



**INSTITUTO
FEDERAL**
Rio de Janeiro

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro

Campus Realengo

Curso de Graduação em Farmácia

Trabalho de Conclusão de Curso

Brenda Silva de Oliveira

**DIABETES MELLITUS TIPO 2, UMA REVISÃO SOBRE A
DOENÇA E SEUS METODOS DE TRATAMENTO**

Rio de Janeiro

2022

BRENDA SILVA DE OLIVEIRA

DIABETES *MELLITUS* TIPO 2, UMA REVISÃO SOBRE A DOENÇA E SEUS METODOS DE TRATAMENTO

Trabalho apresentado ao IFRJ/campus Realengo, como cumprimento parcial das exigências para conclusão do curso.

Orientador: Dr. Itallo Collopy Junior.

Rio de Janeiro

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Bibliotecária: Karina Barbosa dos Santos – CRB7 6212

O48d Oliveira, Brenda

Diabetes Mellitus Tipo 2, uma revisão sobre a doença e seus métodos de tratamento / Brenda Oliveira - Rio de Janeiro, 2022. 46 f.

Orientação: Itallo Collopy Junior.

Trabalho de conclusão de curso (graduação), Bacharelado em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, Campus Realengo, 2022.

1. Diabetes. 2. Tratamentos. 3. Prevenção. 4. Diagnóstico. I. Collopy Junior, Itallo, **orient.** II. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro. III. Título

CDU 615

Termo de Aprovação Final do TCC pelo Orientador

Declaro aprovar a versão final do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado **DIABETES MELLITUS TIPO 2, UMA REVISÃO SOBRE A DOENÇA E SEUS METODOS DE TRATAMENTO**, da aluna **Brenda Silva de Oliveira** do Curso de **Bacharelado em Farmácia**, Matrícula **10152126**, informando que o trabalho foi organizado e formatado de acordo com o padrão institucional, tendo sido feitas todas as alterações solicitadas pela Banca Examinadora, na Ata de Defesa do dia 12 de Janeiro de 2023.

Em 12 de janeiro de 2023.



Orientador

Toda Honra e toda Glória seja dada a Deus.

AGRADECIMENTOS

Gratidão é a palavra-chave para esse momento, chegar até aqui não foi fácil, mas Deus, com sua infinita misericórdia, iluminou o meu caminho e fez com que eu estivesse agora realizando um sonho muito maior de tudo o que eu pude imaginar na minha infância e adolescência, a graduação em uma universidade federal é algo que para minha vida foi realmente um milagre, daqueles que só Deus pode explicar.

Na Bíblia, em Romanos 13:7, diz que devemos dar Honra a quem tem Honra e algumas pessoas foram essenciais para que este ciclo se findasse com êxito.

A minha mãe Adriana, minha maior paixão, minha base de suporte, a coluna do meu lar e sem dúvidas o meu maior motivo para estar aqui e sempre almejar voos mais altos.

Ao meu pai Marcelo que mesmo de longe se mostra feliz e orgulhoso por minhas conquistas.

Ao meu irmão Breno que na correria do dia a dia estava sempre disposto a me ajudar.

A minha avó Maria das Graças, aos meus tios e padrinhos Ivanilda e Luiz, meus primos Luiz Henrique e Carlos Henrique, minhas amigas Priscila e Cristielle, ao meu noivo Alyson, muito mais que palavras de incentivo estavam sempre ao meu lado me dando suporte em ações e orações, vocês foram o combustível que me trouxe até aqui.

Aos meus pequenos meninos Kayan, Luccas, Davi e Benício, desejo ser sempre um exemplo na vida de vocês.

Aos grandes amigos e professores do IFRJ campus Realengo, obrigada por tudo, em especial, Professor Ítallo Collopy e grande amiga Mariane Mendes.

Serei eternamente grata por tudo que vivi até aqui, e pelas vidas que Deus colocou em meu caminho.

“Não fui eu que ordenei a você? Seja forte e corajoso!
Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, o seu
Deus, estará com você por onde você andar”.

Josué 1:9

OLIVEIRA, B. S. de. Diabetes Mellitus tipo 2, uma revisão sobre a doença e seus métodos de tratamento. 46 p. Trabalho de Conclusão de Curso. Programa de Graduação em Bacharelado em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2022.

RESUMO

Este trabalho visa apresentar uma revisão de literatura sobre o Diabetes Mellitus, apresentando a definição e história da doença no decorrer dos anos até o momento atual, citando os principais tipos da patologia e suas complicações e apresentando as opções de tratamento especificamente para o Diabetes Mellitus do tipo 2. Diabetes Mellitus possui uma incidência de novos casos que no decorrer dos anos poderá sobrecarregar o sistema de saúde, assim, faz-se necessário, promover conhecimento, educação e conscientização na população com aumento do acervo de pesquisas relacionadas ao tema com conteúdo explicativo sobre como tratar esta patologia. Foram utilizadas as plataformas de busca, SciELO Brasil, Google Acadêmico, LILACS e Biblioteca virtual de Saúde (BVS), com um período de busca de 5 anos, para selecionar o referencial teórico apresentado. Dessa forma foram encontradas diversas referências que contribuíram para a elaboração do presente trabalho, são muitas opções utilizadas para o tratamento da doença, porém, pode-se perceber que o maior desafio é conscientizar a população para o autocuidado em relação a alimentação e redução de sedentarismo, as evidencias mostram que o investimento em políticas públicas podem ajudar a reduzir os índices elevados de novos casos, bem como, ajudar na sobrevida dos pacientes já acometidos pela doença e a visão multidisciplinar do paciente como um todo pode trazer grandes benefícios ao doente, assim, diminuindo a sobrecarga que a doença gera no sistema de saúde.

Palavras-chave: Diabetes. Diabetes mellitus. Intervenção farmacológica. Fármacos antidiabéticos. Alimentos hipoglicemiantes. Alimentos funcionais. Neuropatia diabética.

OLIVEIRA, B. S. de. Type 2 Diabetes Mellitus, a review of the disease and its treatment methods. 46 p. Trabalho de Conclusão de Curso. Programa de Graduação em Bacharelado em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2022.

ABSTRACT

This work aims to present a literature review on Diabetes Mellitus, presenting the definition and history of the disease over the years until the present moment, citing the main types of the pathology and its complications and presenting the treatment options specifically for Diabetes Mellitus of the type 2. Diabetes Mellitus has an incidence of new cases that over the years may overload the health system, so it is necessary to promote knowledge, education and awareness in the population by increasing the collection of research related to the subject with content explanation on how to treat this pathology. The search platforms, SciELO Brasil, Google Scholar, LILACS and the Virtual Health Library (VHL) were used, with a search period of 5 years, to select the theoretical framework presented, thus, several references were found that contributed to the elaboration of the present work, there are several options used for the treatment of the disease, however, it can be seen that the biggest challenge is to make the population aware of self-care in relation to food and reduction of sedentary lifestyle, the evidence shows that investment in public policies can help reduce the high rates of new cases, as well as help in the survival of patients already affected by the disease and the multidisciplinary view of the patient as a whole can bring great benefits to the patient, thus reducing the burden that the disease generates in the system of health.

Keywords: Diabetes. Diabetes mellitus. Pharmacological intervention. Antidiabetic drugs. Hypoglycemic foods. Functional foods. Diabetic neuropathy..

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-GAD	Anti-descarboxilase do ácido glutâmico
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DMG	Diabetes mellitus gestacional
DCV	Doença cardiovascular
DPP	Diabetes Prevention Program
DPS	Finnish Diabetes Prevention Study
HbA1c	Hemoglobina glicada
OMS	Organização Mundial da Saúde
PPARs	Peroxisoma
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose
Znt8	Anticorpo anti transportador de zinco

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - O diabetes e a linha do tempo	18
Figura 2 - Relação dos 10 países com maior número de pessoas com diabetes (20 a 79 anos) e respectivo intervalo de confiança de 95%, com projeções para 2045.	18
Figura 3 - Principais fatores que contribuem para a hiperglicemia observada no DM2.....	20
Figura 4 - Mecanismo de liberação da insulina	32
Figura 5 - Sulfonilureias	34
Figura 6 - Outros secretagogos da insulina	35
Figura 7 - Metformina	36
Figura 8 - Inibidores da α -glicosidase	37
Figura 9 - Tiazolidinedionas	38
Figura 10 - Normas para o tratamento de DM2	43

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 OBJETIVO GERAL.....	14
1.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	14
1.3 METODOLOGIA	14
2. DESENVOLVIMENTO	16
2.1 DEFINIÇÃO E HISTÓRICO.....	16
2.2 PRINCIPAIS TIPOS DE DIABETES MELLITUS.....	19
2.2.1 Diabetes Mellitus tipo 1.....	19
2.2.2 Diabetes Mellitus tipo 2.....	19
2.2.3 Diabetes Gestacional	22
2.2.4 Outros tipos de Diabetes Mellitus	23
2.3 PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES DO DIABETES MELLITUS.....	23
2.3.1 Doença cardiovascular.....	24
2.3.2 Retinopatia diabética.....	24
2.3.3 Doença Renal Grave	25
2.3.4 Neuropatia Periférica	25
2.4 TRATAMENTOS PARA O DM2	26
2.4.1 Tratamentos não farmacológicos	26
2.4.2 Tratamentos Farmacológicos.....	32
3. CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS.....	46

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma das doenças crônicas mais comuns no Brasil e no mundo, e as estatísticas mostram que há um aumento exponencial de pessoas que vão adquirir esta patologia nos próximos anos, causando uma sobrecarga no sistema de saúde se as tendências atuais persistirem, o número de pessoas com diabetes pode chegar à 628,6 milhões em 2045. Estima-se que a hiperglicemia seja a terceira causa de morte prematura sendo superada pela hipertensão e o tabagismo. (COSTA; DIAS; FREITAS; SILVA, 2019; GRILLO; GORINI; 2007; SBD, 2019; VILLAS BOAS, et al., 2011).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SDB), há uma maior frequência nos países em desenvolvimento, esse aumento se deve a rápida urbanização, transição nutricional, estilo de vida sedentário, crescimento e envelhecimento populacional, a sobrevida dos indivíduos já acometidos por DM e principalmente pela obesidade. (COSTA, et al., 2017; FREITAS, et al., 2019; GOMES, 2015; GRILLO, et al., 2007; MARINHO, et al., 2013; PIEPER, 2019; SBD, 2019).

Em geral as pessoas com DM apresentam um risco para o desenvolvimento de graves complicações, de natureza aguda ou crônica, o DM é assintomático nos estágios iniciais, o que pode retardar seu diagnóstico durante anos, aumentando o risco de complicações crônicas que, em longo prazo, causam disfunções, danos e falência de vários órgãos, devido às alterações microvasculares, macrovasculares e neuropáticas que somadas ao processo de envelhecimento, poderão afetar suas habilidades, o que ocasiona uma maior complexidade do regime terapêutico e maiores chances de baixa adesão ao tratamento. Sem o controle devido, em longo prazo pode acarretar complicações, dentre as principais o déficit visual, insuficiência renal, amputações de membros, neuropatias e maior desenvolvimento de doenças cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio. O número altamente elevado de doentes já

causa uma sobrecarga do Sistema Único de Saúde (SUS) (COSTA, et al., 2017; SBD, 2019; VILLAS BOAS, et al., 2011).

Diante do cenário atual, é importante os pacientes sejam submetidos a tratamentos adequados, assim, como, se faz necessária a adoção de medidas educativas para conscientizar a população sobre os hábitos e mudanças no estilo de vida, a fim de controlar e minimizar esse número elevado de pessoas que possam adquirir os efeitos ocasionados pela DM. Nas últimas décadas houve-se um grande avanço nas pesquisas relacionadas à doença, devido a isso, faz-se necessário descrever os mais atuais tratamentos para prevenção e controle dessa síndrome. (SBD, 2019; VILLAS BOAS, et al., 2011)

Quando se trata de uma doença epidêmica como o DM, a patologia representa uma carga econômica de alta relevância decorrente de maior utilização dos serviços de saúde, perda de produtividade e cuidados prolongados requeridos para tratar suas complicações crônicas, como insuficiência renal, cegueira, problemas cardíacos e pé diabético. As estratégias adotadas em parcerias com o governo e a sociedade devem promover uma mudança no estilo de vida e mudanças nos hábitos alimentares, com as ações de prevenção, detecção e controle do diabetes visando minimizar o número elevado de pessoas que possam adquirir o DM (COSTA, et al., 2017; SBD, 2019).

O presente trabalho tem por objetivo apresentar os diferentes tipos de tratamentos para o Diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), que é o tipo mais comum e afeta a maior porcentagem dentre os outros tipos de DM, sendo eles de caráter farmacológicos e não farmacológicos, como a dieta alimentar e a realização de atividades físicas que juntos somam um potente efeito hipoglicemiante que podem diminuir a incidência de DM2 (SBD, 2019; VILLAS BOAS, et al., 2011) .

1.1 OBJETIVO GERAL

Através da revisão bibliográfica, apresentar as alternativas para o tratamento do Diabetes mellitus do tipo 2.

1.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Descrever o histórico da doença;
- Apresentar os principais tipos da doença juntamente com seu diagnóstico;
- Demonstrar as principais complicações que acometem o paciente com Diabetes *Mellitus*;
- Apresentar os principais tratamentos utilizados para prevenção e controle do Diabetes *Mellitus* do tipo 2.

1.3 METODOLOGIA

Para elaboração do presente trabalho, foram utilizadas as bases de dados, SciELO Brasil, Google Acadêmico, LILACS e Biblioteca virtual de Saúde (BVS). O levantamento foi feito nos anos de 2021 até 2022 e foram consideradas as referências em português, o corte de busca foi a partir do ano de 2015 até 2022. Como critério de inclusão, foram utilizadas algumas referências fora do recorte temporal, essenciais para descrever o histórico necessário no presente estudo. Como critério de exclusão foram desconsideradas as referências que se repetiam nas diferentes bases de dados e aquelas que, após leitura do título e resumo não se aplicavam ao tema.

O trabalho norteou-se principalmente nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 que é o documento oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e norteia toda área da diabetes, é um completo referencial para o tema apresentado e as informações foram confirmadas e complementadas com outros artigos, monografias, atlas e

revistas encontradas nas plataformas citadas acima, atualmente já se encontra disponível a Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes – 2022, a diretriz 2022 possui novo layout, aplicativo para acesso em smartphones e novos capítulos.

Para o escopo do projeto foi definido, a introdução, a definição do diabetes mellitus, o histórico desde a sua descoberta até os dias atuais, seguido da diferenciação entre os principais tipos da doença apresentada, acompanhada das principais complicações encontradas e a forma do diagnóstico da doença e por fim os tratamentos farmacológicos e não farmacológicos encontrados nas literaturas atuais.

As palavras-chave para o mecanismo de busca foram “diabetes”, “diabetes mellitus”, “intervenção farmacológica”, “fármacos antidiabéticos”, “alimentos hipoglicemiantes”, “alimentos funcionais” e “neuropatia diabética”.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 DEFINIÇÃO E HISTÓRICO

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), o DM é uma síndrome de etiologia múltipla, caracteriza-se por hiperglicemia crônica com distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. As consequências do DM em longo prazo incluem danos, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente rins, olhos, nervos, coração e vasos sanguíneos. Os diferentes tipos de diabetes são classificados etiológicamente e podem ser de origem genética, biológica e ambiental, porém, ainda não são completamente conhecidos (CONCEIÇÃO, SILVA E BARBOSA, 2017; SBD, 2019).

O diabetes mellitus é um distúrbio no qual a concentração sérica de glicose encontra-se elevada, pois o organismo não libera ou não utiliza a glicose de modo adequado. Essa concentração varia durante o dia, aumentando após uma refeição e retornando ao normal em 2 horas. Normalmente, a glicose encontra-se entre 70 mg/dl e 110 mg/dl de sangue pela manhã, após uma noite de jejum e também se encontra inferior a 120 mg/dl a 140 mg/dl, 2 horas após o consumo de alimentos ou de líquidos que contenham açúcares ou outros carboidratos (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; SBD, 2019).

As primeiras descrições da doença advém do Papiro de Ebers, documento egípcio, de cerca de 1.500 anos a.C.. Este documento descoberto em 1872 já descrevia uma doença com frequente emissão de urina, porém, foi somente na Grécia Antiga, já na era Cristã, que Araeteus descreveu a doença e a nomeou como diabetes, o nome significa "passar através de um sifão" e vem da semelhança com a poliúria (sintoma característico da doença que se refere à micção frequente de urina), durante o primeiro século a doença já era mencionada entre vários povos, como os hindus e árabes (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; GOMES, 2015).

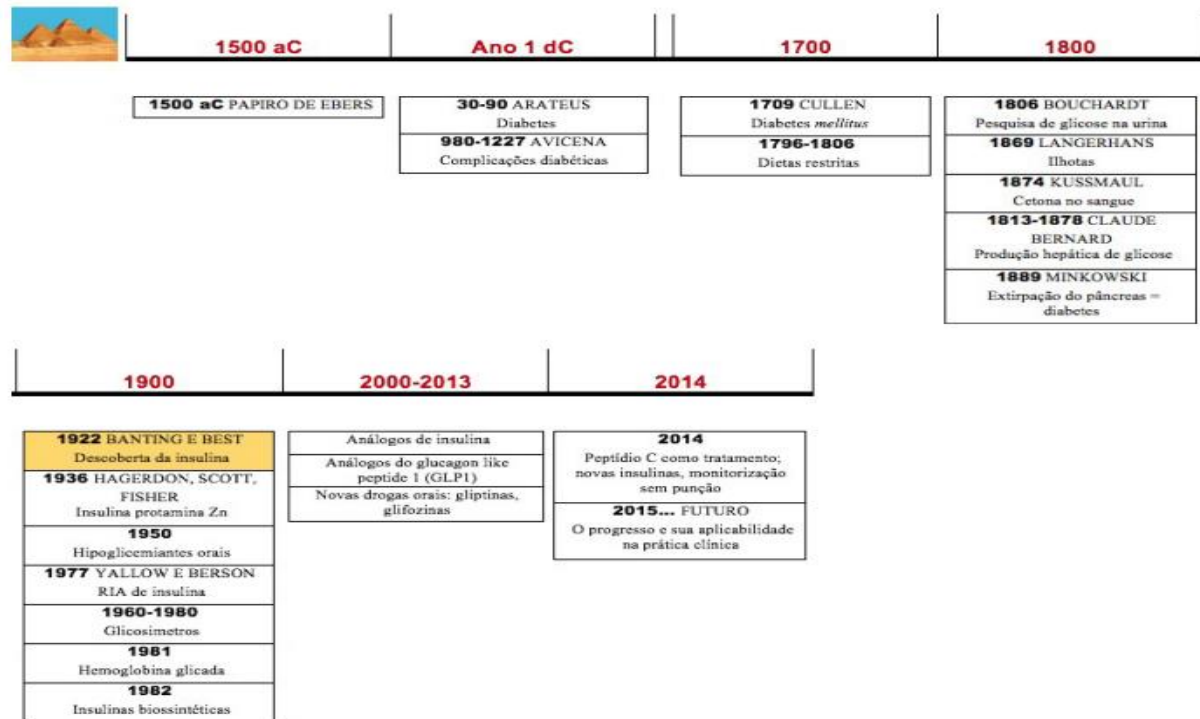
Os séculos do XV ao XIX, foram marcados por grandes experimentos, um deles, pode permitir a diferenciação do diabetes mellitus do diabetes insípido pelo fato de estabelecer que a urina desses pacientes era adocicada. Algumas complicações decorrentes da doença já foram relacionadas por Avicena, médico árabe, como a gangrena diabética e a disfunção sexual, neste mesmo século (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; GOMES, 2015).

O século XIX, foi marcado por grandes pesquisas que puderam mudar a trajetória natural da doença até então, neste século, foi confirmado que a doença é associada a danos pancreáticos, Minkowski e Von Mering que observaram que a extirpação do pâncreas em cães resultava em perda excessiva de açúcar pela urina, e que a dieta restrita reduzia a perda de açúcar pela urina, neste mesmo século, Claude Bernard descreveu o papel do fígado na produção da glicose, Paul Langerhans descreveu as funções pancreáticas e Petters e Kussmaul identificaram a cetona na urina e no sangue e como ela estava associada ao coma diabético (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; GOMES, 2015).

Já no século XX, a descoberta da insulina por Banting e Best, foi uma das mais importantes, principalmente para os mais jovens acometidos por diabetes do tipo 1, pois, esses pacientes eram tratados com dieta restrita que causava desnutrição, após essa descoberta, juntamente com a descrição da função endócrina das ilhotas de Langerhans, descrita por Opie, a doença teve um curso diferente, que permitiu uma sobrevivência maior desses pacientes. Desde então, devido a grandes investigações sobre o DM, dez cientistas já receberam o Prêmio Nobel (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; GOMES, 2015).

A figura 1 possui uma linha do tempo que demonstra a história do diabetes no decorrer dos séculos.

Figura 1 - O diabetes e a linha do tempo



Fonte: GOMES (2015, p.36)

Apesar de todo conhecimento adquirido sobre esta síndrome, hoje se vive uma epidemia e a incidência de novos casos continua elevada, a figura 2 apresenta os números de pessoas com diabetes em 2017 e uma projeção para 2045 (SDB, 2019).

Figura 2 - Relação dos 10 países com maior número de pessoas com diabetes (20 a 79 anos) e respectivo intervalo de confiança de 95%, com projeções para 2045.

Posição	País	2017 Número de pessoas com diabetes	Posição	País	2045 Número de pessoas com diabetes
1	China	114,4 milhões (104,1 a 146,3)	1	Índia	134,3 milhões (103,4 a 165,2)
2	Índia	72,7 milhões (55,5 a 90,2)	2	China	119,8 milhões (86,3 a 149,7)
3	Estados Unidos da América	30,2 milhões (28,8 a 31,8)	3	Estados Unidos da América	35,6 milhões (33,9 a 37,9)
4	Brasil	12,5 milhões (11,4 a 13,5)	4	México	31,8 milhões (11,0 a 22,6)
5	México	12,0 milhões (6,0 a 14,3)	5	Brasil	20,3 milhões (18,6 a 22,1)
6	Indonésia	10,3 milhões (8,9 a 11,1)	6	Egito	16,7 milhões (9,0 a 19,1)
7	Federação Russa	8,5 milhões (6,7 a 11,0)	7	Indonésia	16,7 milhões (14,6 a 18,2)
8	Egito	8,2 milhões (4,4 a 9,4)	8	Paquistão	16,1 milhões (11,5 a 23,2)
9	Alemanha	7,5 milhões (6,1 a 8,3)	9	Bangladesh	13,7 milhões (11,3 a 18,6)
10	Paquistão	7,5 milhões (5,3 a 10,9)	10	Turquia	11,2 milhões (10,1 a 13,3)

Fonte: SDB (2019, p. 13)

2.2 PRINCIPAIS TIPOS DE DIABETES MELLITUS

2.2.1 Diabetes Mellitus tipo 1

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, poligênica, decorrente de destruição das células beta pancreáticas. Ocasionalmente causa deficiência completa na produção de insulina e se manifesta geralmente em adolescentes ou adultos jovens e leva ao estágio de deficiência absoluta de insulina, quando a administração de insulina é necessária para prevenir cetoacidose, coma e morte (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; BRASIL, 2006; SBD, 2019).

São divididas em dois grupos: Tipo 1A, deficiência de insulina por destruição autoimune das células β comprovada por exames laboratoriais e Tipo 1B, deficiência de insulina de natureza idiopática (SBD, 2019).

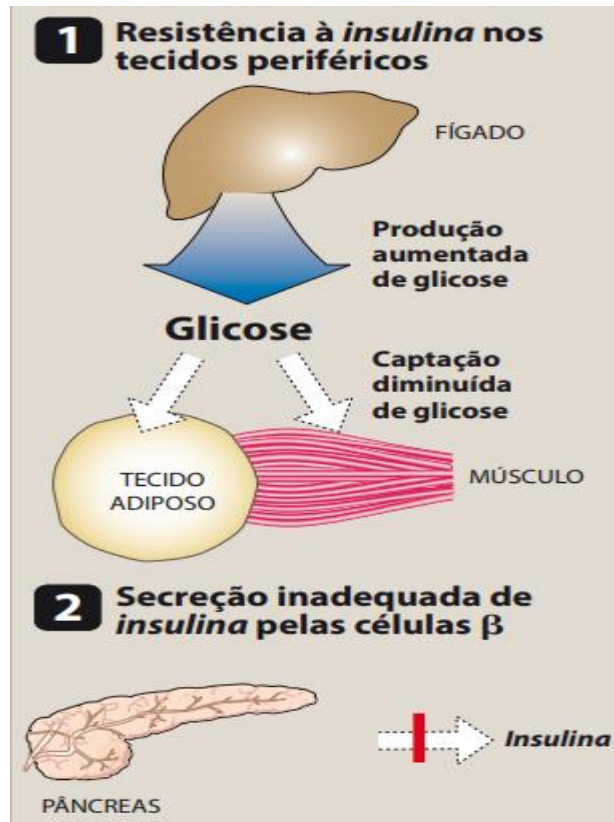
O DM1 pode ser detectado por auto-anticorpos circulantes como antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD), anti-ilhotas, anti-insulina, anticorpo anti tirosina-fosfatase IA-2 e IA-2B e anticorpo anti transportador de zinco (Znt8), o nível elevado desses anticorpos antecede a hiperglicemia por meses ou até anos, o que pode dizer o quanto aquele indivíduo tem predisposição a desenvolver o DM1 (BRASIL, 2006; SBD, 2019).

2.2.2 Diabetes Mellitus tipo 2

O DM2 é caracterizado pela perda progressiva de secreção insulínica combinada com resistência à insulina, na DM2 há uma deficiência relativa de insulina, o DM2 acomete indivíduos a partir da quarta década de vida, embora se descreva, em alguns países, aumento na sua incidência em crianças e jovens. Trata-se de doença poligênica, com forte herança familiar, ainda não completamente esclarecida, cuja ocorrência tem contribuição significativa de fatores ambientais como hábitos dietéticos e inatividade física, que contribuem para a obesidade e são os principais

fatores de risco, este tipo da doença afeta cerca de 90% dos pacientes com DM (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; SBD, 2019).

Figura 3 - Principais fatores que contribuem para a hiperglicemia observada no DM2.



Fonte: WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELLI, T. A. (2016, p.337)

O diagnóstico laboratorial do DM2 pode ser realizado por meio de glicemia de jejum, glicemia 2 horas após teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c). Não existem outros testes laboratoriais validados e recomendados para essa finalidade (FREITAS, et al., 2019; SBD, 2019).

2.2.2.1 Glicemia em jejum

Coletada em sangue periférico após jejum calórico de no mínimo 8 horas, a referência para os níveis de Glicemia de jejum normal: inferior a 99 mg/dL; Glicemia de jejum alterada: entre 100 mg/dL e 125 mg/dL; Diabetes: igual ou superior a 126 mg/dL; Glicemia de jejum baixa ou

hipoglicemia: igual ou inferior a 70 mg/dL (FREITAS, et al., 2019; SBD, 2019).

2.2.2.2 Teste Oral de Tolerância à Glicose

Coleta-se uma amostra de sangue em jejum para determinação da glicemia, após a primeira coleta é feita a ingestão de 75 g de glicose dissolvida em água, coleta-se outra, então, após 2 horas da sobrecarga oral. Importante reforçar que a dieta deve ser a habitual e sem restrição de carboidratos pelo menos nos 3 dias anteriores à realização do teste. Este teste permite avaliação da glicemia após sobrecarga, que pode ser a única alteração detectável no início do DM2, ao refletir perda de primeira fase da secreção de insulina. Os valores de referência do TOTG referem-se ao valor da glicose 2 horas ou 120 minutos após a ingestão da glicose e são: Normal, inferior a 140 mg/dL; Pré-diabetes, entre 140 e 199 mg/dL; Diabetes, igual ou superior a 200 mg/dL (FREITAS, et al., 2019; SBD, 2019).

2.2.2.3 Hemoglobina glicada

A HbA1c oferece vantagens ao refletir níveis glicêmicos dos últimos 3 a 4 meses e ao sofrer menor variabilidade dia a dia e independente do estado de jejum para sua determinação. Vale reforçar que se trata de medida indireta da glicemia, que sofre interferência de algumas situações, como anemias, hemoglobinopatias e uremia, nas quais é preferível diagnosticar o estado de tolerância à glicose com base na dosagem glicêmica direta. Outros fatores, como idade e etnia, também podem interferir no resultado da HbA1c. Por fim, para que possa ser utilizada no diagnóstico de DM2, a determinação da HbA1c deve ocorrer pelo método padronizado. Os valores de referência para HbA1c são: valores normais < 5,7, pré-diabetes 5,7% a 6,4%, diabetes \geq 6,5% está associada a risco maior de complicações (FREITAS, et al., 2019; SBD, 2019).

A confirmação do diagnóstico de DM2 requer repetição dos exames alterados, idealmente o mesmo exame alterado em segunda amostra de sangue, na ausência de sintomas inequívocos de hiperglicemia. Pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia, tais como poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento, devem ser submetidos à dosagem de glicemia ao acaso e independente do jejum, sendo supérfluo a confirmação por meio de segunda dosagem caso se verifique glicemia aleatória ≥ 200 mg/dL (FREITAS, et al., 2019; SBD, 2019).

2.2.3 Diabetes Gestacional

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é a hiperglicemia diagnosticada pela primeira vez na gravidez, de intensidade variada, geralmente resolve-se no período pós-parto, entretanto em grande parte dos casos, há o retorno anos depois (BRASIL, 2006; MARUICHI, et al., 2012).

A gestação consiste em condição diabetogênica, uma vez que a placenta produz hormônios hiperglicemiantes e enzimas placentárias que degradam a insulina, com conseqüente aumento compensatório na produção de insulina e na resistência à insulina, pode-se evoluir com disfunção das células beta. O DMG trata-se de uma intolerância a carboidratos de gravidez variável, que se inicia durante a gestação atual, sem ter previamente preenchido os critérios diagnósticos de DM (MARUICHI, et al., 2012; SBD, 2019).

O surgimento do diabetes mellitus (DM) na gravidez aumenta o risco de complicações clínicas tanto para a mãe quanto para o feto. No Brasil, quase 45% das mulheres portadoras de DMG desenvolveram diabetes tipo 2 no prazo de até 12 anos. Além disso, 10% das gestantes que desenvolveram o DMG possuem anticorpos anti-ilhotas, o que pode significar uma forma latente do DM tipo 1 (MARUICHI, et al., 2012).

Como o seu diagnóstico é controverso, a OMS recomenda detectá-lo com os mesmos procedimentos diagnósticos empregados fora da

gravidez, considera-se como diabetes gestacional valores referidos fora da gravidez como indicativos de diabetes ou de tolerância à glicose diminuída. (BRASIL, 2006; MARUICHI, et al., 2012; SBD, 2019).

O Ministério da Saúde recomenda que o rastreamento de DMG deve ser feito na primeira consulta do pré-natal a partir da glicemia de jejum e do teste oral de tolerância com 75g de glicose. Os valores glicêmicos da gestante costumam ser menores no primeiro trimestre gestacional, sendo estimada como valor de referência negativo para DMG a glicemia inferior a 85mg/dL. Se valores iguais ou superiores a 85mg/dL forem obtidos na avaliação entre a 20^a/24^a semana gestacional, o rastreamento será considerado positivo. Valores acima de 110mg/dL confirmam o DMG em qualquer fase da gestação (BRASIL, 2006; MARUICHI, et al., 2012).

2.2.4 Outros tipos de Diabetes Mellitus

Pertencem a essa categoria todas as outras formas menos comuns de DM, cuja apresentação clínica é bastante variada e depende da alteração de base que provocou o distúrbio do metabolismo glicídico, são eles: defeitos genéticos na função da célula β , defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, endocrinopatias, diabetes induzido por medicamentos ou agentes químicos, infecções, formas incomuns de DM autoimune e outras síndromes genéticas por vezes associadas ao DM (SBD, 2019).

2.3 PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES DO DIABETES MELLITUS

As comorbidades do diabetes são complicações advindas do mau controle glicêmico, que pode resultar em retinopatia, nefropatia, neuropatia, doenças cardiovasculares (SBD, 2019).

O diabetes apresenta alta morbi-mortalidade, com perda importante na qualidade de vida. É uma das principais causas de mortalidade, insuficiência renal, amputação de membros inferiores, cegueira e doença

cardiovascular. As morbidades são geralmente consequências do mau controle nos níveis de glicose (BRASIL, 2006; BRUTTI, et al., 2019; FONSECA, et al., 2019).

2.3.1 Doença cardiovascular

A doença cardiovascular (DCV) é um termo genérico que designa todas as alterações patológicas que afetam o coração e/ou os vasos sanguíneos, a glicemia elevada é, entre outras, a principal causa de doença cardiovascular como o AVC (SBD, 2019). A DCV é a principal causa de morte e incapacidade nos casos de diabetes. Em jovens com DM1 (8-43 anos) – 5 pessoas em 1.000 morrem por DCV a cada ano. Em DM2 de meia idade em países de média e alta renda – 27 pessoas em 1000 morrem por DCV a cada ano (ATLAS IDF, 2017; SBD, 2019).

2.3.2 Retinopatia diabética

A retinopatia diabética é decorrente de alterações vasculares da retina, devido ao excesso de glicose no sangue que se acumula nos vasos sanguíneos dos olhos, o que pode ocasionar entupimento ou enfraquecimento destes vasos e levar ao rompimento e/ou danos à retina. É uma das complicações mais comuns e está presente tanto no DM1 quanto no DM2, especialmente em pacientes com longo tempo de doença e mau controle glicêmico. É a primeira causa de perda de visão em adultos de 20-65 anos, cerca de 1 a cada 3 pessoas que vivem com diabetes possuem algum grau de retinopatia diabética. E 1 a cada 10 evolui com comprometimento grave da visão. A prevalência de qualquer grau de retinopatia em pessoas com diabetes é 35% enquanto a proliferativa é 7% (ATLAS IDF, 2017; BERTONHI, et al., 2018; SBD, 2019).

2.3.3 Doença Renal Grave

Os rins são os principais órgãos excretores do organismo, pois eliminam todos os produtos de degradação metabólica do corpo. A nefropatia diabética ocorre tanto no DM1, quanto no DM2, sendo mais prevalente em pacientes com DM2. Nesta complicação, o processo de filtração glomerular é inadequado, com isso, ocorre-se a excreção de moléculas de proteínas com baixo peso molecular pela urina, estas moléculas tornam-se um marcador importante para o diagnóstico desse tipo de complicação. É uma das principais causas de insuficiência renal em pacientes que realizam diálise e é caracterizado por albuminúria, dados de 54 países mostraram que 80% dos casos de doença renal grave são causadas por diabetes, 44% das pessoas com diabetes desenvolvem doença renal crônica (ATLAS IDF, 2017; BERTONHI, et al., 2018; FONSECA, et al., 2019; SBD, 2019).

2.3.4 Neuropatia Periférica

A neuropatia diabética é um conjunto de síndromes clínicas que afetam o sistema nervoso periférico e levam à diminuição de oxigênio que vão para os vasos sanguíneos e à formação de processo inflamatório, resultando no mau funcionamento dos nervos. Entre as complicações da DM a neuropatia diabética é a de maior incidência em longo prazo, sendo as alterações sensoriais e motoras as de maior impacto, pelo fato de levar a manifestação do conhecido Pé Diabético. Trata-se de uma das mais graves e onerosas complicações do DM, e uma amputação de extremidades inferior ou parte dela e geralmente consequência de uma ulcera no pé. A prevalência de neuropatia periférica varia de 16% a 66%. A amputação é 10 a 20 vezes mais comum na população com diabetes do que na população geral. A prevalência global de pé diabético é em média 6,4%, varia-se de 3% na Oceania a 13% na América do Norte. Um controle glicêmico rigoroso parece ser fundamental para a estabilização e,

mesmo, para a melhora da neuropatia diabética. Desta forma, todo empenho deve ser aplicado para manter o paciente em estado de normoglicêmica (ATLAS IDF, 2017; BERTONHI, et al., 2018; FONSECA, et al., 2019; NASCIMENTO, et al., 2016; OLIVEIRA, et al., 2017).

2.4 TRATAMENTOS PARA O DM2

2.4.1 Tratamentos não farmacológicos

As medidas não farmacológicas incluem as modificações na dieta alimentar e adesão a atividades físicas, constituindo-se por mudanças no estilo de vida. Os dois estudos mais importantes do mundo ocidental, que comprovaram ser o DM2 uma condição que pode ser prevenida por modificações do estilo de vida, são o Diabetes Prevention Program (DPP) e o Finnish Diabetes Prevention Study (DPS), demonstrando uma redução de 43% da evolução de pré-diabetes para DM2 em 20 anos (SBD, 2019).

Ainda, existem estudos que visam encontrar relação positiva entre a redução de níveis de glicemia com as Práticas Integrativas e Complementares (acupuntura, cromoterapia, homeopatia, meditação/yoga, fitoterapia, dentre outras) essas terapias demonstram-se promissoras na redução dos níveis glicêmicos (NETO, 2020).

As estratégias de intervenções não medicamentosas devem ser adotadas em primeira instância, quando o paciente ainda se encontra em estagio de pré-DM, sendo o tratamento medicamentoso iniciado quando mudanças no estilo de vida (controle alimentar e práticas de atividades físicas) não são suficientes para o controle da doença ou mesmo quando o diagnóstico já feito quando o paciente já esta com DM em estagio avançado (CODOGNO, et al., 2012; SBD, 2019).

2.4.1.1 Exercício físico

O exercício físico é um tipo de atividade física planejada, estruturada e repetitiva que tem o objetivo de melhorar ou manter as capacidades físicas e o peso adequado (BRASIL, 2021).

Inserir o exercício físico como recurso não farmacológico no tratamento do diabetes representa uma atitude benéfica na melhora do quadro clínico. A mudança do estilo de vida tem boa relação custo-efetividade, e a maioria dos países desenvolvidos conta com políticas de saúde pública que incentivam e custeiam as atividades. De acordo com a OMS, quase a metade da população brasileira não se exercita o que coloca o Brasil na 5ª posição mundial de países com o maior número de sedentários. No Brasil, atualmente tem-se implementado o plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos Não Transmissíveis no Brasil, o chamado, Plano de Dant, que visa diminuir a incidência de doenças crônicas até 2030, entre as estratégias a serem adotadas está incluída a meta de diminuir a inatividade física, aumentando em 30% a prevalência de atividade física no lazer (BARROS; NUNES, 2019; BRASIL, 2021; SDB, 2019).

O exercício reduz a resistência hepática e muscular à insulina e aumenta a captação de glicose, independentemente de mudanças no peso. Pesquisadores verificaram que o exercício aeróbico de intensidade moderada aumentou cerca de 9% o consumo máximo de oxigênio e que, quanto maior a intensidade do exercício, maior o consumo de oxigênio. Em pessoas com DM2, a melhora do condicionamento cardiorrespiratório, em resposta ao exercício, se mostra clínica e estatisticamente significativa e pode reduzir consideravelmente o risco de doença cardiovascular. A prática de exercício físico regular exibe benefícios à saúde, diminuindo a morbimortalidade, aumentando a qualidade e expectativa de vida (BARROS, et al., 2019; STREB, et al., 2020; VILLAS BOAS, et al., 2011).

O exercício físico de forma planejada e estruturada tem como objetivo melhorar o condicionamento físico e a saúde tem-se a recomendação de atividade física aeróbica moderada (tipicamente, caminhar rápido) por 150 minutos/semana, distribuída em pelo menos três sessões, dessa forma, a prática regular de exercício se mostra eficaz na melhora do controle glicêmico, medido pela diminuição da hemoglobina glicosilada (BARROS, et al., 2019; SBD, 2019).

O treinamento com exercícios de força, musculação, deve ser realizado no mínimo duas vezes a três vezes por semana, objetivando hipertrofia ou treinamento de resistência aeróbia. Os principais grupos musculares devem ser estimulados sendo recomendados dois exercícios por grupo muscular com 8 a 12 repetições a 70-80% da repetição máxima, ou 25 a 30 repetições a 40 a 55% da repetição máxima, respectivamente. Esses exercícios devem ser adaptados para cada indivíduo, com base em comorbidades, contra-indicações e objetivos pessoais (BARROS, et al., 2019).

2.4.1.2 Dieta

É comum que os pacientes apresentem dificuldade em aceitar e implementar as mudanças necessárias no comportamento alimentar, muitos indivíduos apresentam resistência à mudança, e outros podem ser rigorosos demais, pela ansiedade em mudar em virtude do medo das complicações da doença. Nesse sentido, é importante identificar o estágio de prontidão para mudança de comportamento, a fim de ajustar a abordagem nutricional e potencializar a adesão ao tratamento (FREITAS, et al., 2019; SBD, 2019; VILLAS BOAS, et al., 2011).

Estudos observacionais apontam que alguns alimentos como nozes (ricos em Ômega 3), iogurte, frutas vermelhas, café ou chá estão associados a um menor risco de desenvolver DM2, enquanto outros, como carne vermelha e refrigerante adoçado, estão associados a um risco maior. (SBD, 2019; VILLAS BOAS, et al., 2011).

A quantidade de nutrientes na dieta pode sofrer variações de acordo com os objetivos e necessidades de cada indivíduo. Assim a OMS, preconiza que o consumo do carboidrato, não deve apresentar uma concentração menor que 130 g/dia, visto que é um macronutriente fundamental, por fornecer energia ao organismo e principalmente do cérebro. A recomendação dos lipídios e das proteínas seguem as recomendações da população geral, 10 a 35% de proteínas e 20 a 35% de gorduras, no entanto podem sofrer modificações caso o indivíduo venha desenvolver alguma complicação associada à doença (MOREIRA, et al.; BERTONHI, et al., 2018; SBD, 2019).

O carboidrato é um nutriente essencial, que representa a maior fonte de energia para a manutenção do nosso organismo. Desempenha várias funções como a regulação do metabolismo proteico, funcionamento do sistema nervoso central, função estrutural para as células, fornecimento de energia aos músculos, entre outras. As fibras também estão inclusas na categoria de carboidratos, sendo de dois tipos, solúveis e insolúveis. As fibras solúveis ajudam no controle da glicemia pós-prandial (especialmente as pectinas e beta glucanas), pois são capazes de reduzir a absorção de glicose e assim colaborar com a normalização da glicemia. As fibras insolúveis contribuem para o controle da saciedade e melhora do trânsito intestinal (BERTONHI, et al., 2018).

As proteínas são indispensáveis ao nosso organismo, pois desempenham funções estruturais como ajudar no processo de criação de novas células e tecidos, regulação do metabolismo e atuação do sistema imunológico. Deve-se dar preferência a carnes magras, principalmente peixes, ovos, leite e queijos (BERTONHI, et al., 2018).

Os lipídeos têm como função fornecer energia para o organismo, transportar vitaminas lipossolúveis, fornecer moléculas como prostaglandinas, lipoproteínas e colesterol e sintetizar ácidos graxos essenciais. Devem ser contemplados alimentos de origem vegetal como óleos de girassol, soja, canola e azeite de oliva, oleaginosas como nozes,

castanha de caju, amendoim ou amêndoas e frutas como o abacate, pois são ricos em ácidos graxos insaturados (BERTONHI, et al., 2018).

As vitaminas e os minerais são essenciais para o organismo e estão presentes em uma variedade de alimentos, principalmente frutas, verduras e legumes. As deficiências de vitaminas e minerais são frequentes em diabéticos, devido à má capacidade de absorção no intestino, níveis baixos em vitamina D podem propiciar intolerância à glicose e alterar a secreção de insulina, a deficiência de Magnésio gera prejuízo na interação entre a insulina e o seu receptor, assim prejudicando o correto controle da glicemia no organismo e os níveis reduzidos de Cálcio contribuem para a resistência à ação da insulina, através da redução de alterações da atividade do transportador de glicose GLUT-4. Outras vitaminas e minerais como a vitamina C e o Zinco também são necessários para manter funções básicas no organismo que interferem na absorção da glicose e evitam a hiperglicemia e outras patologias associadas (BERTONHI, et al., 2018; SBD, 2019).

Já foram descobertos vários alimentos com importante efeito hipoglicemiante, os chamados alimentos funcionais, o consumo regular desses alimentos pode auxiliar na redução do risco do desenvolvimento de doenças crônicas como é o caso da DM2, além de fornecer as necessidades diárias de proteínas, lipídios, carboidratos, vitaminas e minerais, eles apresentam em sua composição substâncias bioativas. Ainda não existe uma definição mundial para os alimentos funcionais, mas em todo caso, esses são alimentos que para além da nutrição básica, possuem substâncias que propiciam efeitos benéficos à saúde, como: vitaminas, minerais carotenoides, fibras, prebióticos, probióticos, flavonoides, alicina, curcumina, ácidos graxos, dentre outros. (COSTA, et al., 2016; SILVA, 2021).

Os laticínios são alimentos hipoglicemiantes, estes são ricos em cálcio, vitamina D e Magnésio, a versão desses alimentos com menor teor de gordura se torna, ainda, uma melhor opção diante de outros alimentos que possuem essas substâncias, visto que a versão tradicional desses

alimentos possui quantidade elevada de colesterol. Estudos demonstraram que o consumo desses alimentos ocasionou a redução no risco de DM2, em 10%, em média, independente do sexo. Esses componentes, vitaminas e minerais, possuem mecanismos de ação que aumentam a síntese e secreção de insulina, diminuem a apoptose e aumenta à captação de glicose, gerando assim o controle da glicemia e DM2 (BERTONHI, et al., 2018; COSTA, et al., 2016).

As farinhas de vegetais podem ser utilizadas como alternativa para substituir totalmente ou parcialmente a farinha de trigo em elaborações de bolos. Algumas farinhas já existentes no mercado como a de berinjela e de coco, apresentam benefícios quanto à redução da glicose sanguínea, porém, as mais utilizadas são a farinha de maracujá e farinha de banana verde (WASZAK, et al., 2011).

A farinha da casca do maracujá e casca de banana verde são alimentos hipoglicemiantes e chamados alimentos funcionais da classe prébióticos. A farinha de origem desses alimentos é rica em pectina, importante fibra a ser consumida diariamente, pois interfere na absorção de carboidratos, a pectina ainda possui outros mecanismos importantes no organismo que favorecem a redução da captação de glicose e estimula a secreção de insulina. Através do consumo alimentar se observou que as fibras solúveis altamente fermentáveis produzem grandes quantidades de ácidos graxos de cadeia curta, e estes são potentes estimuladores da secreção de GLP-1 que é considerado um potente agente antidiabetogênico, isso porque o GLP-1 estimula a secreção de insulina, inibe a secreção de glucagon, além de retardar o esvaziamento gástrico. Essas reações acarretam na redução da glicemia, obtendo melhor controle glicêmico nos pacientes diabéticos (VIANA, et al., 2017; WASZAK, et al., 2011).

Recomenda-se que o plano alimentar tenha um fracionamento de cinco a seis refeições ao dia, sendo três principais: desjejum, almoço e jantar e duas a três refeições intermediárias: colação, lanche da tarde,

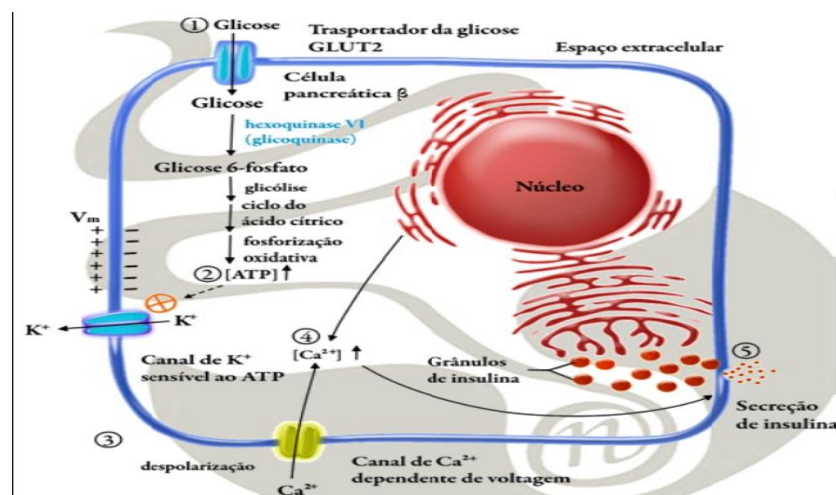
ceia. O plano alimentar deve ser seguido corretamente para assegurar a oferta de nutrientes adequados (BERTONHI, et al., 2018; SBD, 2019).

2.4.2 Tratamentos Farmacológicos

Os antidiabéticos são fármacos que têm por finalidade diminuir a glicemia plasmática e mantê-la em níveis normais. Esta terapia é indicada para pessoas com DM2 a fim de manter o controle adequado da glicemia. O tratamento medicamentoso deve ser concomitante com dieta e a atividade física, que são fatores que contribuem significativamente para o controle da doença (BERTONHI, et al., 2018; SBD, 2019).

Existem atualmente numerosas classes de medicamentos para controlar a hiperglicemia: biguanidas, tiazolidinonas, inibidores da α -glicosidase, análogos de GLP-1, inibidores de DPP-4, inibidores do cotransporte de sódio e glicose intestinais, e ainda, a insulina, que permitem ajustes na terapia, normoglicemia e sucesso no tratamento do DM2, com risco reduzido de complicações. Os fármacos podem ser utilizados isoladamente ou em associações, de acordo com a condição clínica de cada paciente. Não sendo suficiente a administração de uma substância para o controle glicêmico, o tratamento pode ser feito com a associação de outros antidiabéticos (SBD, 2019; SOUZA, et al., 2021).

Figura 4 - Mecanismo de liberação da insulina



Fonte: NUMEB (2023)

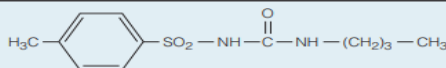
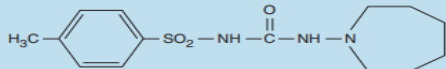
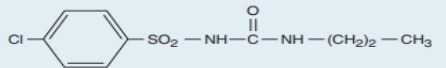
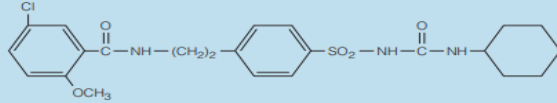
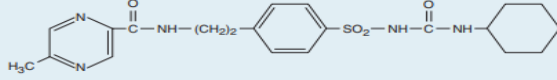
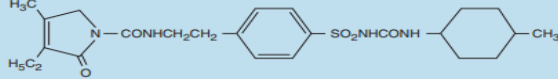
A figura 4 apresenta uma célula β da ilhota de Langerhans. 1Com o aumento da glicemia sanguínea, a glicose entra nesta célula através de um transportador de glicose (GLUT-2). No interior da célula, a glicose é oxidada através do processo da respiração celular², gerando grandes quantidades de adenosina trifosfato (ATP). Este ATP gerado acarretará no bloqueio dos canais de potássio (K^+) ATP dependentes, resultando na despolarização da célula³. Conseqüentemente, ocorrerá uma abertura dos canais de cálcio (Ca^{2+}) dependentes de voltagem, acarretando em aumento da concentração de (Ca^{2+}) intracelular⁴. Este aumento acarretará na fusão dos grânulos de secreção contendo a Insulina com a membrana celular e a posterior liberação deste hormônio na corrente sanguínea⁵ (NUMEB, 2023).

2.4.2.1 Sulfonilureias

As sulfoniluréias são fármacos secretagogos de ação prolongada, que atuam durante todo o dia, agem inibindo canais de potássio sensíveis ao ATP, despolarizando as células β pancreática e induzindo o influxo de íons cálcio e, conseqüentemente, a liberação de insulina a partir dos grânulos de secreção. Esta classe de fármacos sendo considerada de baixo custo, segura, e eficaz na redução da glicemia e das complicações cardiovasculares e microvasculares associadas à doença, embora seu uso esteja relacionado ao surgimento de efeitos adversos, como a hipoglicemia e o ganho de peso, limitando seu emprego em pacientes diabéticos obesos. É contraindicado na gravidez, lactação e insuficiência renal ou hepática (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; SBD, 2019).

Os representantes dessa classe são: Clorpropamida 125mg a 500mg, Glibenclamida 2,5mg a 20mg, Glipizida 2,5mg a 20mg, Gliclazida 40mg a 320mg, Gliclazida MR 30mg a 120mg, Glimepirida 1mg a 8mg, promovem queda de 1,5 a 2% na HbA1c e de 60mg/dL a 70 mg/dL na glicemia de jejum (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; SBD, 2019).

Figura 5 - Sulfonilureias

Sulfonilureias	Estrutura química	Dose diária	Duração de ação (horas)
Tolbutamida		0,5-2 g em doses fracionadas	6-12
Tolazamida		0,1-1 g em dose única ou em doses fracionadas	10-14
Clorpropamida		0,1-0,5 g em dose única	Até 60
Glibenclamida (gliburida ¹)		1,25-20 mg	10-24
Glipizida (glidiazinamida)		5-30 mg (20 mg em preparação de liberação prolongada)	10-24 ²
Glimepirida		1-4 mg	12-24

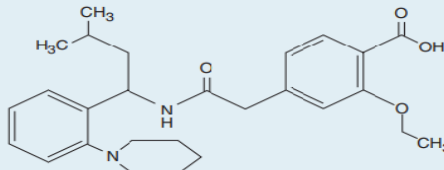
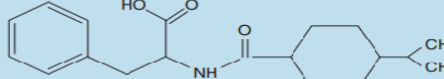
Fonte: (KATZUNG, et al., 2017).

2.4.2.2 Metiglinidas

As meglitinidas, são fármacos secretagogos de ação rápida, é utilizado nos picos hiperglicêmicos pós-prandiais, estimulando a liberação de insulina a partir dos grânulos pancreáticos através da inibição de canais de potássio sensíveis ao ATP, e do consequente influxo de íons cálcio na célula. Essa classe possui curto tempo de meia vida e efeito de curta duração. Possuem como vantagem redução do espessamento médio intimal carotídeo, redução da variabilidade da glicose pós-prandial e flexibilidade de dose, porém, os eventos adversos mais comuns são ganhos de peso e maior frequência de hipoglicemia, é contra indicado na gravidez, lactação, insuficiência renal e hepática grave (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; SBD, 2019).

Os representantes de classe são: Repaglinida 0,5mg a 16mg Nateglinida 120mg a 360mg com redução de 1% da HbA1c com a nateglinida e de 1,5 a 2% com a repaglinida. e redução de 20mg a 30mg na glicemia de jejum (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; SBD, 2019).

Figura 6 - Outros secretagogos da insulina

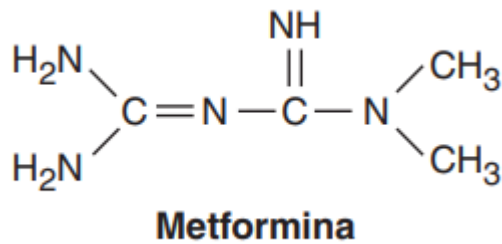
Fármaco	Estrutura química	Dose oral	t _{1/2}	Duração de ação (horas)
Repaglinida		0,25-4 mg antes das refeições	1 hora	4-7
Nateglinida		60-120 mg antes das refeições	1 hora	4

Fonte: (KATZUNG, et al., 2017).

2.4.2.3 Biguamidas

É o fármaco de primeira escolha para uso contínuo por via oral em pacientes com diabetes tipo 2, quando o paciente não apresenta contraindicação. A biguanida é capaz de reduzir a liberação hepática de glicose e aumentar sua captação nos tecidos periféricos, reduzindo a glicemia. A metformina é a única biguanida atualmente empregada como fármaco antidiabético devido seu uso ser o mais seguro entre as que já estiveram presente no mercado, mas foram extintas devidos aos seus efeitos adversos. É importante ressaltar que o efeito hipoglicemiante é dependente da presença de insulina circulante, sendo menos eficiente ou até mesmo ineficaz em pacientes com dano significativo das células β pancreáticas (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; SBD, 2019).

Pode promover intolerância gastrointestinal e é contraindicada na gravidez, lactação, insuficiência renal, cardíaca, hepática, pulmonar e risco aumentado de acidose láctica, na insuficiência renal moderada deve-se ter a sua dose reduzida em 50%. A apresentação de liberação prolongada causa menor incidência de efeitos gastrointestinais. O uso de metformina em longo prazo pode associar-se à deficiência de vitamina B12. Dessa forma, recomenda-se a dosagem periódica dos níveis de vitamina B12 nos pacientes tratados com essa medicação, principalmente aqueles com anemia ou neuropatia periférica (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; SBD, 2019).

Figura 7 - Metformina

Fonte: (KATZUNG, et al., 2017)

A metformina pode ser encontrada em duas apresentações, Metformina 1.000mg a 2.550mg e Metformina XR 1.000mg a 2.550mg, em média, a metformina reduz a HbA1c em 1,5 a 2% e em 60mg/dL a 70 mg/dL a glicemia de jejum (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; SBD, 2019).

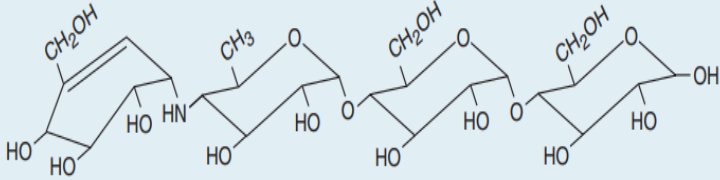
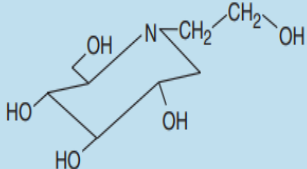
2.4.2.4 Inibidores da α -glicosidase

Os inibidores das enzimas α -glicosidases exercem seus efeitos antidiabéticos através desaceleração e da redução da taxa de absorção de glicose mediada pela inibição da degradação de carboidratos complexos no trato gastrointestinal agindo, portanto, em uma fase mais precoce, ainda no tubo digestivo, com maior efeito na glicemia pós-prandial e, posteriormente, também na glicemia de jejum, As enzimas denominadas glicosidases realizam uma clivagem hidrolítica de ligações α ou β -glicosídicas, as quais unem dois açúcares simples através de um átomo de oxigênio, resultando na liberação das unidades monossacarídicas de carboidratos a partir dos oligossacarídeos e dos polissacarídeos provenientes da dieta. Mais especificamente, as α -glicosidases abrangem as enzimas maltase, isomaltase, glicamilase e sucrase. O efeito terapêutico destes fármacos é totalmente independente da secreção de insulina pelo pâncreas, o que representa uma vantagem para pacientes com diabetes mellitus tipo II em estágio avançado, os quais exibem uma redução na capacidade de produção de insulina e também na prevenção

de DM2, redução do espessamento médio intimal carotídeo, melhora do perfil lipídico, redução da variabilidade da glicose pós-prandial, rara hipoglicemia e diminuição de eventos cardiovasculares. Têm seu emprego restrito pela indução de efeitos adversos severos resultantes do acúmulo e fermentação de carboidratos no TGI, incluindo elevada incidência de diarreias, flatulência e cólicas intestinais, culminando em uma adesão limitada ao tratamento (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; SBD, 2019).

O representante desta classe é o Acarbose 50mg a 300mg, reduz de 0,5 a 1% da HbA1c e de 20mg/dL a 30mg/dL a glicemia de jejum (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; SBD, 2019).

Figura 8 - Inibidores da α -glicosidase

Inibidor da α -glicosidase	Estrutura química	Dose oral
Acarbose		25-100 mg antes das refeições
Miglitol		25-100 mg antes das refeições

Fonte: (KATZUNG, et al., 2017).

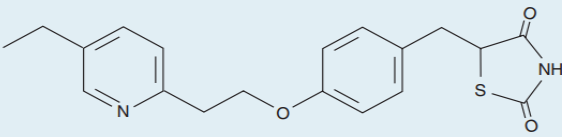
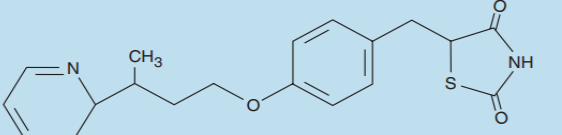
2.4.2.5 Glitazonas / Tiazolidinodionas

As glitazonas são sensibilizadores de insulina e atuam predominantemente na resistência insulínica periférica em músculo, adipócito e hepatócito. Como melhoram o desempenho da insulina endógena, sem necessariamente aumentar sua secreção, as glitazonas teriam o potencial de preservar a célula beta e de postergar a deterioração pancreática. O mecanismo de ação das tiazolidinodionas baseia-se na interação e ativação de receptores ativados por

proliferadores de peroxissoma (PPARs), fatores de transcrição pertencentes à família de receptores nucleares, os quais estão claramente envolvidos no metabolismo de carboidratos e lipídeos, adipogênese e no processo inflamatório. Três proteínas pertencentes à família dos PPARs são descritas na literatura, PPAR α , PPAR β e PPAR γ , as quais regulam a expressão genica através da interação com elementos responsivos específicos localizados na região promotora. Mais especificamente, a ativação do subtipo PPAR γ resulta em aumento significativo na sensibilidade à insulina, caracterizando um alvo terapêutico útil no controle do DM2. Os possíveis eventos adversos são retenção hídrica, ganho de peso, aumento do risco de insuficiência cardíaca e de fraturas. É contraindicado em insuficiência cardíaca classes III e IV, insuficiência hepática e gravidez (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; SBD, 2019).

A Pioglitazona 15mg a 45mg é a representante desta classe, tem potencial redutor de 0,5 a 1,4% na HbA1c e 35mg/dL a 65mg/dL na glicemia de jejum (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; SBD, 2019).

Figura 9 - Tiazolidinedionas

Tiazolidinediona	Estrutura química	Dose oral
Pioglitazona		15-45 mg mg uma vez ao dia
Rosiglitazona		2-8 mg uma vez ao dia

Fonte: (KATZUNG, et al., 2017)

2.4.2.6 Gliptinas (inibidores da DPP-4)

Os inibidores da DPP-4, conhecidos como gliptinas, constituem uma nova classe de antidiabéticos orais, cujo principal mecanismo de ação é, essencialmente, a estabilização do GLP-1 endógeno pela inibição da enzima que o degrada, a DPP-4. O glucagon, hormônio produzido pela célula alfa pancreática, tem como função manter a glicemia no período de

jejum, devendo ter seus níveis reduzidos no pós-prandial, os pacientes com DM2 apresentam diminuição dos níveis de GLP-1 no estado pós-prandial, contribuindo para a redução do estímulo fisiológico da secreção de insulina e impedindo a supressão do glucagon. Como o GLP-1 é inativado pela enzima DPP-4, sua meia-vida média é extremamente curta, porém, com o uso de inibidores dessa enzima os níveis de GLP-1 ativo aumentam em duas a três vezes. Podem ser utilizados em pacientes com insuficiência renal grave com o ajuste da dose, tem como vantagem a segurança e tolerabilidade, o efeito neutro no peso corporal e rara hipoglicemia, porém, já foram observados após o seu uso, angioedema, urticária, pancreatite aguda e aumento das internações por insuficiência cardíaca, é contraindicado para pessoas com hipersensibilidade aos componentes do medicamento (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; SBD, 2019).

Os representantes dessa classe são: Sitagliptina 50mg ou 100mg, Vildagliptina 50mg, Saxagliptina 2,5mg ou 5mg, Linagliptina 5mg, Alogliptina 6,25mg, 12,5mg ou 25mg. A utilização das gliptinas em monoterapia pode promover redução da HbA1c em 0,6 a 0,8% e em média 20mg/dL a glicemia de jejum (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; SBD, 2019).

2.4.2.7 Mimético e análogo do GLP-1

O mecanismo de ação atua aumentando do nível de GLP-1, com aumento da síntese e da secreção de insulina, além da redução de glucagon, promove retardo do esvaziamento gástrico e saciedade. São indicadas como terapia adjunta para melhorar o controle da glicose em pacientes com DM2 que estejam em tratamento com metformina, sulfonilureia, pioglitazona, inibidores do SGLT2 ou em combinação com esses medicamentos. Tem como vantagens em seu uso, a redução do peso, redução da pressão arterial sistólica, rara hipoglicemia, redução da variabilidade da glicose pós-prandial, redução de eventos cardiovasculares

e mortalidade em pacientes com DCV, porém, como desvantagem a possibilidade de eventos de hipoglicemia, principalmente quando associado à secretagogos, náusea, vômitos e diarreia, pode ocorrer aumento da frequência cardíaca, possibilidade de pancreatite aguda e suas apresentações são de forma injetável, é contraindicado em pessoas com hipersensibilidade aos componentes do medicamento (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; SBD, 2019).

Os agentes incretínicos são a Exenatida 5mcg a 10mcg, Liraglutida 0,6mg, 1,2mg e 1,8mg, Lixisenatida 10mcg a 20mcg, Dulaglutida 0,75mg e 1,5mg e Semaglutida 0,25mg, 0,5mg e 1 mg, a primeira, um mimético do GLP-1 as quatro últimas, análogos do GLP-1. Podem reduzir a HbA1c de 0,8 a 1,2% e até 1,8% com Semaglutida e 30mg/dL a glicemia de jejum. Como há rápida melhora da HbA1c com essa medicação, deve-se ter cuidado maior na titulação da dosagem no paciente com retinopatia grave. Todos eles promovem intolerância gastrointestinal, no início do tratamento deve-se utilizar a menor dosagem, fazendo aumentos progressivos de acordo com a tolerância (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; SBD, 2019).

2.4.2.8 Inibidores do SGLT2

Os inibidores de SGLT2 impedem a reabsorção de glicose pela inibição das proteínas SGLT2 nos túbulos proximais dos rins, representando uma nova opção terapêutica oral para o DM2. Têm como vantagens o baixo risco de hipoglicemia, promovem perda de peso de 2 a 3 kg, reduzem a pressão arterial sistólica de 4 a 6 mmHg, reduzem eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com DCV, podem ser combinados com todos os agentes orais e com a insulina, apresentam, ainda, ação diurética, apesar disso, têm risco aumentado para infecções genitais e de trato urinário, poliúria, depleção de volume, hipotensão e confusão mental, aumento do LDL-c, aumento transitório da creatinina e cetoacidose diabética. É contra indicado em pacientes com disfunção renal moderada a grave (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; SBD, 2019).

São representantes dessa classe Canagliflozina 100mg a 300mg, Empagliflozina 10mg a 25mg e Dapagliflozina 5mg a 10mg, promovem a redução de 0,5 a 1% na HbA1c e em média 30mg/dL na glicemia de jejum (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; SBD, 2019).

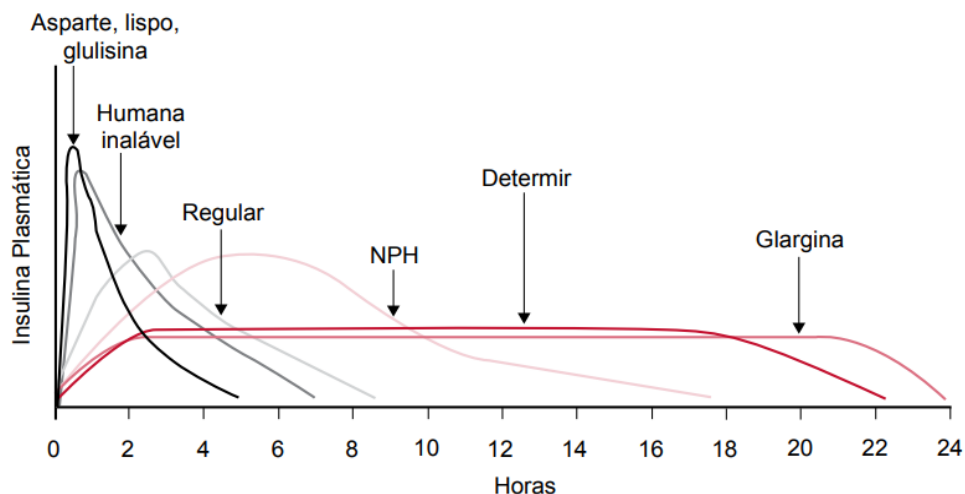
2.4.2.9 Insulinoterapia

A insulina é um hormônio com características hipoglicemiantes, qualquer deficiência na sua produção ou nas suas vias de sinalização pode aumentar os níveis de hiperglicemia (BARROS, et al., 2019; SBD, 2019).

A aplicação intramuscular de insulina exógena diária para manutenção dos níveis glicêmicos pode ser prescrita tanto para pessoas com DM1 ou com DM2 que tenham resistência insulínica ou comprometimento nas células beta e também em mulheres grávidas ou em outras situações em que não há normalização da glicemia. (BERTONHI, et al., 2018; KATZUNG, et al., 2017; SBD, 2019).

Existem vários tipos de insulina exógena que são classificadas de acordo com a sua origem, bovina, suína ou mista e seu tempo de ação, ultrarrápida, rápida, intermediária e lenta (CHACRA; PIRES, 2008).

Figura 10 - Representação aproximada das farmacocinéticas das insulinas humanas e análogas.



Fonte: CHACRA; PIRES, 2008.

A figura 10 mostra uma representação de como ficam os níveis de insulina nas diferentes formas de apresentação, além das insulinas injetáveis de forma manual, ainda, tem-se a insulina inalável, que é utilizada no período pré-prandial, com efeito rápido comparado a insulina regular (CHACRA; PIRES, 2008).

Outra forma de insulino terapia em constante crescimento, é a utilização de bombas de insulina (Sistema de Infusão Contínua de Insulina), esse tipo de terapia evita que o paciente tenha diversas aplicações diárias de insulina, trazendo mais conforto e adesão ao tratamento já que o sistema fica conectado diretamente através de um cateter, a insulina utilizada na bomba é a de ação ultra-rápida liberada em micro doses calculadas pelo sistema, como esta forma injeta automaticamente durante o dia quantidades necessárias de insulina, tem-se como benefício o fato de evitar que o organismo desenvolva resistência a insulina devido a altas doses, vários estudos atualmente estão voltados a buscar uma forma de diminuir o valor dessas bombas e torna-las acessíveis a toda população (SANTOS, et al., 2013).

Quando o uso terapêutico dos antidiabéticos orais não for mais eficiente em manter um controle glicêmico adequado, preconiza-se a introdução de insulina exógena diária, utilizando-se diferentes esquemas terapêuticos de insulina em associação com os antidiabéticos orais.

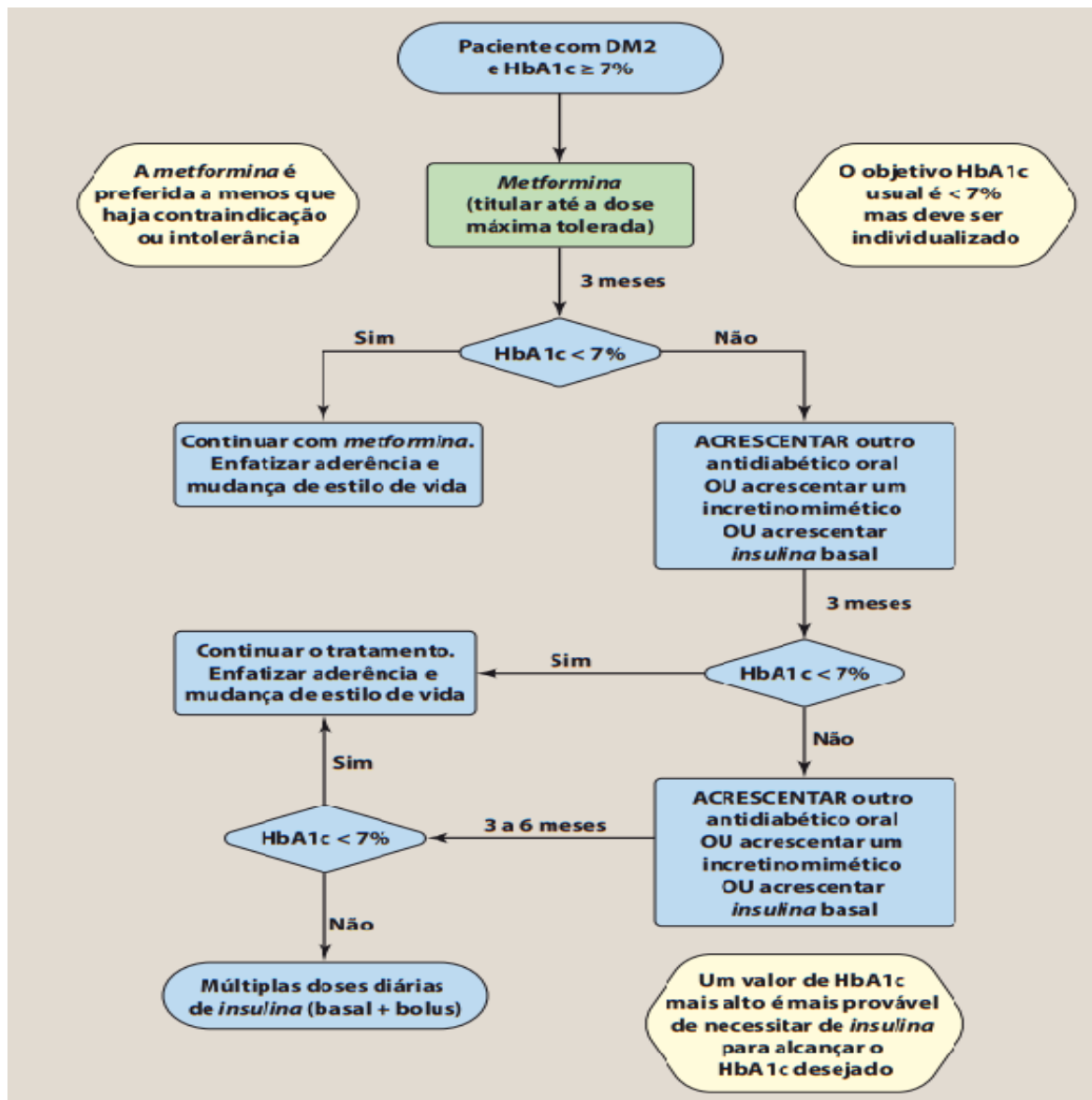
Recomenda-se iniciar a insulinização de pacientes com DM2 com uma insulina basal, deve-se realizar aumento progressivo da dose de acordo com níveis de glicemia capilar apresentados. Quando há hiperglicemia pós-prandial significativa, não controlada com associação entre insulina basal e outros medicamentos, o uso de insulina prandial passa a ser necessário (BERTONHI, et al., 2018; SBD, 2019).

A escolha do medicamento baseia-se nos seguintes aspectos: mecanismos de resistência à insulina (RI), falência progressiva da célula beta, múltiplos transtornos metabólicos e repercussões micro e macrovasculares que acompanham a história natural do DM2. Deve-se

levar em consideração: estado geral e idade do paciente, comorbidades presentes como obesidade, doença renal crônica diabética e doença cardiovascular, valores das glicemias de jejum e pós-prandial, valor da HbA1c, eficácia do medicamento, risco de hipoglicemia, possíveis interações com outros medicamentos como reações adversas e contraindicações, custo do medicamento e preferência do paciente (CONCEIÇÃO; SILVA E BARBOSA, 2017; SBD, 2019).

A figura 11 apresenta um protocolo indicado para o uso nos pacientes com DM2.

Figura 11 - Normas para o tratamento de DM2



Fonte: WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELLI, T. A. (2016, p.348)

3. CONCLUSÃO

O DM se divide em três principais tipos: DM1, DM2 e DMG que são diferenciadas pelo nível de deficiência de insulina, se total, quando não há produção, a DM1 ou parcial, a DM2 e pelo período em que se adquire como no caso da DMG. Se não controlada, a hiperglicemia a longo prazo pode gerar diversas disfunções macro e microvasculares, especialmente nos rins, membros inferiores e olhos.

Os tipos de tratamentos são classificados em não farmacológicos e farmacológicos, a terapia não farmacológica é aplicada quando o paciente se encontra no estágio de pré-DM, educando e conscientizando este paciente com medidas educativas sobre as mudanças que devem ocorrer nos hábitos alimentares e para a promoção de atividades físicas, a fim de diminuir o sedentarismo e evitar que o DM avance. Quando essas medidas não conseguem conter o diagnóstico do DM, passa-se então, a conduzir com o tratamento farmacológico, que visa regular os níveis glicêmicos em associação as medidas não farmacológicas, além de promover a normoglicemia, essas medidas de controle da hiperglicemia evitam que o paciente seja acometido por complicações decorrentes da doença.

Após o estudo, é notório que mesmo diante de tantas pesquisas relacionados ao tema, ainda exista uma alta incidência de novos casos, com uma projeção, que se concretizada no decorrer dos anos, poderá haver uma grande sobrecarga no sistema de saúde público, já existe um protocolo para o tratamento que funciona bem, porém, pode-se perceber que o maior desafio é conscientizar a população para o autocuidado em relação a alimentação e redução de sedentarismo, essa primeira medida pode reduzir o início do DM2 em até 10 anos, o que evitaria o uso de muitos medicamentos e internações, não só para reduzir a hiperglicemia mas também para evitar as diversas patologias decorrentes do mau controle glicêmico.

Dessa forma, faz-se necessário o investimento em políticas públicas que promovam na sociedade mudanças de hábitos que contenham o

avanço de número de pessoas com a doença, o Plano de Dant é uma dessas ações do Ministério da Saúde, que estabelece varias recomendações para conter o crescente impacto de doenças crônicas, e estará em vigor até 2030.

O tratamento multidisciplinar é importante para promover o controle da hiperglicemia e a assistência farmacêutica é essencial para promover a garantia do recebimento dos medicamentos, bem como as informações necessárias sobre cada uma das estratégias adotadas, seja de forma individual ou em associação. A consulta farmacêutica busca garantir o uso seguro e racional dos fármacos, possibilitando a identificação e intervenção a fim de gerar maior segurança e efetividade na farmacoterapia desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- BARBOSA, M. L. C.; CONCEIÇÃO, R. A. da; SILVA P. N. da. Fármacos para o Tratamento do Diabetes Tipo II: Uma Visita ao Passado e um Olhar para o Futuro. **Revista Virtual de Química**. v.9, n.2, p. 514-534, 2017
- BARROS, L. S. de A.; NUNES, C. da C. A influência do exercício físico na captação de glicose independente de insulina. **HU Revista**, p. 59-64, 2019
- BERTONHI, L. G.; DIAS, J. C. R. Diabetes mellitus tipo 2: aspectos clínicos, tratamento e conduta dietoterápica. **Revista Ciências Nutricionais Online**. p. 1-10, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção. **Cadernos de Atenção Básica** n. 16, Série A, Normas e Manuais Técnicos, Brasília, DF: Editora MS, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não Transmissíveis no Brasil 2021-2030**. Brasília, DF: Editora MS, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. **Guia de Atividade Física para a População Brasileira**. Brasília, DF: Editora MS, 2021.
- BRUTTI, B. *et al.* Diabete Mellitus: definição, diagnóstico, tratamento e mortalidade no Brasil, Rio Grande do Sul e Santa Maria, no período de 2010 a 2014. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**. p. 3174-3182, 2019.
- CHACRA, A. R.; PIRES, A. C. A Evolução da Insulinoterapia no Diabetes Mellito Tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. p 268-278, 2008.
- CODOGNO, J. S.; FERNANDES, R. A.; MONTEIRO, H. L. Prática de atividades físicas e custo do tratamento ambulatorial de diabéticos tipo 2 atendidos em unidade básica de saúde. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. p. 6-11, 2012.
- COSTA, A. F. *et al.* Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. 2017.
- COSTA, N. M. B.; ROSA, C. de O. B. **Alimentos Funcionais: Componentes Bioativos e Efeitos Fisiológicos**. Rio de Janeiro, RJ: Rubio, 2016.

FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA **Atlas IDF 2017: Diabetes no Brasil**, Brasil, 2017.

FONSECA, K. P.; RACHED, C. D. A. COMPLICAÇÕES DO DIABETES MELLITUS. **Revista Internacional de Gestão em Saúde**. p. 01-13, 2019.

FREITAS, D. H. F. de *et al.* Avaliação do controle glicêmico por meio da A1c, glicemiamédia estimada e glicemia de jejum em pacientes diabéticos. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. p. 70-75, 2019.

GOMES, M. de B. Diabetes: recordando uma história. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**. p. 34-36, 2015.

GRILLO, M. de F. F.; GORINI, M. I. P. C. Caracterização de pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2. **Revista Brasileira de Enfermagem**. p. 49-54, 2007.

KATZUNG, G. B.; TREVOR, J. A. **Farmacologia básica e clínica**. Porto Alegre : AMGH, 2017.

MARINHO, N. B. P. *et al.* Risco para diabetes mellitus tipo 2 e fatores associados. **Acta Paulista de Enfermagem**. p. 569-574, 2013.

MARUICHI, M. D.; AMADEI G,; ABEL, M. N. C. Diabetes mellitus gestacional. **Arquivos Medicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciencias Medicas da Santa Casa de São Paulo**. p. 124-128, 2012.

MOREIRA, A. P. B. *et al.* Evolução e interpretação das recomendações nutricionais para os macronutrientes. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 27, n. 1, p. 51-9, 2012.

NASCIMENTO, O. J. M. do; PUPE, C. C. B.; CAVALCANTI, E. B. U. Neuropatia diabética. **Revista Dor**. p. 46-51, 2016.

NETO, J. C. G. L. **ANÁLISE DA EFICÁCIA DA CANELA (Cinnamomum verum) NA REDUÇÃO DOS NÍVEIS GLICÊMICOS DE PESSOAS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: ENSAIO CLÍNICO ALEATORIZADO**. 2020.

NUMEB. Universidade Federal do Rio Grande – FURG, Núcleo de Produção de Material Educacional – NUMEB. **Insulina e Glucagon como modelos de estrutura proteica**. 2023. Disponível em: <https://numeb.furg.br/sites-parceiros/2-uncategorised/41-diabetes-insulina> Acesso em: 11 de janeiro de 2023

OLIVEIRA, C. H. de P. *et al.* Neuropatia periférica e sinais clínicos de síndrome coronariana aguda em pacientes com diabetes mellitus. **Cogitare enfermagem**. p. 01-09, 2017.

PIEPER, C. Diabetes: uma epidemia que pode ser controlada. **Revista Em Diabetes**, p. 32, 2019.

RODWELL, V. W. *et al.* **Bioquímica ilustrada de Harper**. 30. ed., Porto Alegre : AMGH, 2017

SANTOS, E. C. B. *et al.* Bomba de infusão contínua em pacientes com diabetes mellitus: revisão integrativa. **Revista de Enfermagem UFPE online**, v.7, n.5, p. 1570-1576, 2013.

SBD, **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020**. São Paulo : Clannad, 2019.

SILVA, A. K. M. A. da. **CONSUMO DOS ALIMENTOS FUNCIONAIS PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DA DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO DE LITERATURA**, 2021.

SOUZA, A. K. de A.; ARAÚJO, I. C. R. de.; OLIVEIRA, F. de S. Fármacos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2: interferência no peso corporal e mecanismos envolvidos. **Revista de Ciências Médicas**, 2021.

STREB, A. R. *et al.* Associação entre a prática de atividade física em diferentes domínios e o uso de insulina em adultos e idosos com diabetes no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, p. 4615-4622, 2020.

COSTA, T. F. **Um modelo de referência para sistemas de bomba de infusão de insulina**. 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufersa.edu.br/handle/prefix/5981> Acesso em 17 de Janeiro de 2023.

VIANA, L. V. M. *et al.* BENEFÍCIOS DA BIOMASSA DE BANANA VERDE À SAÚDE HUMANA. **Revista Univap**, 2017.

VILLAS BOAS, L. C. G. *et al.* Adesão à dieta e ao exercício físico das pessoas com diabetes mellitus. **Texto Contexto Enfermagem**, 2011.

WASZAK, M. N.; FERREIRA, C. C. D. Efeito hipoglicemiante das farinhas de banana verde e de maracujá no controle da glicemia em diabéticos. **Cadernos UniFOA**, 2011.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELLI, T. A. **Farmacologia ilustrada**. 6. ed., Porto Alegre : Artmed, 2016