 pg/mL

(10,84–64,39), já em pacientes com DM2 os valores médios para os diferentes graus de albuminúria foram : 98,23 pg/mL (46,21–143,6) sem albuminúria, 147,6 pg/mL (44,53–288,3) microalbuminúria e 251,7 pg/mL (52,39–544,7) macro albuminúria. Levando em consideração os níveis plasmáticos de TNF- α da literatura, os pacientes com DM2 do presente estudo não apresentaram níveis aumentados dessa citocina antes e depois do acompanhamento, apresentando valor médio de TNF- α semelhante ao observado para os pacientes sem DM2 do estudo de Umapathy e colaboradores (2018). Estudos mostram que mediadores inflamatórios como o TNF- α podem sofrer redução em seus níveis através da utilização de medicamentos hipoglicemiantes como sulfoniluréias, glitazonas e insulina (KOLB, 2005). Portanto, sugere-se que esses níveis reduzidos nos pacientes do estudo sejam em decorrência da utilização dessas medicações.

Vários SNPs foram identificados na região promotora do gene TNF- α humano tendo o potencial de causar mudanças estruturais dentro de locais regulatórios que poderiam afetar a função ou a regulação da produção de TNF- α (UMAPATHY et al., 2018).

Existem muitos estudos sobre a investigação dos polimorfismos -238 G/A e -308 G/A em pacientes com DM2, entretanto, a correlação entre os genótipos do TNF- α e o DM2 ainda é controversa, pois existem discrepâncias entre os diferentes estudos. Esses resultados conflitantes podem ter sido em decorrência das diferenças étnicas, uma vez que a distribuição desses dois polimorfismos genéticos do TNF- α é diferente entre os participantes do estudo com diferentes origens raciais (SHIAU et al., 2003). Assim, todos os participantes com DM2 foram submetidos à pesquisa dos polimorfismos de substituição -308 G/A e -238 G/A localizados na região promotora do gene do TNF- α .

Quanto à distribuição genotípica entre os 60 participantes com DM2 para ambos os polimorfismos, a maior frequência genotípica se mostrou para o genótipo -308GG em relação ao -308GA e maior frequência para o genótipo -238GG em relação ao -238GA. Nessa população de estudo não foi visualizado indivíduos carreadores do genótipo AA para ambos os polimorfismos.

Indo de encontro com os dados obtidos, estudo realizado por Shiau e colaboradores (2003) mostrou frequências semelhantes às observadas no presente estudo e evidenciou que a maioria da população estudada portava o alelo G em comparação ao alelo A para

o polimorfismo -308 G/A e -238G/A. Nesse estudo de Shiau e colaboradores observou-se também uma maior frequência do genótipo -308GG (84,82%), seguida do -308GA (13,62%) e por fim, o -308AA (1,56%) nos pacientes com DM2. Entre os indivíduos sem DM2, a maioria apresentava o genótipo -308GG (89,84%) em comparação ao -308GA (8,56%) e ao -308AA (1,60%), evidenciando que não houve diferença significativa ($p=0,2343$) na distribuição dos diferentes genótipos entre estas duas populações. O mesmo foi observado para o polimorfismo -238 G/A, no qual também não houve diferença estatística ($p=0,6103$) em relação aos diferentes genótipos entre os pacientes com e sem DM2. Em relação à distribuição genotípica para os participantes com DM2 foi observado uma maior frequência do alelo G em comparação ao alelo A e maior frequência do genótipo -238GG (98,08%), seguido do -238GA (1,15%) e do -238AA (0,77%). Entre os participantes sem DM2, a frequência genotípica foi de 98,41% para o genótipo -238GG e 1,59% para o genótipo -238GA. Assim, os resultados sugerem que os pacientes com DM2 carreadores do alelo -238A ou -308A podem ser mais suscetíveis a complicações diabéticas como a aterosclerose (SHIAU et al., 2003).

Uma meta-análise foi realizada para investigar a associação entre o polimorfismo -308 G/A do TNF- α e o DM2. Com base em 21 estudos casos-controle publicados, os resultados sugeriram que não há evidências estatísticas para uma associação, mesmo usando uma análise estratificada por etnia (SEFRI et al., 2014).

No entanto, nossos resultados estão em desacordo com os resultados obtidos por Sefri e colaboradores (2014). Nesse estudo, foi observado para a distribuição genotípica que o genótipo -308GG estava presente em 12,38%, o -308GA em 50,16% e o -308AA em 37,56% nos participantes com DM2, evidenciando que o genótipo -308GA foi mais prevalente nos participantes. Além disso, esse estudo mostrou que o polimorfismo -308 G/A na região promotora do gene do TNF- α está associado significativamente com DM2 no Marrocos e em outras etnias específicas e, portanto, pode ser considerado como um marcador de risco para o desenvolvimento de DM2.

Golshani e colaboradores (2015) mostraram que a frequência alélica do alelo A foi significativamente diferente entre os grupos controle e pacientes com DM2. Além disso, os genótipos GA e AA apresentaram associação significativa com maior risco de desenvolver DM2 (2,24 e 3,18 vezes, respectivamente). Os achados revelaram que

existe uma associação entre o polimorfismo -308 G/A do gene do TNF- α e DM2 na população Curdo Iraniana.

Umapathy e colaboradores (2018) mostraram que indivíduos carreadores do genótipo mutante AA apresentavam níveis plasmáticos de TNF- α maiores do que aqueles com o genótipo GG selvagem do gene do TNF- α . Além disso, o SNP -308 G/A está associado a níveis circulantes de TNF- α em pacientes com nefropatia diabética. Uma análise posterior sugeriu que os níveis circulatórios de TNF no plasma eram mais elevados entre os indivíduos com genótipo mutante. Assim, concluíram que o polimorfismo -308 G/A no gene do TNF- α está associado a complicações renais em indivíduos com DM2.

Estudo realizado em São Paulo mostrou que os indivíduos portadores do alelo TNF- α -238A apresentaram níveis plasmáticos de TNF- α ($p=0,033$) mais elevados do que os indivíduos homocigotos GG. Assim, o estudo contribuiu para o conhecimento do polimorfismo -238 G/A no gene do TNF- α e sua associação com os níveis de marcadores inflamatórios (OKI et al., 2017).

Ao analisar os níveis plasmáticos de TNF- α dos grupos antes e depois do acompanhamento para ambos os polimorfismos, de acordo com o genótipo e o alelo, não foi evidenciada diferença quando analisados os níveis plasmáticos de TNF- α em relação aos diferentes grupos. Também não houve diferença estatística quando analisado os níveis plasmáticos de TNF- α dentro do mesmo grupo, sugerindo que os diferentes genótipos não contribuíram significativamente para os níveis plasmáticos do marcador inflamatório e não houve influência do acompanhamento farmacoterapêutico na redução dos níveis plasmáticos de TNF- α na população de estudo.

É importante ressaltar que o alelo A dos polimorfismos da região promotora do TNF- α estão associados a níveis mais elevados desse marcador inflamatório (KUBASZEK et al., 2003; OKI et al., 2017), como a maioria da população de estudo apresentou o alelo G para ambos os polimorfismos, isso pode ter contribuído para os menores níveis plasmáticos de TNF- α evidenciado na população. No entanto, apesar de inúmeros estudos abordarem o efeito dos polimorfismos -308 G/A e -238 G/A nos níveis plasmáticos de TNF- α , os achados deste estudo não puderam confirmar esta hipótese.

Limitações

O presente estudo apresentou algumas limitações. Como relatado na literatura, não há consenso sobre um método padrão-ouro para avaliar a adesão (DIMATTEO et al., 2002; BEN; NEUMANN. MENGUE, 2012). Assim, a falta de um padrão-ouro adequado, os vários fatores envolvidos no processo de adesão ao tratamento e os métodos indiretos, como os questionários, serem mais sujeitos a vieses de mensuração dificultaram a análise dos nossos resultados. Logo, a utilização dos questionários no presente estudo foi em decorrência ao baixo custo e facilidade de aplicação durante o período de acompanhamento farmacoterapêutico, ainda que os mesmos apresentassem baixa sensibilidade e precisão (BEN; NEUMANN. MENGUE, 2012). Somando-se a isso, outra limitação observada foi que através dos questionários aplicados não foi possível avaliar a retirada dos medicamentos pelos pacientes, assim dificultou a avaliação do efeito da adesão ao tratamento sobre o controle glicêmico dos pacientes.

Outra limitação de grande importância no estudo foi a carga de trabalho de ambas as farmacêuticas das USFs que trabalharam no projeto, pois além das atividades de rotina, também realizavam o acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes, fazendo com que o período de acompanhamento de seis meses fosse concluído com dezessete meses, pois não foi possível marcar vários pacientes no mesmo mês do início do projeto devido a escala de trabalho das farmacêuticas.

O presente estudo também não avaliou a adesão ao tratamento não farmacológico, podendo ter sido esse o fator que contribuiu para a não melhora de maneira satisfatória em relação às variáveis clínicas, ao controle metabólico e inflamatórios dos pacientes.

Por fim, a maioria dos estudos são pouco abrangentes e não são baseados na população em geral, e as associações relatadas neles ainda precisam ser confirmadas em diferentes populações (KOLB; MANDRUP-POULSEN, 2005). Em consonância ao destacado, o tamanho amostral no presente estudo (60 pacientes) analisado foi pequeno quando comparado a estudos genéticos de populações, sendo essa uma limitação observada no presente estudo.

7. CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

Os pacientes com DM2 após o acompanhamento farmacoterapêutico, por 6 meses, obtiveram uma melhora na adesão ao tratamento e no conhecimento sobre o uso dos medicamentos, através dos testes *Morisky-Green* e *MedTake*. O acompanhamento farmacoterapêutico foi relevante por contribuir no controle de alguns parâmetros metabólicos, como aumento dos níveis de HDL-c e redução da concentração de fibrinogênio plasmático. No entanto, em relação aos dados clínicos, perfil glicêmico (GJ e HbA1c), perfil lipídico (LDL-c, VLDL-c e TGD) e parâmetros inflamatórios (PCRus, IL-6 e TNF- α) não foi observada diferença significativa. Sugere-se que o tempo de acompanhamento, bem como a adesão ao tratamento não farmacológico pelos pacientes, tenham sido insuficientes para promover alguma melhoria nestes parâmetros. Indicando que é necessário um maior tempo de acompanhamento para se obter um impacto positivo no controle metabólico e inflamatório de pacientes com DM2. Além disso, não houve influência dos polimorfismos dos genes do fibrinogênio, IL-6 e TNF- α nos seus níveis plasmáticos em pacientes com DM2, mostrando que a característica genética não exerceu forte influência sobre seus níveis plasmáticos. Portanto, os dados deste estudo evidenciam a importância do profissional farmacêutico na orientação ao paciente para se obter o benefício máximo do tratamento e evitar possíveis complicações severas decorrentes do DM.

8. REFERÊNCIAS

8.REFERÊNCIAS

AMERICAN DM ASSOCIATION. ADA. Standards of medical care in DM 2009. *DM Care*, Volume 32, Supplement 1, 2009. Disponível em:

<http://care.DMjournals.org/content/diacare/32/Supplement_1/S13.full.pdf>. Acesso em: 5 jul. 2017.

AMERICAN DM ASSOCIATION. ADA. Aspirin Therapy in DM. *DM Care*, vol. 27, n. supplement 1, 2004

AMERICAN DM ASSOCIATION. ADA. Lifestyle management. *DM Care*, v. 40, n. Supplement 1, p. S33-S43, 2017. Disponível em: <

http://care.DMjournals.org/content/diacare/41/Supplement_1/S38.full.pdf>. Acesso em: 8 ago. 2018.

AMERICAN DM ASSOCIATION. ADA. Standards of Medical Care in DM—2015 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical DM*, v. 33, n. 2, p. 97-111, 2015.

Disponível em: < <http://clinical.DMjournals.org/content/33/2/97.full-text.pdf>>. Acesso em: 8 ago. 2018.

AMERICAN DM ASSOCIATION. ADA. Standards of medical care in DM 2016. *DM Care*, Volume 39, Supplement 1, 2016. Disponível em: <<http://www>.

http://care.DMjournals.org/content/39/Supplement_1>. Acesso em: 5 jul. 2017.

ADHIEN, P. et al. Evaluation of a pilot study to influence medication adherence of patients with DM mellitus type-2 by the pharmacy. *Int J Clin Pharm*, v. 35, p. 1113–1119, 2013.

AIELLO, L. P. et al. Diabetic retinopathy. Technical review. *DM Care*, v. 21, p. 143–56, 1998.

ALEXANDRAKI, K. et al. Inflammatory Process in type 2 DM The Role of Cytokines. *New York Academy of Sciences*, v. 1084, p. 89– 117, 2006.

ALHABIB, S.; ALDRAIMLY, M.; ALFARHAN, A. An evolving role of clinical pharmacists in managing DM : Evidence from the literature. *SAUDI PHARMACEUTICAL JOURNAL*, p. 1–6, 2014.

AL-HAMODI, Z. H. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism is associated with metabolic syndrome parameters in Malaysian subjects. *Journal of Clinical Biochemistry Nutrition*, v. 50, n. 3, p. 184–189, 2012.

AL MAZROUI, N. R. et al. Influence of pharmaceutical care on health outcomes in patients with Type 2 DM mellitus. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 67, n. 5, p. 547–557, 2009.

ANDERSON, R. J. et al. The Prevalence of Comorbid Depression in Adults with DM: A meta-analysis. **DM Care**, v. 24, p. 1069–1078, 2001.

ANDRADE, R. C. G.; PELÁ, I. R. Seguimento farmacêutico e o seu impacto sobre os resultados glicêmicos no tratamento de pacientes diabéticos tipo 2. **Seguimiento Farmacoterapéutico**, v. 3, n. 2, p. 112–122, 2005.

ANDREELLI, F.; JACQUIER, D.; TROY, S. Molecular aspects of insulin therapy in critically ill patients. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 9, p. 124–130, 2006.

ANGONESI, D.; SEVALHO, G. Atenção Farmacêutica : fundamentação conceitual e crítica para um modelo brasileiro. **Ciências & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 3, p. 3603–3614, 2010.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 4.ed. - São Paulo, SP. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/92/57fcc403e5da.pdf>>. Acesso em: 8 ago. 2018.

ARAÚJO, L. DE O. et al. Risco para desenvolvimento do DM mellitus em usuários da atenção primária a saúde : um estudo transversal. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 36, n. 4, p. 77–83, 2015.

AYRES, L. R. et al. Adherence and discontinuation of oral hormonal therapy in patients with hormone receptor positive breast cancer. **Int J Clin Pharm**, v. 36, p. 45–54, 2014.

BARZILAY, J. I. . et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. **DM**, v. 50, n. 10, p. 2384–9, 2001.

BASTARD, J. et al. Recent advances in the relationship between obesity , inflammation , and insulin resistance. **Eur. Cytokine Netw**, v. 17, n. 1, p. 4–12, 2006.

BASTOS, A. S. et al. DM and increased lipid peroxidation are associated with systemic inflammation even in well-controlled patients. **Journal of DM and its Complications**, v. 30, n. 8, p. 1593–1599, 2016.

BELON, A. P. et al. DM em idosos : perfil sócio-demográfico e uso de serviços de saúde *. **Anais**, p. 1–10, 2008.

BEM, A. F. DE; KUNDE, J. A importância da determinação da hemoglobina glicada no monitoramento das complicações crônicas do DM mellitus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 3, p. 185–191, 2006.

BERG, A. O. et al. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: Recommendations and Rationale. **AJN**, v. 102, n. 3, p. 3–5, 2002.

BITTENCOURT, A.; VINHOLES, D. B. Estimativa do risco para DM mellitus tipo 2 em bancários da cidade de Tubarão , estado de Santa Catarina , Brasil. **Scientia Medica (Porto)**, v. 23, n. 51, p. 82–89, 2013.

BLOTCH, K. V.; MELO, A. N. DE; NOGUEIRA, A. R. Prevalência da adesão ao tratamento anti-hipertensivo em hipertensos resistentes e validação de três métodos indiretos de avaliação da adesão. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 24, n. 12, p. 2979–2984, 2008.

BORGES, A. P. DE S. et al. The Pharmaceutical care of patients with type 2 DM mellitus. **Pharm World Sci**, v. 32, p. 730–736, 2010.

BRADSHAW, B. The role of the family in managing therapy in minority children with type 2 DM mellitus. **Journal of pediatric endocrinology & metabolism**, v. 15, n. 1, p. 547–51, 2002.

BRANDÃO, A. C. et al. Polimorfismo genético do fibrinogênio na doença arterial periférica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 26, n. 3, p. 202–205, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Estudo Multicêntrico sobre a Prevalência do DM Mellitus no Brasil – Brasília: Ministério da Saúde, 1990.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas Públicas. Plano de reorganização da atenção à hipertensão e DM mellitus. Brasília, 2001. 102 p.

BRASIL et al. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 44 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, de 17 de agosto de 2009.

BRODIE, D. C.; PARISH, P. A.; POSTON, J. . Societal needs for drugs and drug-related services. **Am. J. Pharm. Educ.**, v. 44, n. 3, p. 276–78, 1980.

CAHILL, P. A. .; REDMOND, E. M. Vascular endothelium e Gatekeeper of vessel health. **Atherosclerosis**, v. 248, p. 97–109, 2016.

CARDELLINI, M. et al. C-174G Polymorphism in the Promoter of the Interleukin-6 Gene Is Associated With Insulin Resistance. **DM Care**, v. 28, n. 8, p. 2007–2012, 2005.

CARNEIRO, J. et al. Insulino-resistência e síndrome metabólica: perspectiva imunológica. **Revista Portuguesa de endoc. diab. e metab**, v. 22, p. 91–100, 2011.

CARR, M. E. DM mellitus A hypercoagulable state. **Journal of DM and Its Complications**, v. 15, p. 44–54, 2001.

CARVALHO, M. H. C. DE; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, Disfunção Endotelial e Resistência à Insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n. 2, p. 304–312, 2006.

CERIELLO, A. et al. Effect of intensive glycaemic control on fibrinogen plasma concentrations in patients with Type II DM mellitus. Relation with beta- fibrinogen genotype. **Diabetologia**, v. 41, n. 11, p. 1270–1273, 1998.

CHANG, I. et al. Role of Calcium in Pancreatic Islet Cell Death by IFN- γ /TNF- α . **J Immunol** 2, v. 172, p. 7008–7014, 2004.

CHUNG, S. et al. Reconsidering the Age Thresholds for Type 2 DM Screening in the U.S. **Am J Prev Med.**, v. 47, n. 4, p. 375–381, 2015.

CIESLAK, M.; WOJTCZAK, A.; CIESLAK, M. Role of pro-inflammatory cytokines of pancreatic islets and prospects of elaboration of new methods for the DM treatment. **Acta Biochimica Polonica**, v. 62, p. 15–21, 2015.

CIPOLLE, D. J.; STRAND, L. M.; MORLEY, P. C. El ejercicio de la atención farmacéutica. **McGraw Hill / Interamericana**, p. 1-36, 2000.

CLIFFORD, R. M. et al. A randomised controlled trial of a pharmaceutical care programme in high-risk diabetic patients in an outpatient clinic. **Int J Pharm Pract**, v. 10, p. 85–89, 2002.

COLOSIA, A. D.; PALENCIA, R.; KHAN, S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 DM mellitus in observational studies : a systematic literature review. **DM, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 6, p. 327–338, 2013.

CONSENSO BRASILEIRO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA. Atenção Farmacêutica no Brasil: “Trilhando Caminhos”. Brasília, DF: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002. 30 p. Disponível em:<
<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/PropostaConsensoAtenfar.pdf>>. Acesso em: 10 junho. 2016.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. CFF (Brasil). Carta aberta sobre prescrição farmacêutica. Brasília, 2013a. Disponível em: <
<http://www.cff.org.br/noticia.php?id=1325&titulo=CARTA+ABERTA+SOBRE+PRES+CRI%C3%87%C3%83O+FARMAC%C3%8AUTICA>>. Acesso em: 04 set. 2018.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. CFF (Brasil). Resolução nº. 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 25 set. 2013b. Seção 1, p. 186-188.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. CFF (Brasil). Resolução nº. 586, de 29 de agosto de 2013. Regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 26 set. 2013c. Seção 1, p. 136-138.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. CFF (Brasil). Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2016.

CORNELL, S. Continual evolution of type 2 DM : an update on pathophysiology and emerging treatment options. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 11, p. 621–632, 2015.

CONNOR, J. M. et al. Genetic variation fibrinogen levels fibrinogen loci and plasma fibrinogen levels. **J Med Genet**, v. 29, p. 480–482, 1992.

CORRER, C. J. et al. Effects of a pharmacotherapy follow-up in community pharmacies on type 2 DM patients in Brazil. **Int J Clin Pharm**, v. 33, p. 273–280, 2011.

CORRER, C. J.; NOBLAT, L. A. C. B.; CASTRO, M. S. de. Modelos de seguimento farmacoterapêutico. Florianópolis – SC. Editora: Universidade Federal de Santa Catarina, 2011.

CRAMER, J. A. A Systematic Review of Adherence With Medications for DM. **DM Care**, v. 27, p. 1218–1224, 2004.

CREAGER, M. A. et al. DM and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. **Circulation**, v. 108, p. 1527–1532, 2003.

DADER, M. J. .; ROMERO, F. M.. La Atención Farmacéutica en farmacia comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación, modalidades y estrategias para su puesta en marcha. **Pharmaceutical Care España**, v. 1, p. 52-61, 1999.

DARVAL, K. A. L.; SAM, R. C.; SILVERMAN, S. H.; BRADBURY, A. W.; ADAM, D. J. Obesity and thrombosis. **Eur J Vasc Endovasc Surg**. v. 33, p. 223-33, 2007.

DANDONA, P. et al. Proinflammatory Effects of Glucose and Anti-Inflammatory Effect of Insulin: Relevance to Cardiovascular Disease. **American Journal of Cardiology**, v. 99, n. 4 SUPPL., p. 15–26, 2007.

DANESH, J. et al. DANESH, John et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. **The journal of the American Medical Association**, v. 294, n. 14, p. 1799–1809., 2005.

DAWSON, S. J. et al. The Two Allele Sequences of a Common Polymorphism in the Promoter of the Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Gene Respond Differently to Interlukin-1 in HepG2 Cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 268, n. 15, p. 10739–10745, 1993.

DAY, C. P. et al. Tumour necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism and decreased insulin resistance. **Diabetologia**, v. 41, p. 430–434, 1998.

DCCT RESEARCH GROUP. DM Control and Complications trial (DCCT). The effect of intensive treatment of intensive treatment of DM on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent DM mellitus. **New England Journal Medicine**, v. 329, p. 977-86, 1993.

DEFRONZO, R. A. From the Triumvirate to the Ominous Octet : A New Paradigm for the Treatment of Type 2 DM Mellitus. **DM**, v. 58, p. 773–795, 2009.

DEGHAIDE, N. H. S. et al. Tumor necrosis factor region polymorphisms are associated with AIDS and with cytomegalovirus retinitis. **AIDS 2009**, v. 23, n. 13, p. 1641–1647, 2009.

DENARDI, D. C. F.; SALGADO, J. M.; MOREIRA, R. Efeito da dieta , estatina e ácidos graxos ômega-3 sobre a pressão arterial e a lipídemia em humanos. **Ciênc. Tecnol. Aliment**, v. 29, n. 4, p. 863–867, 2009.

DEROSA, G. et al. A study about the relevance of adding acetylsalicylic acid in primary prevention in subjects with type 2 DM mellitus : effects on some new emerging biomarkers of cardiovascular risk. **Cardiovascular Diabetology**, v. 14, n. 95, p. 1–8, 2015.

DETTOGNI, R. S. . et al. Polymorphic genetic variation in immune system genes: a study of two populations of Espirito Santo, Brazil. **Molecular Biology Reports**, v. 40, p. 4843– 4849, 2013.

DEWULF, N. L. S. et al. Adesão ao tratamento medicamentoso de pacientes com doenças inflamatórias intestinais acompanhados no ambulatório de um hospital universitário. **Arq Gastroenterol**, v. 44, n. 4, p. 289–296, 2007.

DM UK. Evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of DM 2018. **Diabetic medicine**, p. 1-114, 2018. Disponível em :< https://DM-resources-production.s3.eu-west-1.amazonaws.com/resources-s3/2018-03/1373_Nutrition%20guidelines_0.pdf>. Acesso em: 8 ago. 2018.

DOMINGUETI, C. P. et al. DM mellitus : The linkage between oxidative stress , in inflammation , hypercoagulability and vascular complications. **Journal of DM and Its Complications**, v. 30, n. 4, p. 738–745, 2016.

DONATH, M. Y. et al. Islet Inflammation Impairs the Pancreatic beta-Cell in Type 2 DM. **Physiology**, v. 24, p. 325–331, 2009.

DONATH, M. Y. Targeting inflammation in the treatment of type 2 DM: time to start. **Nature Reviews**, v. 13, p. 465–476, 2014.

DONATH, M. Y.; SHOELSON, E. Type 2 DM as an inflammatory disease. **Nature Reviews**, v. 11, p. 98-, 2011.

DONNELLY, R.; QU, X. MECHANISMS OF INSULIN RESISTANCE AND NEW

PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO METABOLISM AND DIABETIC COMPLICATIONS. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 25, n. 2, p. 79–87, 1998.

D'SOUZA, A. et al. Pathogenesis and pathophysiology of accelerated atherosclerosis in the diabetic heart. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 331, p. 89–116, 2009.

ELISSEN, A. M. J. et al. Differences in biopsychosocial profiles of DM patients by level of glycaemic control and health-related quality of life : The Maastricht Study. **Plos One**, v. 12, n. 7, p. 1–17, 2017.

EL-REFAEI, M. F.; ABDULJAWAD, S. H.; ALGHAMDI, A. H. Alternative Medicine in DM – Role of Angiogenesis, Oxidative Stress, and Chronic Inflammation. **Rev Diabet Stud**, v. 11, n. 3-4, p. 231–244, 2015.

EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION, ET AL. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease , stroke , and mortality : an individual participant meta-analysis. **Lancet**, v. 375, p. 132–140, 2010.

ESPOSITO, K. et al. Inflammatory Cytokine Concentrations Are Acutely Increased by Hyperglycemia in Humans Role of Oxidative Stress. **Circulation**, v. 106, p. 2067–2072, 2002.

ESSER, N. et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 DM. **DM Research and Clinical Practice**, v. 105, n. 2, p. 141–150, 2014.

ETTEHAD, D. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death : a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 6736, n. 15, p. 1–11, 2015.

EVERT, A. B. et al. Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With DM. **S120 DM Care**, v. 37, n. 1, p. 120–143, 2014.

EZZIDI, I. et al. Diabetic retinopathy, PAI-1 4G/5G and -844G/A polymorphisms, and changes in circulating PAI-1 levels in Tunisian type 2 DM patients. **DM & Metabolism**, v. 35, p. 214–219, 2009.

FALUDI, A. et al. Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com DM: posicionamento da Sociedade Brasileira de DM (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinol. **Arq Bras Cardiol**, v. 109, n. 1, p. 1–31, 2017.

FARSAEI, S. et al. Insulin adherence in patients with DM : Risk factors for injection omission. **Primary Care DM journal**, v. 8, p. 338–345, 2014.

FERNÁNDEZ-REAL, J. et al. Interleukin-6 Gene Polymorphism and Insulin Sensitivity. **DM**, v. 49, n. 6, p. 517–520, 2000.

FERREIRA, J. M. et al. Perfil audiológico de pacientes com DM mellitus tipo II. **Rev**

Soc Bras Fonoaudiol., v. 12, n. 4, p. 292–297, 2007.

FERREIRA, L. T. et al. DM melito : hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 36, n. 3, p. 182–188, 2011.

FESTA, A.; D'AGOSTINHO, R.; HOWARD, G.; MYKKANEN, L.; TRACY, R. P.; HAFFNER, S. M. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). **Circulation**. v. 102, p. 42-7, 2000.

FESTA, A. . et al. Elevated Levels of Acute-Phase Proteins and Plasminogen Activator Inhibitor-1 Predict the Development of Type 2 DM The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. **DM**, v. 51, n. 4, p. 1131–1137, 2002.

FISHMAN, D. et al. The Effect of Novel Polymorphisms in the Interleukin-6 (IL-6) Gene on IL-6 Transcription and Plasma IL-6 Levels , and an Association with Systemic-Onset Juvenile Chronic Arthritis. **The Journal of clinical investigation**, v. 102, n. 7, p. 1369–1376, 1998.

FONSECA, V. A. The Effects of Insulin on the Endothelium. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 2, n. 36, p. 20–6, 2007.

FONTAINE-BISSON, B. ET AL. Tumor necrosis factor alpha -238G>A genotype alters postprandial plasma levels of free fatty acids in obese individuals with type 2 DM mellitus. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 56, n. 5, p. 649–55, 2007.

FORNOS, J. A. et al. A pharmacotherapy follow-up program in patients with type-2 DM in community pharmacies in Spain. **Pharm World Sci**, v. 28, p. 65–72, 2006.

FRANCISCO, P. M. S. B. et al. DM auto-referido em idosos : prevalência , fatores associados e práticas de controle. **Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v. 26, n. 1, p. 175–184, 2010.

FRANCO, R. F. FISILOGIA DA COAGULAÇÃO, ANTICOAGULAÇÃO E FIBRINÓLISE. Simpósio: **Hemostasia e Trombose**, v. 34, p. 229–237, 2001.

FRANCO, L. J. Estudo sobre a prevalência do DM mellitus na população de 30 a 60 anos de idade no município de São Paulo. 1998. Dissertação – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo.

FURTADO, Barbara Taciana. O farmacêutico na atenção básica: a experiência da equipe de Programa Saúde da Família frente à atenção farmacêutica. 2008.

GABBAY, M.; CESARINI, P. R.; DIB, S. A. DM melito do tipo 2 na infância e adolescência : revisão da literatura. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 3, p. 201–208, 2003.

GARCÍA-PÉREZ, L.-E. et al. Adherence to Therapies in Patients with Type 2 DM. **DM Ther**, v. 4, p. 175–194, 2013.

GERALDO, J. M. et al. Intervenção nutricional sobre medidas antropométricas e glicemia de jejum de pacientes diabéticos. **Revista de Nutrição**, v. 21, n. 3, p. 329–340, 2008.

GILLIES, C. L. et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 DM in people with impaired glucose tolerance : systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 55, p. 1–9, 2007.

GOLSHANI, H. et al. Association of TNF- a 308 G / A Polymorphism With Type 2 DM : A Case e Control Study in the Iranian Kurdish Ethnic Group. **Osong Public Health and Research Perspectives**, v. 6, n. 2, p. 94–99, 2015.

GOMES, M. D. B. et al. Prevalência de Sobrepeso e Obesidade em Pacientes Com DM Mellitus do Tipo 2 no Brasil: Estudo Multicêntrico Nacional. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n. 1, p. 136–144, 2006.

GORAYA, T. Y. et al. Coronary atherosclerosis in DM mellitus: a population-based autopsy study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 40, n. 5, p. 946–53, 2002.

GRANT, P. J. DM mellitus as a prothrombotic condition. **Journal of INTERNAL MEDICINE**, v. 262, p. 157–172, 2007.

GRANT, R. W. et al. Polypharmacy and Medication Adherence in Patients With Type 2. **1408 DM CARE**, v. 26, n. 5, p. 1408–1412, 2003.

GREGG, E. W. et al. Relationship of Walking to Mortality Among US Adults With DM. **Arch Intern Med**, v. 163, p. 1440–1447, 2003.

GREGORI, F. DE et al. Acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes dislipidêmicos de um lar de idosos da cidade de Novo Hamburgo-RS. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 16, n. 1, p. 171–180, 2013.

GRILLO, M. DE F. F.; GORINI, M. I. P. C. Caracterização de pessoas com DM Mellitus Tipo 2. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 60, n. 1, 2007.

GUEDES, L, J. . et al. Marcadores inflamatórios, exercício físico e obesidade infantil: uma revisão. **Rev. Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, v. 8, n. 44, p. 226–236, 2014.

HAAS, L. et al. National Standards for DM Self-Management Education and Support. **DM Care**, v. 37, n. 1, p. 1630–1637, 2014.

HAFFNER, S. M. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 DM and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. **The New England Journal of Medicine**, v. 339, p. 229–234, 1998.

- HAJJAR, E. R.; CAFIERO, A. C.; HANLON, J. T. Polypharmacy in elderly patients. **Am J Geriatr Pharmacother**, v. 5, n. 4, p. 345–351, 2007.
- HALFOUN, V. L. R. C. et al. Estudos Morfológicos e Funcionais da Microcirculação da Pele no DM Mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, n. 3, p. 271–279, 2003.
- HAMEED, I. et al. Type 2 DM mellitus : From a metabolic disorder to an inflammatory condition. **World J DM**, v. 6, n. 4, p. 598–612, 2015.
- HAYDEN, M. et al. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. **Annals of Internal Medicine**, v. 136, n. 2, p. 161–172, 2002.
- HEPLER, C. D. The third wave in pharmaceutical education: the clinical movement. **Am. J. Pharm. Educ.**, v. 51, n. 4, p. 369–385, 1987.
- HEPLER, C. D.; STRAND, L. M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **American Journal of Hospital Pharmacy**, v. 47, p. 533–543, 1990.
- HOOFT, F. M. V et al. Two Common, Functional Polymorphisms in the Promoter Region of the β -Fibrinogen Gene Contribute to Regulation of Plasma Fibrinogen Concentration. **Journal of the American Heart Association**, v. 19, p. 3063–3070, 1999.
- ILLIG, T. et al. Significant Association of the Interleukin-6 Gene Polymorphisms C-174G and A-598G with Type 2 DM. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 10, p. 5053–5058, 2004.
- IMRAN, I. et al. Association of b -fibrinogen promoter gene polymorphism (-148C / T), hyperfibrinogenemia and ischemic stroke in young adult patients. **Egyptian Journal of Medical Human Genetics**, v. 16, n. 1, p. 11–17, 2015.
- INEU, M. L. et al. Manejo da HDL : Avanços Recentes e Perspectivas além da Redução de LDL. **Arq Bras Cardiol** 2006; v. 6, p. 788–794, 2006.
- INTERNATIONAL DM FEDERATION. IDF. Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 DM in Primary Care. Belgium, 2017. p. 43. Disponível em <<https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwj45NW1lZHWAhUEs1QKHxoCDvQQFggsMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.idf.org%2Fcomponent%2Fattachments%2Fattachments.html%3Fid%3D1270%26task%3Ddownload&usq=AFQjCNEEnrTtG4kjiQT4jHvewoE6NvabQ>>. Acesso em: 01 ago2017.
- INTERNATIONAL DM FEDERATION. IDF. DM Atlas. 7ed. 2015. p. 142. Disponível em <<http://www.DMatlas.org/resources/2015-atlas.html>>. Acesso em: 27 maio 2017.
- IQUIZE, R. C. C. et al. Práticas educativas no paciente diabético e perspectiva do profissional de saúde: uma revisão sistemática. **J Bras Nefrol** 2017;39(2):196-204, v.

39, n. 2, p. 196–204, 2017.

ISER, B. P. M. et al. Prevalência de DM autorreferido no Brasil : resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 24, n. 2, p. 305–314, 2015.

JAHROMI, M. M. .; MILLWARD, B. A. .; DEMAINE, A. G. A polymorphism in the promoter region of the gene for interleukin-6 is associated with susceptibility to type 1 DM mellitus. **Journal of interferon & cytokine research**, v. 20, n. 10, p. 885–888, 2000.

JENNY, N. S. et al. In the Elderly, Interleukin-6 Plasma Levels and the ?174G>C Polymorphism Are Associated With the Development of Cardiovascular Disease. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 22, p. 2066–2071, 2002.

JIALAL, I. .; DEVARAJ, S. .; VENUGOPAL, S. K. C-Reactive Protein: Risk Marker or Mediator in Atherothrombosis? **American Heart Association**, v. 44, p. 6–11, 2004.

JOOD, K. et al. Fibrinogen gene variation and ischemic stroke. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 6, p. 897–904, 2008.

JUSOH, Z. et al. Clinical and Sociodemographic Predictors of the Quality of Life among Patients with Type 2 DM Mellitus on the East Coast of Peninsular Malaysia. **Malays J Med Sci.**, v. 25, n. 1, p. 84–95, 2018.

KADO, S.; NAGASE, T.; NAGATA, N. Circulating levels of interleukin-6 , its soluble receptor and interleukin-6 / interleukin-6 receptor complexes in patients with type 2 DM mellitus. **Acta Diabetol**, v. 36, p. 67–72, 1999.

KAHN, R. et al. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 DM : a cost-effectiveness analysis. **The Lancet**, v. 375, p. 1365–1374, 2010.

KAHN, C. R. Insulin Resistance , Insulin Insensitivity , and Insulin Unresponsiveness : A Necessary Distinction. **Metabolism**, v. 27, n. 12, p. 1893–1902, 1978.

KAIDONIS, G. . et al. Promoter polymorphism at the tumour necrosis factor/lymphotoxin-alpha locus is associated with type of DM but not with susceptibility to sight-threatening diabetic retinopathy. **Diab Vasc Dis Res**, v. 13, n. 2, p. 164–7, 2016.

KAMUHABWA, A. R.; CHARLES, E. Predictors of poor glycemic control in type 2 diabetic patients attending public hospitals in Dar es Salaam. **Drug, Healthcare and Patient Safety**, v. 6, p. 155–165, 2014.

KANE, S. V. et al. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. **Am J Gastroenterol**, v. 96, p. 2929–33, 2001.

KARALLIEDDE, J.; GNUDI, L. DM mellitus, a complex and heterogeneous disease, and the role of insulin resistance as a determinant of diabetic kidney disease.

Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association. **European Renal Association**, v. 31, n. 2, p. 206–13, 2016.

KEARNEY, K. et al. Hypofibrinolysis in DM : a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. **Cardiovascular Diabetology**, v. 16, n. 34, p. 1–17, 2017.

KOLB, H.; MANDRUP-POULSEN, T. An immune origin of type 2 DM ? **Diabetologia**, v. 48, p. 1038–1050, 2005.

KOOPMAN, R. J. et al. Changes in Age at Diagnosis of Type 2 DM Mellitus in the United States, 1988 to 200. **Ann Fam Med**, v. 3, p. 60–63, 2005.

KRASS, I. et al. Impact on Medication Use and Adherence of Australian Pharmacists' DM Care Services. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 45, n. 1, p. 33–40, 2005.

KRASS, I. et al. The Pharmacy DM Care Program : assessment of a community pharmacy DM service model in Australia. **Diabetic Medicine**, v. 24, p. 677–683, 2007.

KRASS, I.; SCHIEBACK, P.; DHIPPAYOM, T. Systematic Review or Meta-analysis Adherence to DM medication : a systematic review. **Diabetic Medicine**, v. 32, p. 725–737, 2014.

KRAUSS, R. M.; SIRI, P. W. Dyslipidemia in type 2 DM. **The Medical Clinics of North America**, v. 88, p. 897–909, 2004.

KREKORA, K. et al. Association of coagulation factor V Arg506Gln mutation with non-insulin-dependent DM mellitus. **The Lancet**, v. 348, p. 1666–1667, 1996.

KRISTIANSEN, O. P.; MANDRUP-POULSEN, T. Interleukin-6 and DM The Good, the Bad, or the Indifferent? **DM**, v. 54, n. 2, p. S114–S124, 2005.

KUBASZEK, A. et al. The C-174G Promoter Polymorphism of the IL-6 Gene Affects Energy Expenditure and Insulin Sensitivity. **Rev. Brief Genetics Report – DM**, v. 52, p. 558–561, 2003.

KUBASZEK, A. et al. Promoter Polymorphisms of the TNF- α (G-308A) and IL-6 (C-174G) Genes Predict the Conversion From Impaired Glucose Tolerance to Type 2 DM: The Finnish DM Prevention Study. **DM**, v. 52, p. 1872–1876, 2003.

KUMARI, B. et al. Study of Associated Genetic Variants in Indian Subjects Reveals the Basis of Ethnicity Related Differences in Susceptibility to Venous Thromboembolism. **Thrombosis**, v. 2014, p. 1–9, 2014.

LAU, D. T.; NAU, D. P. Nonadherence and Subsequent Hospitalization Among Individuals With Type 2 DM. **DM Care**, v. 27, n. 9, p. 2149–2153, 2004.

LEY, S. H. et al. Prevention and management of type 2 DM : dietary components and

nutritional strategies. **The Lancet**, v. 383, n. 9933, p. 1999–2007, 2014.

LIJNERT, R. G.; COLLEN, D. Fibrinolytic system and its disorders. In: Lux SE, Stossel TP, Handin RI. **Blood: principles and practice of Hematology**, v. 2^o ed., p. 1249–1274, 2003.

LIMA, C. L. J. et al. Caracterização de usuários em risco de desenvolver DM : um estudo transversal. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 71, n. 1, p. 516–523, 2018.

LLOYD, C. E.; DYERT, P.; BARNETT, A. H. Prevalence of symptoms of depression and anxiety in a DM clinic population. **Diabetic Medicine**, v. 17, p. 198–202, 2000.

LUSTMAN, P. et al. Depression and Poor Glycemic Control: A meta-analytic review of the literature. **DM Care** **23:934–942**, v. 23, p. 934–942, 2000.

LUSTMAN, P. J. et al. Effects of Nortriptyline on Depression and Glycemic Control in DM : Results of a Double-Blind , Placebo-Controlled Trial. **Psychosomatic Medicine**, v. 59, n. 15, p. 241–250, 1997.

LUSTMAN, P. J. et al. Cognitive Behavior Therapy for Depression in Type 2 DM Mellitus: A Randomized, Controlled Trial. **Ann Intern Med**, v. 129, p. 613–621, 1998.

MACLAUGHLIN, E. J. et al. Assessing Medication Adherence in the Elderly Which Tools to Use in Clinical Practice ? **Drugs Aging**, v. 22, n. 3, p. 231–255, 2005.

MALACHIAS, M. V. B. et al. 7^a diretriz brasileira de hipertensão arterial. **Arq Bras Cardiol**, v. 107, n. 3, p. 1–83, 2016.

MANSFIELD, M. W.; STICKLAND, M. H.; GRANT, P. J. Environmental and genetic factors in relation to elevated circulating levels of plasminogen activator inhibitor-1 in Caucasian patients with non-insulin-dependent DM mellitus. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 74, p. 842–847, 1995.

MARINCIC, P. et al. DM Self-Management Education and Medical Nutrition Therapy Improve Patient Outcomes: A Pilot Study Documenting the Efficacy of Registered Dietitian Nutritionist Interventions through Retrospective Chart Review. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 117, n. 8, p. 1254–1264, 2017.

MARSH, H. P. et al. Polymorphisms in tumour necrosis factor (TNF) are associated with risk of bladder cancer and grade of tumour at presentation. **Br J Cancer**, v. 89, n. 6, p. 1096–1101, 2003.

MASHITANI, T. et al. Patient-reported adherence to insulin regimen is associated with glycemic control among Japanese patients with type 2 DM : DM Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT3). **DM Research and Clinical Practice**, v. 100, n. 2, p. 189–194, 2013.

MASMIQUEL, L. et al. LEADER 5 : prevalence and cardiometabolic impact of obesity in cardiovascular high - risk patients with type 2 DM mellitus : baseline global data

from the LEADER trial. **Cardiovascular Diabetology**, v. 15, n. 29, p. 1–15, 2016.

MCBANE, R. D.; HARDISON, R. M.; SOBEL, B. E. BARI 2D Study Group. Comparison of plasminogen activator inhibitor-1, tissue type plasminogen activator antigen, fibrinogen, and D-dimer levels in various age decades in patients with type 2 DM mellitus and stable coronary artery disease (from the B. **American Journal of Cardiology**, v. 105, p. 17–24, 2010.

MEIGS, J. B. et al. Hyperinsulinemia, Hyperglycemia, and Impaired Hemostasis The Framingham Offspring Study. **American Medical Association**, v. 283, n. 2, p. 221–228, 2000.

MEMON, A. A. et al. The association between cytokines and insulin sensitivity in Iraqi immigrants and native Swedes. **BMJ**, v. 3, p. 1–7, 2013.

MENDES, T. DE A. B. et al. DM mellitus : fatores associados à prevalência em idosos , medidas e práticas de controle e uso dos serviços de saúde em São Paulo , Brasil. **Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v. 27, n. 6, p. 1233–1243, 2011.

MENDES, A. B. V et al. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control : results from a nationwide survey in 6 , 671 adults with DM in Brazil. **Acta Diabetol**, v. 47, p. 137–145, 2010.

MIKEAL, R. L. et al. Quality of Pharmaceutical Care in Hospitals. **Am. J. Hosp. Pharm.**, v. 32, n. 6, p. 567–574, 1975.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. MS. Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica: Capacitação para Implantação dos Serviços de Clínica Farmacêutica. Caderno 2. Brasília-DF: Editora MS – OS, 2014b. 308 p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. MS. Planejamento e Implementação de Serviços de Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica à Saúde: A Experiência de Curitiba. Caderno 3. Brasília-DF: Editora MS – OS, 2014a. 120 p.

MIRZA, S. et al. Cytokine Type 2-DM is associated with elevated levels of TNF-alpha , IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans : A cross-sectional study. **Cytokine**, v. 57, n. 1, p. 136–142, 2012.

MISSOV, R. M. et al. Plasma Fibrinogen in NIDDM. **DM Care**, v. 19, n. 2, p. 157–159, 1996.

MODENEZE, D. M. Qualidade de Vida e DM: limitações físicas e culturais de um grupo específico. 2004. 118 f. Dissertação (Mestrado UNICAMP/FEF), Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Educação Física, São Paulo. 2004.

MODY, R. et al. Real-world effectiveness , adherence and persistence among patients with type 2 DM mellitus initiating dulaglutide treatment. **Current Medical Research and Opinion**, v. 0, n. 0, p. 1–9, 2018.

MOHAMED-ALI, V. et al. Subcutaneous Adipose Tissue Releases Interleukin-6 , But Not Tumor Necrosis Factor-alpha, in Vivo *. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 82, n. 12, p. 4196–4200, 1997.

MOHLIG, M. et al. Body Mass Index and C-174G Interleukin-6 Promoter Polymorphism Interact in Predicting Type 2 DM. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 4, p. 1885–1890, 2004.

MOORADIAN, A. D. Dyslipidemia in type 2 DM mellitus. **Nature Clinical Practice**, v. 5, n. 3, p. 150–159, 2009.

MORANGE, P. E. et al. The A - 844G Polymorphism in the PAI-1 Gene Is Associated With a Higher Risk of Venous Thrombosis in Factor V Leiden Carriers. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 20, p. 1387–1391, 2000.

MORISKY, D. E.; GREEN, L. W.; LEVINE, D. M. Concurrent and Predictive Validity of a Self-reported Measure of Medication Adherence. **MEDICAL CARE**, v. 24, n. 1, p. 67–74, 1986.

MOURÃO, A. O. M. et al. Pharmaceutical care program for type 2 DM patients in Brazil: A randomised controlled trial. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 35, n. 1, p. 79–86, 2013.

MUNRO, S.; MANIATIS, T. Expression cloning of the murine interferon γ receptor cDNA. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 86, n. 3, p. 9248–9252, 1989.

NAUCK, M. et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide , glimepiride , and placebo , all in combination with metformin in type 2 DM mellitus (LEAD-2 Met). **DM care**, p. 1–13, 2008.

NATHAN, D. M. .; MEIGS, J. .; SINGER, D. E. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 DM mellitus: how sweet is it? **The Lancet**, v. 350, n. I, p. 4–9, 1997.

NCEP. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. **Circulation**, 106, 3143–3421, 2002.

NICAUD, V. . et al. The TNF alpha/G-308A polymorphism influences insulin sensitivity in offspring of patients with coronary heart disease: the European Atherosclerosis Research Study II. Rev. **Atherosclerosis**, v. 161, p. 317–325, 2002.

NOLAN, C. J.; DAMM, P.; PRENTKI, M. Type 2 DM across generations : from pathophysiology to prevention and management. **Lancet**, v. 378, p. 169–181, 2011.

NWOSE, E. U. et al. D-dimer identifies stages in the progression of DM mellitus from family history of DM to cardiovascular complications. **Pathology**, v. 39, p. 252–257,

2007.

NYUNT, S. W. et al. SELF-EFFICACY , SELF-CARE BEHAVIORS AND GLYCEMIC CONTROL AMONG TYPE-2 DM PATIENTS ATTENDING TWO PRIVATE CLINICS IN YANGON, MYANMAR. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**, v. 41, n. 4, p. 943–951, 2010.

O'DONOVAN, D. O.; BYRNE, S.; SAHM, L. The role of pharmacists in control and management of type 2 DM mellitus; a review from the literature. **Journal of Diabetology**, v. 1, n. 5, p. 1–16, 2011.

OBRELI-NETO, P. R.; BALDONI, A. O.; GUIDONI, C. M. **Farmacoterapia. Guia Terapêutico de doenças mais prevalentes**. 2013.

OBRELI-NETO, P. R. et al. Effect of a 36-month pharmaceutical care program on pharmacotherapy adherence in elderly diabetic and hypertensive patients. **Int J Clin Pharm**, v. 33, p. 642–649, 2011.

OKI, E. et al. Polymorphisms of the gene interact with plasma fatty acids on inflammatory biomarker profile: a population-based, cross-sectional study in TNF- α São Paulo, Brazil Erica. **British Journal of Nutrition**, v. 117, p. 1663–1673, 2017.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SALUD. OMS. El papel del farmacéutico en la atención a la salud: declaración de Tokio, Ginebra, 1993. Disponível em: <<file:///C:/Users/May/Downloads/declaraciondetokio.pdf>>. Acesso em: 09 set 2017.

ORTIZ, M. C. A.; ZANETTI, M. L. LEVANTAMENTO DOS FATORES DE RISCO PARA DM MELLITUS TIPO 2 EM UMA INSTITUIÇÃO DE ENSINO SUPERIOR. **Rev Latino-am Enfermagem** 2001, v. 9, n. 3, p. 58–63, 2001.

OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to Medication. **The New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 5, p. 487–497, 2005.

OTERO, L. M.; ZANETTI, M. L.; OGRIZIO, M. D. EL CONOCIMIENTO DEL PACIENTE DIABÉTICO SOBRE SU ENFERMEDAD, ANTES Y DESPUÉS DE LA IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE EDUCACIÓN EN DM1. **Rev Latino-am Enfermagem**, v. 16, n. 2, p. 1–7, 2008.

OUVINÃ, S. M. et al. Endothelial Dysfunction, Nitric Oxide and Platelet Activation in Hypertensive and Diabetic Type II Patients. **Thrombosis Research**, v. 102, p. 107–114, 2001.

PANENI, F. et al. DM and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. **European Heart Journal**, v. 34, p. 2436–2446, 2013.

PAPAGEORGIOU, N. et al. Is Fibrinogen a Marker of Inflammation in. **Hellenic J Cardiol**, v. 51, p. 1–9, 2010.

PASE, M. A.; GATOT, D.; LINDARTO, D. Association of fibrinogen with HbA1C in diabetic foot ulcer. **Earth and Environmental Science**, v. 125, p. 1–4, 2018.

PEREIRA, L. R. L.; FREITAS, O. DE. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 4, p. 601–612, 2008.

PEREIRA, L. O.; FRANCISCHI, R. P. DE; JUNIOR, A. H. L. Obesidade: Hábitos Nutricionais, Sedentarismo e Resistência à Insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 47, n. 2, p. 111–127, 2003.

PEREIRA, L. R. L. et al. Avaliação de prescrições de medicamentos para pacientes com DM Mellitus atendidos por uma Unidade Básica de Saúde. **Básica e Aplicada Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 26, n. 3, p. 2005, 2005.

PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE. PNS. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Rio de Janeiro-RJ: Instituto Brasileiro de Geografia e estatística-IBGE, 2013. 181 p.

PERES, H. A. et al. New Insights for the Polypharmacy Use in Elderly with DM-An Update New Insights for the Polypharmacy Use in Elderly with DM-An Update about Effect of Education Level. **Journal of Endocrinology and DM**, v. 4, n. 5, p. 1–6, 2017.

PEREZ-BRAVO, F. et al. -174 G/C polymorphism of interleukin 6 gene in women with type 1 DM. **Revista medica de Chile**, v. 139, n. 2, p. 158–164, 2011.

PETERMANN, X. B. et al. Epidemiologia e cuidado à DM Mellitus praticado na Atenção Primária à Saúde : uma revisão narrativa. **Saúde (Santa Maria)**, v. 41, n. 1, p. 49–56, 2015.

PFUTZNER, A. et al. Association of high-sensitive C-reactive protein with advanced stage b -cell dysfunction and insulin resistance in patients with type 2 DM mellitus. **Clin Chem Lab Med**, v. 44, n. 5, p. 556–560, 2006.

PICCIRILLO, J. L.; GONÇALVES, F. R.; CLEMENTE, L. S. E. M.; GOMES, B. M. Marcadores de inflamação em pacientes com DM mellitus tipo 1. **Rev. Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 48, n. 2, p. 253–60, 2004.

PICKUP, J. C. Inflammation and Activated Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 2 DM. **DM Care**, v. 27, n. 3, p. 813–823, 2004.

PICKUP, J. C.; CROOK, M. A. Is type II DM mellitus a disease of the innate immune system? **Diabetologia**, v. 41, p. 1241–1248, 1998.

PICKUP, J. C. . et al. Niddm as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin- 6 with metabolic syndrome X. **Diabetologia**, v. 40, p. 1286–1292, 1997.

- PICKUP, J. C. et al. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 DM. **Life Sciences**, v. 67, p. 291–300, 2000.
- PLANAS, L. G. et al. A pharmacist model of perceived responsibility for drug therapy outcomes. **Social Science & Medicine**, v. 60, p. 2393–2403, 2005.
- POSEY, M. Pharmaceutical care: will pharmacy incorporate its philosophy of practise? **J. Am. Pharm. Assoc.**, v. N537, n. 2, p. 145–148, 1997.
- RACGP. Royal Australian College of General Practitioners. General practice management of type 2 DM: 2016–18. East Melbourne, Vic: RACGP, 2016. Disponível em: < <https://static.DMAustralia.com.au/s/fileassets/DM-australia/5d3298b2-abf3-487e-9d5e-0558566fc242.pdf>>. Acesso em: 8 ago. 2018.
- RABE, K. et al. Adipokines and Insulin Resistance. **Mol Med**, v. 14, n. 11–12, p. 741–751, 2008.
- RADWAN, M. et al. Glycemic control among primary care patients with type 2 DM mellitus in the Gaza Strip , Palestine. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism Original**, v. 9, n. 1, p. 3–14, 2018.
- RAEHL, C. L. et al. Individualized Drug Use Assessment in the Elderly. **Pharmacotherapy**, v. 22, n. 10, p. 1239–1248, 2002.
- REIS, Adriano Max Moreira. Atenção farmacêutica e promoção do uso racional de medicamentos. *Espaço para Saúde*, v. 4, n. 2, p. 1-17, 2003.
- RENN, B. N.; FELICIANO, L.; SEGAL, D. L. Clinical Psychology Review The bidirectional relationship of depression and DM : A systematic review. **Clinical Psychology Review** 31, v. 31, p. 1239–1246, 2011.
- RIDKER, P. M.; COOK, N. Clinical Usefulness of Very High and Very Low Levels of C-Reactive Protein Across the Full Range of Framingham Risk Scores. **Circulation**, v. 109, p. 1955–1959, 2004
- ROZENFELD, Y. et al. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. **American Journal of Managed Care**, v. 14, n. 2, p. 71–75, 2008.
- SARVAS, J. L.; KHAPER, N.; LEES, S. J. The IL-6 Paradox: Context Dependent Interplay of SOCS3 and AMPK. **J DM Metab**, n. 13, p. 1–18, 2013.
- SCAIN, S. F. et al. Acurácia das intervenções de enfermagem para pacientes com DM mellitus tipo 2 em consulta ambulatorial. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 34, n. 2, p. 14–20, 2013.
- SCHIMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; SHARRET, A. R.; LINDENBERG, G.; SAVAGE, P. J.; AFFENBACHER, S.; *et al.* Markers of inflammation and prediction of DM mellitus in adults (ARIC study): a cohort study. **Lancet**. v. 353, p. 1649-52, 1999.

- SCHMIDT, M. I. et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil : Burden and current challenges. **The Lancet**, v. 6736, n. 11, p. 1–13, 2011.
- SCHULZE, M. B. et al. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 DM in women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 82, n. 1, p. 675–684, 2005.
- SEFRI, H. et al. TNF A 2 308G > A polymorphism in Moroccan patients with type 2 DM mellitus : a case – control study and meta-analysis. **Mol Biol Rep**, p. 1–7, 2014.
- SELVIN, E. et al. Glycated Hemoglobin, DM, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults. **The new england journal of medicine original**, v. 362, p. 800–811, 2010.
- SHAO, H. et al. Effect of pharmaceutical care on clinical outcomes of outpatients with type 2 DM mellitus. **Patient Preference and Adherence**, v. 11, p. 897–903, 2017.
- SHIAU, M. et al. TNF- a polymorphisms and type 2 DM mellitus in Taiwanese patients. **Tissue Antigens**, v. 61, n. 3, p. 393–397, 2003.
- SHOELSON, S. E.; HERRERO, L.; NAAZ, A. Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance. **GASTROENTEROLOGY**, v. 132, p. 2169–2180, 2007.
- SHOELSON, S. E.; LEE, J.; GOLDFINE, A. B. Inflammation and insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 7, p. 1793–1801, 2006.
- SILVA, C. A.; LIMA, W. C. DE. Efeito Benéfico do Exercício Físico no Controle Metabólico do DM Mellitus Tipo 2 à Curto Prazo. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 46, n. 5, p. 550–556, 2002.
- SILVA, R. C. P.; SIMÕES, M. J. S.; LEITE, A. A. Fatores de risco para doenças cardiovasculares em idosos com DM mellitus tipo 2. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl**, v. 28, n. 16, p. 113–121, 2007.
- SJÖHOLM, A.; NYSTRÖM, T. Inflammation and the etiology of type 2 DM. **DM Metab Res Rev**, v. 22, p. 4–10, 2006.
- SOARES, A. L. et al. Alterações do sistema hemostático nos pacientes com DM melito tipo 2. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 6, p. 482–488, 2010.
- SOCIEDADE BRASIEIRA DE CARDIOLOGIA. SBC. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da aterosclerose – 2017. **Arq Bras Cardiol**. v. 109 (2Supl.1), p. 1-76, 2017.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DM. SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de DM. São Paulo, 2017-2018. p. 383. Disponível em <<https://www.DM.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>>. Acesso em: 08 jun 2018.

STEPHENS, J. V. W. et al. A common functional variant in the interleukin-6 gene is associated with increased body mass index in subjects with type 2 DM mellitus. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 82, p. 180–186, 2004.

SULLIVAN, J. et al. Effect of Clinical Pharmacist Intervention on Hemoglobin A1C Reduction in Veteran Patients With Type 2 DM in a Rural Setting. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 50, n. 12, p. 1023–1027, 2016.

TAYLOR, S. I.; ACCILI, D.; IMAI, Y. Insulin resistance or insulin deficiency: which is the primary cause of NIDDM? **DM**, v. 43, n. 6, p. 735, 1994.

TEMELKOVA-KURKTSCHIEV, T.; SIEGERT, G.; BERGMANN, S.; et al. Subclinical Inflammation is Strongly Related to Insulin Resistance but not to Impaired Insulin Secretion in a High Risk Population for DM. **Metabolism**, v.51, p. 743-749, 2003.

TERRY, C. F.; LOUKACI, V.; GREEN, F. R. Cooperative Influence of Genetic Polymorphisms on Interleukin 6 Transcriptional Regulation *. **THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY**, v. 275, n. 24, p. 18138–18144, 2000.

TESTA, R. . et al. C-reactive protein is directly related to plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) levels in diabetic subjects with the 4G allele at position -675 of the PAI-1 gene. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 18, n. 3, p. 220–6, 2008.

TING, C. Y. et al. Effectiveness and sustainability of a structured group-based educational program (MEDIHEALTH) in improving medication adherence among Malay patients with underlying type 2 DM mellitus in Sarawak State of Malaysia : study protocol of a randomized c. **BMC**, v. 19, n. 310, p. 1–13, 2018.

TOMASI, E. et al. Características da utilização de serviços de Atenção Básica à Saúde nas regiões Sul e Nordeste do Brasil : diferenças por modelo de atenção. **Ciências & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 11, p. 4395–4404, 2011.

TORRES-CARRILLO, N. M. et al. The – 844 G/A PAI-1 polymorphism is associated with mRNA expression in rheumatoid arthritis. **Rheumatology International**, v. 28, p. 355–360, 2008.

TOUCH, S.; CLÉMENT, K.; ANDRÉ, S. T Cell Populations and Functions Are Altered in Human Obesity and Type 2 DM. **Curr Diab Rep**, v. 17, p. 81–88, 2017.

TREMBLAY, J.; HAMET, P. Biomarkers of vascular complications in type 2 DM. **Metabolism**, v. 64, n. 3, p. S28–S32, 2015.

TRIGGLE, C. R.; DING, H. A review of endothelial dysfunction in DM: a focus on the contribution of a dysfunctional eNOS. **American Society of Hypertension**, v. 4, n. 3, p. 102–115, 2010.

TSCHIEDEL, B. et al. Organização de um Serviço de Assistência ao Paciente com DM Melito Tipo 1. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 52, n. 2, p. 219–232, 2008.

TUGLULAR, S.; BERTHOUX, P.; BERTHOUX, F. Polymorphisms of the tumour necrosis factor a gene at position À 308 and TNFd microsatellite in primary IgA nephropathy. **Nephrol Dial Transplant**, v. 6, p. 724–731, 2003.

TUOMI, T. et al. The many faces of DM : a disease with increasing heterogeneity. **Lancet**, v. 383, p. 1084–94, 2014.

TURNACILAR, M. et al. Improvement of DM indices of care by a short pharmaceutical care program. **Pharm World Sci**, v. 31, p. 689–695, 2009.

UKPDS (United Kingdom Prospective DM Study). Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 DM. **Lancet**, v. 352, p. 837-53, 1998.

UKPDS (United Kingdom Prospective DM Study). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 DM: UKPDS 38. **BMJ**, v. 317. p. 703-713, 1998.

ULLAH, F. et al. ORIGINAL ARTICLE KNOWLEDGE OF DIABETIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH DM MELLITUS Fahim Ullah , Ayesha Khan Afridi *, Fawad Rahim , Muhammad Ashfaq , Sheema Khan ,. **J Ayub Med Coll Abbottabad**, v. 27, n. 2, p. 360–363, 2015.

UMAPATHY, D. et al. ncreased levels of circulating (TNF-alpha) is associated with (-308G/A) promoter polymorphism of TNF-alpha_c gene in Diabetic Nephropathy. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 107, p. 2113–2121, 2018.

VAN HISBERG, V. W. The endothelium: vascular control of haemostasis. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 95, p. 198–201, 2001.

VAUGHAN, D. E. PAI-1 and atherothrombosis. **journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 3, p. 1879–1883, 2005.

VERMA, S. et al. C-Reactive Protein Attenuates Endothelial Progenitor Cell Survival, Differentiation, and Function. **American Heart Association**, v. 109, p. 2058–2067, 2014.

VIEIRA, L. B.; CASSIANI, H. S. DE B. Avaliação da Adesão Medicamentosa de Pacientes Idosos Hipertensos em Uso de Polifarmácia. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v. 27, n. 3, p. 195–202, 2014.

VOZAROVA, B. et al. The interleukin-6 (– 174) G / C promoter polymorphism is associated with type-2 DM mellitus in Native Americans and Caucasians. **Hum Genet (2003)**, v. 112, p. 409–413, 2003.

WAKABAYASHI, J.; MASUDA, H. Association of D-dimer with microalbuminuria in patients with type 2 DM mellitus. **Thrombolysis**, v. 27, p. 29–35, 2009.

WANG, C.; GUAN, Y.; YANG, J. Cytokines in the Progression of Pancreatic β -Cell Dysfunction. **International Journal of Endocrinology**, p. 1–10, 2010.

WANG, X. et al. Inflammatory Markers and Risk of Type 2 DM. **DM Care**, v. 36, p. 166–175, 2013.

WANG, Y.; YEO, Q. Q.; KO, Y. Systematic Review or Meta-analysis Economic evaluations of pharmacist-managed services in people with DM mellitus : a systematic review. **DIABETICMedicine**, p. 421–427, 2015.

WEIR, G. C.; BONNER-WEIR, S. Five Stages of Evolving β -Cell Dysfunction During Progression to DM. **DM**, v. 53, n. 3, p. S16–S21, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Genebra, 2003. 209 p. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf>>. Acesso em: 19 jun 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. Definition, diagnosis and classification of DM mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Geneva, 1999. 66 p. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66040/1/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf?ua=1> Acesso em: 19 jun 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint FAO/WHO Expert Consultation. Technical Report Series 916. Genebra, 2003b. 160 p. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42665/WHO_TRS_916.pdf;jsessionid=BEF5C9D422243086A9B152B3F23B6F02?sequence=1>. Acesso em: 8 ago. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. DM mellitus. Fact sheets, n. 312, 2011. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>>. Acesso em: 4 mai. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. Global Report on DM. Geneva, 2016. 88 p. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 19 jun 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014. Genebra, 2014. 302 p. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854_eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: 8 ago. 2018.

WU, M. et al. Familial History of DM is Associated with Poor Glycaemic Control in Type 2 Diabetics : A Cross- sectional Study. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1432, p. 1–10, 2017.

WYPASEK, E. et al. Fibrinogen Beta-Chain -C148T Polymorphism is Associated with Increased Fibrinogen , C-Reactive Protein , and Interleukin-6 in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. **Inflammation**, v. 35, n. 2, p. 429–435, 2012.

YUDKIN, J. S. et al. C-Reactive Protein in Healthy Subjects: Associations With Obesity, Insulin Resistance, and Endothelial Dysfunction : A Potential Role for Cytokines Originating From Adipose Tissue? **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, v. 19, p. 972–978, 1999.

YURGIN, N. R. et al. Physician and patient management of type 2 DM and factors related to glycemic control in Spain. **Patient Preference and Adherence**, v. 2, p. 87–96, 2008.

ZORIO, E. et al. Fibrinolysis: The Key to New Pathogenetic Mechanisms. **Current Medicinal Chemistry**, v. 15, p. 923–929, 2008.

ZUBIOLI, A. et al. Pharmaceutical consultation as a tool to improve health outcomes for patients with type 2 DM. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, n. 1, p. 85–94, 2013.

ANEXO A

CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE/UFES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Atenção farmacêutica no SUS: impacto do acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes diabéticos

Pesquisador: Daniela Amorim Melgaço Guimarães do Bem

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 29115014.7.0000.5060

Instituição Proponente: Centro de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESPIRITO SANTO - FAPES

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.856.315

Apresentação do Projeto:

Segundo a pesquisadora responsável, Daniela Amorim M. Guimarães do Bem, o projeto trata de um estudo clínico prospectivo onde serão acompanhados, através de exames laboratoriais semestralmente, durante o período de 12 meses, aproximadamente 100 pacientes diagnosticados com DM2, vinculados às equipes de Unidade de Saúde da Família (USF) do município de Vitória (ES). Os participantes serão randomizados em dois grupos proporcionais: grupo controle (n = 50 pacientes) e grupo de intervenção (n = 50 pacientes). Os pacientes inscritos no grupo controle receberão o atendimento habitual oferecido na USF, enquanto os pacientes do grupo de intervenção, além das atividades habituais oferecidas, receberão o acompanhamento farmacoterapêutico. O controle metabólico será avaliado semestralmente através dos exames de glicemia de jejum, hemoglobina glicada (A1C), perfil lipídico, proteína C reativa ultrasensível, microalbuminúria, creatinina plasmática e urinária. O estresse oxidativo será monitorado através do doseamento dos níveis de óxido nítrico usando a reação de Griess, da avaliação da peroxidação lipídica com a técnica do ácido tiobarbitúrico e da atividade da superóxido dismutase, do ensaio de genotoxicidade através do ensaio do cometa alcalino, além da verificação dos polimorfismos T-786C e VNTR (4a/b) no Intron 4 do gene da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e do polimorfismo Val16Ala no gene da superóxido dismutase manganês (SOD2). O acompanhamento

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

UF: ES

Município: VITORIA

CEP: 29.040-091

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep.ufes@hotmail.com

ANEXO A

CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE/UFES



Continuação do Parecer: 1.856.315

/ Brochura Investigador	Projeto_PPSUS_CEP2016.pdf	08:05:50	Melgaço Guimarães do Bem	Aceito
Outros	Extrato de Ata reuniao 10-07-14.pdf	10/07/2014 16:18:48		Aceito
Outros	Regulamento do Biorrepositório.pdf	10/07/2014 14:53:27		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto.JPG	17/03/2014 12:47:28		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITORIA, 07 de Dezembro de 2016

Assinado por:

**Maria Helena Monteiro de Barros Miotto
(Coordenador)**

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep.ufes@hotmail.com

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - PACIENTES

O(A) Sr.(a) _____ foi convidado (a) a participar da pesquisa intitulada “ATENÇÃO FARMACÊUTICA NO SUS: IMPACTO DO ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO EM PACIENTES DIABÉTICOS”, sob a responsabilidade de DANIELA AMORIM MELGAÇO GUIMARÃES DO BEM (professora/pesquisadora), RITA DE CÁSSIA RIBEIRO GONÇALVES (professora/pesquisadora), ANGÉLICA MARCHESI LIRA (pesquisadora/mestranda) e MAYARA PAES SANTOS (pesquisadora/mestranda).

JUSTIFICATIVA

A aderência ao tratamento do DM é um fator essencial para o controle glicêmico e prevenção das suas complicações. Dessa forma, o acompanhamento farmacoterapêutico com os pacientes diabéticos, deve-se tornar uma realidade cada vez mais crescente, principalmente quando nos deparamos com vários erros de administração e a automedicação, o que dificulta o alcance do objetivo principal, a normoglicemia, e como consequência eleva os custos com o controle de complicações micro e macrovasculares. O reconhecimento desta situação fez com que surgissem os objetivos do presente estudo.

OBJETIVO(S) DA PESQUISA

Avaliar o impacto do acompanhamento farmacoterapêutico na adesão ao tratamento, controle metabólico, estresse oxidativo, hemostasia e inflamação em pacientes com DM Mellitus tipo 2 usuários do Sistema Único de Saúde (SUS).

PROCEDIMENTOS

A participação no projeto envolve o acompanhamento farmacoterapêutico, realizado através de consultas individuais onde você receberá informações sobre o tratamento farmacológico e a doença, e irá responder a um questionário de adesão e qualidade de vida. Este estudo necessita ainda de amostras de sangue venoso e, por isso, é solicitado ao (à) Sr.(a) a permissão para colher 15 mL de sangue. Esse material será utilizado para, a realização de exames laboratoriais: glicemia de jejum, hemoglobina glicada (A1C), perfil lipídico, proteína C reativa ultrasensível, microalbuminúria, creatinina plasmática e urinária, óxido nítrico, peroxidação lipídica, superóxido dismutase, ensaio de genotoxicidade, fibrinogênio, dímero D (D-Di), inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF- α). Também serão realizados testes de genotipagem para a investigação dos polimorfismos A -844G e -675 4G/5G no gene do PAI-1; Thr312Ala, -455 G/A, -148 C/T, Arg448Lys, e -647 A/G no gene do fibrinogênio; G-308A e 238 G/A no gene do TNF- α ; -174 G/C no gene da IL-6, polimorfismos T-786C e VNTR (4a/b no gene da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e polimorfismo Val16Ala no gene da superóxido dismutase (SOD). As amostras coletadas serão utilizadas somente para os objetivos propostos pelo estudo, sendo cuidadosamente armazenadas em tubos de plástico, acondicionados dentro de caixas identificadas por códigos, que serão mantidas em freezer -80°C, por um período de 10 anos constituindo um biorrepositório já aprovado pelo departamento de Ciências Farmacêuticas da

UFES. É solicitado ainda permissão para coletar dados clínicos e laboratoriais que constem em prontuário médico.

DURAÇÃO E LOCAL DA PESQUISA

As consultas serão realizadas a cada 2 meses, em consultório farmacêutico na unidade de saúde, cada consulta possui duração de aproximadamente 40 a 60 minutos. O estudo tem duração de 12 meses. Os procedimentos para coleta de sangue serão realizados em local apropriado no setor de coleta da unidade de saúde. As coletas da amostra serão realizadas em três momentos, no início, com 6 meses e no final do acompanhamento farmacoterapêutico (após 12 meses).

RISCOS E DESCONFORTOS

A coleta de amostras de sangue venoso pode ocasionar pequena dor e desconforto com a picada da agulha ou ainda extravasamento sanguíneo subcutâneo sem gravidade, que pode resultar em leve dor localizada e formação de um pequeno hematoma. Existe ainda o risco de contaminações. Para minimizar o risco de contaminações e formação de hematomas, a coleta de sangue será realizada por um profissional com experiência e capacidade técnica da própria unidade de saúde com material estéril e da melhor qualidade.

Além disso, a pesquisa poderá gerar riscos psicológicos referentes ao constrangimento decorrentes do ato de responder a um questionário contendo informações pessoais. No entanto, estes riscos são leves e transitórios, aceitáveis em relação aos benefícios e conhecimentos que serão gerados. A minimização desses riscos será obtida pela orientação minuciosa sobre a pesquisa antes da realização da entrega do questionário, além da garantia da privacidade, já que o próprio profissional responderá os questionários, em sigilo. O participante não será julgado por suas respostas. Em momento algum o direito de preservação da identidade dos participantes será infringido, garantindo o sigilo em todas as etapas do projeto, incluído a análise de dados no prontuário.

BENEFÍCIOS

Espera-se que o conhecimento adquirido estimule a implantação do acompanhamento farmacoterapêutico nos serviços de saúde pública, como uma ferramenta estratégica que possa contribuir para o controle da doença e como prevenção das complicações. Dessa forma, espera-se observar: 1) Aumento significativo da adesão ao tratamento com o seguimento/acompanhamento farmacoterapêutico quando comparado com o grupo controle; 2) Melhoria da qualidade de vida dos pacientes atendidos no projeto comparados com o grupo controle; 3) Ganho de conhecimento sobre a influência da adesão ao tratamento com o controle metabólico, hemostasia, inflamação e estresse oxidativo; 4) Avanço na compreensão sobre a presença e a possível influência de polimorfismos genéticos em pacientes com DM2; 5) Consolidação de um grupo de pesquisa em parceria com a Secretaria Municipal de Vitória/ Gerência de Assistência Farmacêutica da Secretaria Municipal de Saúde.

ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA

Durante e após o término do projeto de pesquisa, o (a) Sr.(a) será devidamente acompanhado(a) pelos farmacêuticos que estão cuidando do Sr (a) e terá a garantia de receber o esclarecimento de qualquer dúvida e informações sobre este estudo.

GARANTIA DE RECUSA EM PARTICIPAR DA PESQUISA E/OU RETIRADA DE CONSENTIMENTO

O(A) Sr.(a) não é obrigado(a) a participar da pesquisa, podendo deixar de participar dela em qualquer momento de sua execução, sem que haja penalidades ou prejuízos decorrentes de sua recusa. Caso decida retirar seu consentimento, o(a) Sr.(a) não mais será contatado(a) pelos pesquisadores.

GARANTIA DE MANUTENÇÃO DO SIGILO E PRIVACIDADE

Os pesquisadores se comprometem a resguardar sua identidade durante todas as fases da pesquisa, inclusive após publicação.

GARANTIA DE RESSARCIMENTO FINANCEIRO

Os pacientes envolvidos no estudo não terão nenhum gasto caso aceitem participar, visto que o material utilizado na coleta de sangue será custeado pelo pesquisador responsável. As datas das coletas e consultas serão pré-agendadas com o paciente, de acordo com os dias de dispensação dos medicamentos de uso contínuo. Não havendo necessidade do mesmo se deslocar para a unidade de saúde apenas para participar do projeto.

GARANTIA DE INDENIZAÇÃO

O Sr.(a) apresenta direito de indenização caso haja eventuais danos decorrentes da pesquisa, garantido pelo pesquisador responsável.

ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa ou para relatar algum problema, o(a) Sr.(a) pode contatar o(a) pesquisador DANIELA AMORIM MELGAÇO GUIMARÃES DO BEM no telefone 3335 7557 ou o(a) pesquisador RITA DE CÁSSIA RIBEIRO GONÇALVES no telefone 3335 7307, ou no endereço Avenida Marechal Campos, nº 1468, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Campus Maruípe, Universidade Federal do Espírito Santo, Maruípe, Vitória, ES. O(A) Sr.(a) também pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (CEP/CCS/UFES) através do telefone (27) 3335-7211, e-mail cep.ufes@hotmail.com ou correio: Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, Prédio Administrativo do CCS, Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, CEP 29.040-090, Vitória - ES, Brasil. O CEP/CCS/UFES tem a função de analisar projetos de pesquisa visando à proteção dos participantes dentro de padrões éticos nacionais e internacionais. Seu horário de funcionamento é de segunda a sexta-feira, das 8h às 14h.

Declaro que fui verbalmente informado e esclarecido sobre o presente documento, entendendo todos os termos acima expostos, e que voluntariamente aceito participar deste estudo. Também declaro ter recebido uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de igual teor, assinada pelo(a) pesquisador(a) principal ou seu representante, rubricada em todas as páginas.

Vitória, _____ de _____ de _____.

Participante da pesquisa/Responsável legal

Na qualidade de pesquisador responsável pela pesquisa “ATENÇÃO FARMACÊUTICA NO SUS: IMPACTO DO ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO EM PACIENTES DIABÉTICOS” eu, DANIELA AMORIM MELGAÇO GUIMARÃES DO BEM, declaro ter cumprido as exigências do(s) item(s) IV.3 e IV.4 (se pertinente), da Resolução CNS 466/12, a qual estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Pesquisador

ANEXO C

Entrevista Farmacêutica **Dados do Paciente**

Data: ___/___/___

Registro de Atendimento Farmacêutico – Primeira Consulta			
Nome: _____		Código: _____	
DN: ___/___/___ (a)	M/F: _____	Tel: _____	
1. Sexo () M () F	2. Mora com quem: _____	Cel: _____	
3. Qual a sua ocupação Atual: _____ 99 () NS/NR		4. Renda familiar: _____	
5. Quantas pessoas, adultos e crianças, dependem desta renda para viver? __ __ pessoas.			
6. Raça: 0 () Branca 1 () Negra 2 () Parda 3 () Amarela 4 () Indígena 99 () NS/NR	7. Escolaridade: 0 () Analfabeto 1 () 1º grau Incomp. 2 () 1º grau Comp. 3 () 2º grau Incomp. 4 () 2º grau Comp. 5 () Superior Comp.	6 () Superior Incomp. 7 () Outro _____ 99 () NS/NR	8. Estado civil: 0 () Solteiro 1 () Casado / união estável 2 () Divorciado 3 () Outro _____ 99 () NS/NR
9. O(a) senhor(a) possui plano privado para a assistência à saúde (plano de saúde)? 0 () S 1 () N 99 () NS/NR			
10. Quantas vezes o(a) senhor(a) consultou com um médico para consulta agendada nos últimos 12 meses? __ __ vezes			
11. Nos últimos 12 meses o (a) senhor (a) procurou alguma unidade de pronto-atendimento (Ex: UPA, Pronto-Socorro)? 0 () S Quantas vezes __ __ 1 () N 99 () NS/NR			
12. O(a) senhor(a) utiliza qual serviço de saúde? 0 () Estratégia Saúde da Família. ESF/PSF. Qual? _____ ver Cartão de resposta 1 1 () Posto/Centro de Saúde 2 () Unidade de Pronto Atendimento 3 () Serviço Especializado (Nefrologista, endocrinologista, oftalmologista, entre outros) 4 () Consultório médico particular 99 () NS/NR			
13. Utiliza AAS? 0 () S 1 () N 99 () NS/NR		9. Utiliza Ginkgo Biloba? 0 () S 1 () N 99 () NS/NR	
14. Faz uso de varfarina (marevan)? 0 () S 1 () N 99 () NS/NR			
15. Possui alergia/hipersensibilidade a algum medicamento? 0 () S 1 () N Qual? _____ 99 () NS/NR			
Condições Clínicas, Doença e Problemas de Saúde			
16. De um modo geral, em comparação a pessoas da sua idade, como o(a) senhor(a) considera o seu estado de saúde? 0 () Muito bom 1 () Bom 2 () Regular 3 () Ruim 4 () Muito ruim 99 () NS/NR			
17. Ingera bebida alcoólica? 0 () S 1 () N Quantidade? _____ Frequência? _____ Tempo? _____			
18. Fumante? 0 () S 1 () N História prévia? _____			
19. Algum médico já lhe disse que o (a) senhor (a) tem pressão alta? 0 () S 1 () N 99 () NS/NR/Não Lembra			
20. Algum médico já lhe disse que o (a) senhor (a) tem diabetes? 0 () S 1 () N 99 () NS/NR/Não Lembra			
21. Algum médico já lhe disse que o (a) senhor (a) tem colesterol ou triglicérides elevado? 0 () S 1 () N 99 () NS/NR/Não Lembra			
22. Possui algum grau de obesidade? () Sobrepeso () Grau 1 () Grau 2 () Grau 3			
23. Hist. familiar de IAM ou morte súbita? 0 () S 1 () N 99 () NS/NR			

ANEXO C

24. Já foi diagnosticado com algum tumor maligno? 0 () S 1 () N 99 () NS/NR Há quantos anos? _____
25. Possui doença respiratória crônica? 0 () S 1 () N 99 () NS/NR Há quantos anos? _____
26. Possui depressão? 0 () S 1 () N 99 () NS/NR Se sim, há quantos anos? _____
27. Nos últimos doze meses o (a) senhor(a) esteve internado(a)? 0 () S 1 () N 99 () NS/NR Se sim, quantas vezes? _____
28. Quais os problemas de saúde o (a) senhor (a) tem? (1) _____ Está controlado? (1) Sim (0) Não CID: _____ SIS (2) _____ Está controlado? (1) Sim (0) Não CID: _____ SIS (3) _____ Está controlado? (1) Sim (0) Não CID: _____ SIS (4) _____ Está controlado? (1) Sim (0) Não CID: _____ SIS (5) _____ Está controlado? (1) Sim (0) Não CID: _____ SIS
29. Limitações: () Nenhuma () Locomoção () Visão () Fala () Audição

Informações Específicas do Diabetes
30. Há quanto tempo possui diagnóstico de DM2? () Menos de 5 anos () Mais de 5 anos _____
31. Com que idade um médico lhe informou pela primeira vez que o(a) senhor(a) tinha diabetes? 1 [] [] anos 99 () NS/NR
32. Até que ponto a sua glicemia está controlada? 0 () nada controlada 1 () um pouco controlada 2 () bem controlada 3 () totalmente controlada 99 () NS/NR
33. Algum familiar próximo (por exemplo, seu pai, sua mãe, seu(sua) irmão(ã), seu (sua) tio(a)) tem ou teve diabetes? 0 () S 1 () N 99 () NS/NR
34. Alguma pessoa próxima ao (a) senhor(a) (por exemplo, cônjuge, amigo, vizinho mais chegado) tem ou teve diabetes? 0 () S 1 () N 99 () NS/NR
35. Utiliza insulina? 0 () S 1 () N 99 () NS/NR Há quanto tempo? () Menos de 5 anos () Mais de 5 anos Quem aplica? _____
36. Possui glicosímetro? 0 () S 1 () N 99 () NS/NR Foi fornecido pela PMV? _____
37. O seu médico já lhe disse que o(a) senhor(a) tem doença da retina/perda de visão por causa do diabetes? 0 () S 1 () N 99 () NS/NR Se sim, há quantos tempo? _____
38. O seu médico já lhe disse que o(a) senhor(a) tem pé diabético (feridas nos pés) por causa do diabetes? 0 () S 1 () N 99 () NS/NR Se sim, há quantos tempo? _____
39. O seu médico já lhe disse que o(a) senhor(a) tem doença do rim por causa do diabetes? 0 () S 1 () N 99 () NS/NR Se sim, há quantos tempo? _____
40. O seu médico já lhe disse que o(a) senhor(a) tem doença do coração por causa do diabetes? 0 () S 1 () N 99 () NS/NR Se sim, há quantos tempo? _____

Hábitos de Vida e Alimentares
41. Pratica atividade física? () S () N Se sim, qual e frequência? _____ 99 () NS/NR
42. A que horas você costuma: Acordar? ____:____ Dormir? ____:____
43. Quantas refeições o (a) senhor(a) realiza por dia? _____
44. A que horas você costuma fazer as refeições? Café da manhã: ____:____ Outro: ____:____; ____:____ Almoço: ____:____ Lanche da tarde: ____:____ Jantar: ____:____ Outro: ____:____; ____:____

ANEXO C



Entrevista Farmacêutica **História Farmacoterapêutica**

Usuário: _____ Código: _____ Data: ____/____/____

Medicamento (princípio ativo e nome comercial se houver)	Regime Posológico da Receita (concentração, via, frequência, duração)	Quem receitou?	O (A) senhor(a) sabe para que toma esse medicamento? Se sim, para que?	Como o senhor usa esse medicamento <i>(Observar se o uso está incorreto)</i>	Desde quando você usa este medicamento? <i>(dias/meses/anos)</i>	Depois que o(s) senhor(s) começou a tomar este medicamento, o(s) senhor(s) sentiu alguma reação diferente no organismo? <i>(alguma reação adversa?) Se sim, qual?</i>	O(A) senhor(a) conseguiu este medicamento na farmácia do SUS ou em farmácia privada?
1)							
2)							
3)							
4)							

ANEXO C



Entrevista Farmacéutica **História Farmacoterapêutica**

Usuário: _____ Código: _____ Data: ____/____/____

Medicamento (princípio ativo e nome comercial se houver)	Regime Posológico da Receita (concentração, via, frequência, duração)	Quem receitou?	O (A) senhor(a) sabe para que toma esse medicamento? Se sim, para quê?	Como o senhor usa esse medicamento (Observar se o uso está incorreto)	Desde quando você usa este medicamento? (dias/meses/anos)	Depois que o(a) senhor(a) começou a tomar este medicamento, o(a) senhor(a) sentiu alguma reação diferente no organismo? (alguma reação adversa?) Se sim, qual?	O(A) senhor(a) conseguiu este medicamento na farmácia do SUS ou em farmácia privada?
5)							
6)							
7)							
8)							

Qual é o local de armazenamento dos seus remédios? Em qual cômodo da casa? (Por favor, o(a) senhor(a) pode escolher mais de uma opção de resposta) 0 () Banheiro 1 () Cozinha 2 () Quarto 3 () Sala/Copa 4 () Outro _____ 39 () NS/NR

ANEXO C



Entrevista Farmacêutica **Adesão ao Tratamento**

Usuário: _____ Código: _____ Data: ____/____/____

MORISKY-GREEN		SIM	NÃO
1	Você às vezes tem problema em se lembrar de tomar sua medicação?		
2	Você às vezes se descuida em tomar seu medicamento?		
3	Quando está se sentindo melhor, você às vezes para de tomar seu medicamento?		
4	Às vezes, se você se sentir pior ao tomar a medicação, você para de tomá-la?		

MEDTAKE TEST						
Nome e descrição de como o paciente toma a medicação	Nome (1=correto, 0=incorreto) -20%	Dose (1=correto, 0=incorreto) -20%	Indicação (1=correto, 0=incorreto) -20%	Escala de Tomada (1=correto, 0=incorreto) -20%	Interações com Alimentos (1=correto, 0=incorreto) -20%	TOTAL
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
Escore da Prescrição						

ANEXO C



Entrevista Farmacêutica **Parâmetros do Paciente**

Usuário: _____ | Código: _____ Data: ____/____/____

PRESSÃO ARTERIAL E MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS		
1º Encontro: ____/____/____		
Pressão Arterial (mmHg): _____	Peso (Kg): _____	Altura (cm): _____
IMC (Kg/m ²): _____		
Circunferência de Cintura (cm): _____	Circunferência de Quadril (cm): _____	
Glicemia Capilar (mg/dL): _____		
2º Encontro: ____/____/____		
Pressão Arterial (mmHg): _____	Peso (Kg): _____	Altura (cm): _____
IMC (Kg/m ²): _____		
Circunferência de Cintura (cm): _____	Circunferência de Quadril (cm): _____	
Glicemia Capilar (mg/dL): _____		
3º Encontro: ____/____/____		
Pressão Arterial (mmHg): _____	Peso (Kg): _____	Altura (cm): _____
IMC (Kg/m ²): _____		
Circunferência de Cintura (cm): _____	Circunferência de Quadril (cm): _____	
Glicemia Capilar (mg/dL): _____		
4º Encontro: ____/____/____		
Pressão Arterial (mmHg): _____	Peso (Kg): _____	Altura (cm): _____
IMC (Kg/m ²): _____		
Circunferência de Cintura (cm): _____	Circunferência de Quadril (cm): _____	
Glicemia Capilar (mg/dL): _____		



Entrevista Farmacêutica **Parâmetros do Paciente**

Usuário: _____ Código: _____ Data: ____/____/____

Triagem de Sintomas

<input type="checkbox"/> Dor de cabeça	<input type="checkbox"/> Incontinência/problema urinário
<input type="checkbox"/> Coceira/ urticária	<input type="checkbox"/> Problema sexual
<input type="checkbox"/> Problemas de sono	<input type="checkbox"/> Dor muscular
<input type="checkbox"/> Problema gastrointestinal	<input type="checkbox"/> Fadiga/cansaço
<input type="checkbox"/> Tonturas/ desequilíbrio	<input type="checkbox"/> Mudança de humor

Avaliação Laboratorial

Encontro	Data	Col. Total (mg/dL)	VLDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	TGD (mg/dL)	Glc. (mg/dL)	HbA1c (%)	PCR US (mg/dL)	Creat. (mg/dL)	TGO (U/L)	TGP (U/L)	γ-GT (U/L)	Ureia (mg/dL)	Ácido Úrico (mg/dL)
Anterior															
1º Encontro															
2º Encontro															
3º Encontro															

HbA1c: hemoglobina glicada; Glc.: jejum; glicemia de jejum; ColosaT: colesterol total; TGD: triglicídeos; Creat.: Creatinina plasmática.

