



**INSTITUTO
FEDERAL**
Rio de Janeiro

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

Campus Realengo

CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

LORRAINE GOULART LIRA

**DIABETES *MELLITUS* TIPO 2: RISCO DE
DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS
CARDIOVASCULARES E PRINCIPAIS INTERAÇÕES
MEDICAMENTOSAS ASSOCIADAS**

Rio de Janeiro

2022

IFRJ – CAMPUS REALENGO

LORRAINE GOULART LIRA

**DIABETES *MELLITUS* TIPO 2: RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS
CARDIOVASCULARES E PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
ASSOCIADAS.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Instituto Federal do Rio de Janeiro, como requisito
parcial para a obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia

Orientadora: Prof. Dra. Janaína Dória Líbano
Soares

Orientadora: Prof. Dra. Carla Fagundes Felix

RIO DE JANEIRO

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação
Bibliotecária: Karina Barbosa dos Santos – CRB7 6212

L768d Lira, Lorraine Goulart
Diabetes mellitus tipo 2 : risco de desenvolvimento de
doenças cardiovasculares e principais interações
medicamentosas associadas / Lorraine Goulart Lira – Rio de
Janeiro, 2022.
53 f. : il.

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

1. Diabete mellitus tipo 2. 2. Doenças cardiovasculares. 3.
Interação medicamentosa. I. , Janaína Dória Líbano Soares ,
orient. II. , Carla Fagundes Felix, **coorient.** III. Instituto Federal
de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro. IV. Título.

CDU: 615

LORRAINE GOULART LIRA

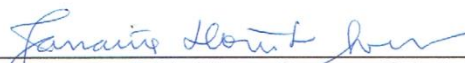
**DIABETES MELLITUS TIPO 2: RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS
CARDIOVASCULARES E PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
ASSOCIADAS.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal do Rio de Janeiro como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em: 17 / 01 / 2023

Conceito: 10,0 (DEZ).

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dsc. Janaína Dória Líbano Soares - (Orientadora)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



Prof. Dsc. Carla Fagundes Felix - (Orientadora)
Instituto Federal do Rio de Janeiro (IFRJ)



Jônatas Da Cruz Marreiros
(Membro externo - Especialista em Farmácia Hospitalar. Farmacêutico Hospitalar do Hospital Intermédica Jpa. Farmacêutico Clínico do Hospital São Vicente de Paulo)



Prof. Drª. Elisa Suzana Carneiro Pôças
(Membro Interno - IFRJ / Campus Realengo)

Rio de Janeiro
2022

*Dedico a Deus que com sua infinita sabedoria
foi um verdadeiro guia nessa minha jornada.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por guiar toda a minha trajetória na graduação, é por Ele que estou aqui hoje defendendo o meu TCC, pois somente Ele sabe como esse caminho foi desafiador.

Aos meus pais (Tania e Claudio) por sempre me incentivarem e a me ensinarem que é através dos estudos que crescemos como pessoa e temos a oportunidade de mudar de vida. Uma frase que meu pai me disse e marcou muito foi: “Não vou te dar bens materiais para você ter uma vida confortável, mas vou te proporcionar o melhor estudo que eu puder para que consiga conquistar muito mais do que eu conquistei”. A minha mãe que é a minha base e o meu amparo emocional, era a quem eu recorria chorando quando as coisas na graduação estavam pesadas e ela me acalentava e dizia o quanto eu era capaz de passar por mais aquele desafio, por isso sei que eles estão tão felizes quanto eu com essa conquista.

Ao meu noivo Felipe Sales que durante a graduação aguentou meus estresses e finais de semana estudando, que acreditou e me incentivou durante todo esse período.

As amizades feitas no IFRJ, toda a turma 2017.1 foi muito especial e importante nesse processo, mas em especial quero agradecer o meu grupinho: Laura Lessa, Monique Martins, Pâmela Chalfun e Pamela Barros por rirem e chorarem junto comigo nessa jornada. Agradeço a todos os funcionários e professores do IFRJ campus realengo por todo conhecimento e direcionamento, mas em especial quero agradecer ao Professor Rodolfo Fiorot que logo no primeiro período através da sua didática me fez ver que era possível compreender química e por isso permaneci na graduação.

Ao Dr. Rômulo Bezerra que abriu as portas para que eu pudesse conhecer a pesquisa na Fiocruz e ver como o farmacêutico pode atuar na pesquisa e desenvolvimento. Agradeço a todos os meus preceptores de estágio e profissionais que me acolheram e me proporcionaram adquirir conhecimento na prática, mas em especial ao Marcus Coelho da Clínica da Família Dr Dalmir de Abreu Salgado, onde fui acadêmica bolsista pela prefeitura do Rio de Janeiro, nesse lugar eu pude ver o propósito de Deus ao colocar a Farmácia na minha vida e foi minha inspiração para a escolha do meu tema de TCC.

Agradeço às minhas orientadoras Janaína Dória e Carla Félix por aceitarem conduzir o meu trabalho de pesquisa, pela disponibilidade, mesmo em meio a tantas

obrigações, pelo incentivo que foram fundamentais para realizar e prosseguir este estudo nesse último processo da graduação que é tão marcante e desafiador.

Espero através do meu conhecimento e prática profissional ajudar o próximo e mostrar para sociedade como o Farmacêutico tem um papel importante na saúde individual, mas também na saúde coletiva.

“São Cosme e Damião, que por amor a Deus e ao próximo vos dedicastes à cura do corpo e da alma de vossos semelhantes, abençoai os médicos e farmacêuticos, médica o meu corpo na doença...”

Oração a Cosme e Damião

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAS – Ácido Acetilsalicílico;

ADA - American Diabetes Association;

AHA - American Heart Association;

AVC - Acidente Vascular Cerebral;

BRA - Bloqueadores do Receptor de Angiotensina;

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde;

DAOP - Doença Arterial Obstrutiva Periférica;

DCNT - Doenças Crônicas Não Transmissíveis;

DCV - Doenças Cardiovasculares;

DM - Diabetes Mellitus;

DM1 - Diabetes Mellitus tipo 1;

DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2;

DMG - Diabetes Mellitus Gestacional;

DRD - Doença Renal do Diabetes;

EASD - European Association for the Study of Diabetes;

ESC - European Society of Cardiology;

ESH - European Society of Hypertension;

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica;

HbA1c - Hemoglobina Glicada;

IAM - Infarto Agudo do Miocárdio;

IC - Insuficiência Cardíaca;

IC₁ - Intervalo de Confiança;

IDF - International Diabetes Federation;

iECA - Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina;

IM - Interação Medicamentosa;

MS - Ministério da Saúde;

PA - Pressão Arterial;

PCDT - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas;

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RR - Risco Relativo;

SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia;

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes;

SBEM - Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia;

SGLT2 - Inibidores do co transportador sódio-glicose;

SUS - Sistema Único de Saúde;

TFGe - Taxa de Filtração Glomerular Estimada;

TOTG – Teste Oral de Tolerância à Glicose;

VIGITEL - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1. Fisiopatologia do diabetes melito tipo 2.....	21
Figura 2. Transição para alto risco baseada na idade em pacientes com diabetes..	22
Figura 3. Fatores que definem alto risco de DCV em indivíduos com DM2.	22
Figura 4. Tratamento farmacológicos da HAS e da DM2 de acordo com as diretrizes clínicas.....	43

TABELAS

Tabela 1. Critérios diagnósticos para DM recomendados pela ADA e pela SBD.....	20
Tabela 2. Definição das categorias de risco em pacientes com DM2	23
Tabela 3. Níveis pressóricos e critérios de classificações	24
Tabela 4. Descrição dos medicamentos disponíveis no SUS para tratamento de DM2.	28
Tabela 5. Relação de medicamentos disponibilizados pela RENAME em 2020 para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS)	30
Tabela 6. Comparação das diretrizes internacionais de prática clínica para a prevenção de DCV em pessoas que vivem com diabetes mellitus tipo 2.	34
Tabela 7. Alvo de pressão arterial a ser atingido em pacientes com diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica.....	41
Tabela 8. Interações medicamentosas relatadas nos estudos analisados.	46

GRÁFICOS

Gráfico 1. Percentual de adultos (≥ 18 anos) que referiram diagnóstico médico de diabetes segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal.	35
Gráfico 2. Percentual de adultos (≥ 18 anos) que referiram diagnóstico médico de diabetes das capitais dos estados brasileiros e do Distrito Federal segundo idade..	36
Gráfico 3. Percentual de adultos (≥ 18 anos) que referiram diagnóstico médico de diabetes das capitais dos estados brasileiros e do Distrito Federal segundo anos de escolaridade.....	36
Gráfico 4. Percentual de adultos com diabetes (≥ 18 anos) segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal que reportaram realizar tratamento medicamentoso para a doença.	37
Gráfico 5. Percentual de adultos com diabetes (≥ 18 anos) que referiram realizar tratamento medicamentoso para a doença nas capitais dos estados brasileiros e do Distrito Federal segundo a idade.....	37
Gráfico 6. Percentual de adultos com diabetes (≥ 18 anos) que referiram realizar tratamento medicamentoso para a doença nas capitais dos estados brasileiros e do Distrito Federal segundo anos de escolaridade.....	38

Gráfico 7. Percentual de adultos (≥ 18 anos) que referiram diagnóstico médico de hipertensão arterial segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal.
.....39

LIRA, Lorraine Goulart. **DIABETES MELLITUS TIPO 2: risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e principais interações medicamentosas associadas.** Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia). Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2022.

RESUMO

Historicamente os adultos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) têm uma maior taxa de prevalência de doenças cardiovasculares (DCV) do que adultos sem diabetes e existem fatores de riscos estabelecidos que aumentam as chances do acometimento de DCV nos pacientes com DM2 como: hipertensão arterial sistêmica, obesidade, dislipidemia, história familiar de doença coronariana prematura. O tratamento da DM2 é feito através de uma politerapia, pois ele não abrange só o controle glicêmico como também trata as condições associadas e rastreia as complicações relacionadas. Portanto, o objetivo deste trabalho foi investigar a relação do diabetes mellitus tipo 2 com o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e as principais interações medicamentosas associadas. Desta forma, foi realizada uma pesquisa bibliográfica através da base de dados “*Pubmed*”, entre o período de 2018 a 2022. Para direcionar a busca utilizou-se os seguintes descritores: *type 2 diabetes mellitus*, *comorbidities*, *combination therapy*, *drug interaction* e *hypertension*. Pôde-se averiguar, através desta pesquisa, que as complicações cardiovasculares são uma das principais causas de morte e incapacidade entre pessoas com DM e pode reduzir em até dez anos a expectativa de vida desses pacientes. Em um estudo com 4.549.481 pessoas com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a doença cardiovascular afetou cerca de 32,2% do total de pacientes e foi a causa de morte em 9,9% dos pacientes. Dada a carga clínica que as complicações cardiovasculares têm sobre os pacientes com DM, tem havido um foco maior no manejo conjunto de DM e DCV, devido a esses riscos serem multifatoriais o tratamento farmacológico previsto nas Diretrizes e Guidelines são através de hipoglicemiantes, anti-hipertensivos, hipolipemiantes e antiplaquetários. Estudos apontam que a prevalência de hipertensão em pacientes diabéticos é o dobro em comparação a não diabéticos e em uma meta análise com intervalo de confiança de 95% observou-se que para cada 10 mmHg de redução da pressão arterial sistêmica existe uma redução considerável para diversas consequências entre eles: eventos cardiovasculares (0,89), doença coronariana (0,88) e acidente vascular cerebral (0,73). Logo, o tratamento de paciente com DM e risco de desenvolver DCV é feito através de uma politerapia que aumenta o risco de ocorrência de interações medicamentosas, que é um importante problema relacionado a medicamentos. Pesquisas apontam interações medicamentosas graves entre a metformina e ácido acetilsalicílico (AAS), metformina e hidroclorotiazida, sinvastatina e anlodipino, entre outras que resultam no aumento ou diminuição dos efeitos clínicos esperados, o que para esses pacientes pode ser extremamente prejudicial e levar ao agravamento de sua condição clínica e até mesmo ao abandono do tratamento. Diante disso, ainda são necessários estudos que foquem no tratamento conjunto dessas condições clínicas no paciente com DM e direcione o profissional da saúde em relação às interações medicamentosas possíveis na terapia farmacológica.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 2. Doenças cardiovasculares. Interação medicamentosa.

LIRA, Lorraine Goulart. **TYPE 2 DIABETES MELLITUS: risk of developing cardiovascular diseases and main associated drug interactions.** Completion of course work (Bachelor of Pharmacy). Federal Institute of Education, Science and Technology of Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2022.

ABSTRACT

Historically, adults with type 2 diabetes mellitus (DM2) have a higher prevalence rate of cardiovascular disease (CVD) than adults without diabetes, and there are established risk factors that increase the chances of CVD in patients with DM2, such as hypertension, obesity, dyslipidemia, and a family history of premature coronary heart disease. The treatment of DM2 is done through polytherapy, because it not only covers glycemic control but also treats associated conditions and tracks related complications. Therefore, the aim of this paper was to investigate the relationship of type 2 diabetes mellitus with the risk of developing cardiovascular disease and the main associated drug interactions. Thus, a literature search was conducted through the Pubmed database from 2018 to 2022. To direct the search, the following descriptors were used: type 2 diabetes mellitus, comorbidities, combination therapy, drug interaction and hypertension. This research showed that cardiovascular complications are one of the main causes of death and disability among people with DM and can reduce the life expectancy of these patients by up to ten years. In a study of 4,549,481 people diagnosed with type 2 diabetes mellitus (DM2) cardiovascular disease affected about 32.2% of all patients and was the cause of death in 9.9% of patients. Given the clinical burden that cardiovascular complications have on patients with DM, there has been an increased focus on the joint management of DM and CVD, due to these risks being multifactorial the pharmacological treatment provided in the Guidelines and Guidelines are through hypoglycemic agents, antihypertensives, hypolipemic agents and antiplatelet agents. Studies show that the prevalence of hypertension in diabetic patients is twice as high as in non-diabetic patients, and in a meta-analysis with a 95% confidence interval it was observed that for every 10 mmHg reduction in systemic blood pressure there is a considerable reduction for several consequences, among them: cardiovascular events (0,89), coronary heart disease (0,88), and stroke (0,73). Therefore, the treatment of patients with DM and risk of developing CVD is done through a polytherapy that increases the risk of drug interactions, which is an important drug-related problem. Researches point out serious drug interactions between metformin and acetylsalicylic acid (ASA), metformin and hydrochlorothiazide, simvastatin and anlodipine, among others that result in an increase or decrease in the expected clinical effects, which for these patients can be extremely harmful and lead to the worsening of their clinical condition and even treatment abandonment. Given this, studies are still needed that focus on the joint treatment of these clinical conditions in patients with DM and direct the health professional regarding possible drug interactions in pharmacological therapy.

Keywords: Diabetes mellitus type 2. Cardiovascular diseases. Drug-drug interaction.

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	15
1.1. OBJETIVO	17
1.1.1. OBJETIVO GERAL	17
1.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
1.2. METODOLOGIA	17
2. DESENVOLVIMENTO	19
2.1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	19
2.1.1. DIABETE <i>MELLITUS</i>	19
2.1.2. RISCO CARDIOVASCULAR NO DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	21
2.1.2.1. HAS E DM2 (HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS)	24
2.1.3. TRATAMENTOS PRECONIZADOS.....	25
2.1.4. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	33
2. 2. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	34
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
4.REFERÊNCIAS	51

1.INTRODUÇÃO

Os estudos epidemiológicos das últimas décadas vêm mostrando uma mudança no perfil das doenças no mundo, onde as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) vêm tendo maior incidência quando comparadas com as doenças transmissíveis. No Brasil, essa mudança está diretamente ligada ao aumento dos índices de envelhecimento populacional e da transição demográfica acelerada (LUZ; MARQUES; JESUS, 2018).

Com o aumento das DCNT, o grupo de doenças que fazem parte dessa classificação ganhou maior relevância em todo o mundo e foi observado que essas doenças atingem, principalmente, as populações mais vulneráveis como as de renda média e baixa assim como com baixa escolaridade e isso ocorre devido a maior exposição aos fatores de risco ou ao acesso restrito aos serviços de saúde e informações (BRASIL, 2021).

O Ministério da Saúde em 2019 registrou que 54,7% dos óbitos registrados no país foram causados por DCNT e 11,5% por agravos. Entre as principais DCNT estão as doenças cardiovasculares (DCV) e a diabetes *mellitus* (DM) (BRASIL, 2021).

A DM tem como principal característica o aumento da glicose no sangue, esse aumento tem como causa a deficiência na secreção ou na ação do hormônio insulina (MENDES; SANTOS, 2020). A Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) de 2022 destaca que é importante que a DM seja classificada apropriadamente para que o tratamento e rastreamento de comorbidades e complicações crônicas sejam feitas. A SBD recomenda que essa classificação, que compreende o diabetes tipo 1 (DM1), o diabetes tipo 2 (DM2) e o diabetes gestacional (DMG), seja feita a partir das causas e mecanismos patogênicos da DM (RODAKI *et al.*, 2022).

As DCV são uma das principais causas de morte e agravos entre as pessoas com diabetes, historicamente os adultos com DM têm uma maior taxa de prevalência de DCV do que adultos sem diabetes. Cerca de 32,2% das pessoas com DM2 também possuem alguma doença cardiovascular associada e por isso grandes estudos vêm associando o DM2 como um risco significativo para DCV entre elas estão: acidente vascular cerebral, angina, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e aterosclerose (EINARSON *et al.*, 2018b).

Nesse cenário, a avaliação e diagnóstico de DCV em pessoas com DM2 se tornou algo fundamental para reduzir os riscos de DCV. Para que isso ocorra é

necessário um plano de cuidados abrangente e segundo a *American Diabetes Association* (ADA) os fatores de risco cardiovascular incluem: hipertensão arterial sistêmica, obesidade e/ou sobrepeso, dislipidemia, tabagismo, história familiar de doença coronariana prematura, doença renal crônica e a presença de albuminúria e esses fatores devem ser avaliados sistematicamente, pelo menos uma vez ao ano, em todos aqueles que vivem com DM2 (MITCHELL *et al.*, 2019).

Devido aos riscos citados anteriormente é necessária uma assistência integral ao paciente com DM2, ou seja, um tratamento que abranja não só o controle glicêmico, mas também trate as condições associadas e rastreie as complicações relacionadas (GOODMAN e GILMAN, 2019).

Essa assistência integral faz com que o tratamento de pacientes com DM2 seja feito através de politerapia, ou seja, a utilização de vários medicamentos como: anti-hipertensivos, hipolipemiantes, antiagregantes plaquetários entre outros. Essa politerapia está sujeita a interações medicamentosas, logo, esse tratamento possui terapias complexas e em constante desenvolvimento no mercado (RODACKI *et al.*, 2022).

A interação medicamentosa (IM) é caracterizada como uma resposta farmacológica ou clínica influenciada pela utilização de outro medicamento, alimento, fitoterápico, bebida ou qualquer agente químico, que altera o efeito e/ou a toxicidade de um fármaco que pode acarretar efeitos sinérgicos ou antagônicos que prejudicam a farmacoterapia (ANVISA, 2009).

Devido à alta incidência de IM nos pacientes com DM a utilização de medicamento deve ser supervisionada e acompanhada por profissionais da saúde e a Atenção Farmacêutica (ou Cuidado Farmacêutico) pode auxiliar de forma a reduzir problemas relacionados a medicamentos e a morbimortalidade ligada à farmacoterapia, incluindo analisar as interações medicamentosas, propor possíveis alternativas farmacológicas e ajustes de posologia do medicamento (LUZ; MARQUES; JESUS, 2018).

1.1. OBJETIVO

1.1.1. Objetivo geral

Investigar a relação do diabetes mellitus tipo 2 com o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e as principais interações medicamentosas associadas.

1.1.2. Objetivos específicos

- Evidenciar os principais fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares no diabetes tipo 2;
- Investigar as interações medicamentosas que podem ocorrer nos pacientes com diabetes tipo 2 e risco de doença cardiovascular.

1.2. METODOLOGIA

Este trabalho de conclusão de curso tem como característica uma pesquisa bibliográfica a respeito de produções científicas que visem responder duas perguntas norteadoras: "quais os principais fatores de risco para desenvolver doenças cardiovasculares no diabetes mellitus tipo 2?" e "quais as principais interações medicamentosas encontradas no tratamento farmacológico recomendado nos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas dessas doenças, que possam vir prejudicar a eficácia do tratamento?". O levantamento foi feito através da base de dados "Pubmed". Para direcionar a busca utilizou-se os seguintes descritores: *type 2 diabetes mellitus*, *comorbidities*, *combination therapy*, *drug interaction* e *hypertension* a partir de combinação entre eles com operadores booleanos. Restringiu-se a busca aos artigos publicados nos últimos 5 anos (2018 a 2022), disponíveis na íntegra de forma gratuita e que fossem de preferência revisões bibliográficas sistemáticas. Além das revisões bibliográficas, foram utilizados os livros Goodman e Gilman e Katzung; Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas disponibilizados pelo Ministério da Saúde sobre diabetes e hipertensão ; Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e guidelines da *European Society of Cardiology*

(ESC), *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), *American Heart Association* (AHA) e *American Diabetes Association* (ADA).

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1.1. Diabete *mellitus*

A DM é uma doença descrita por um agrupamento de sinais e sintomas resultantes da deficiência da regulação do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, causados pela ausência de secreção de insulina ou ainda, pela redução da sensibilidade dos tecidos a ela (GOODMAN e GILMAN, 2012). Ou seja, a DM é um distúrbio metabólico que tem como marcador clínico a hiperglicemia persistente no sangue.

É importante classificar o DM para que o tratamento seja adequado e assim traçar as estratégias de identificação de comorbidades e complicações associadas. A diretriz da SBD recomenda que essa classificação, que compreende o diabetes tipo 1 (DM1), o diabetes tipo 2 (DM2), o diabetes gestacional (DMG), seja feita a partir das causas e mecanismos patogênicos da DM (RODACKI *et al.*, 2022). Segundo a SBD as características de DM2 e DM1 são:

O DM2 é o tipo mais comum. Está frequentemente associado à obesidade e ao envelhecimento. Tem início insidioso e é caracterizado por resistência à insulina e deficiência parcial de secreção de insulina pelas células β , pancreáticas, além de alterações na secreção de incretinas. Apresenta frequentemente características clínicas associadas à resistência à insulina, como *acantose nigricans* e hipertrigliceridemia (RODACKI *et al.*, 2022, p.1).

O DM1 é mais comum em crianças e adolescentes. Apresenta deficiência grave de insulina devido a destruição das células β , associada à autoimunidade. A apresentação clínica é abrupta, com propensão à cetose e cetoacidose, com necessidade de insulino-terapia plena desde o diagnóstico ou após curto período (RODACKI *et al.*, 2022, p.1).

De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020), em 2017, a Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF), classificou a DM como um significativo e crescente problema de saúde para todo o mundo. E estimou que cerca de 9% da população mundial entre 20 a 79 anos de idade convivem com DM, ou seja, cerca de 424,9 milhões de pessoas. Se as predisposições persistirem, esse número pode passar para 628,6 milhões em 2045 sendo que a maioria dos casos se encontra em países em desenvolvimento. O DM2

tem prevalência de 90 a 95% nos diabéticos diagnosticados e está diretamente relacionado a fatores genéticos, obesidade, idade, resistência periférica à insulina, em vez de processos autoimunes como no DM1.

O diagnóstico do DM é feito através dos exames de glicemia em jejum, glicemia duas horas após teste oral de tolerância à glicose e hemoglobina glicada (HbA1c). A HbA1c representa a média de glicose a qual a hemoglobina foi exposta e representar uma média é considerado um exame necessário para o diagnóstico da DM2. E os critérios de diagnóstico recomendado pela Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association, ADA*) e pela SBD estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Critérios diagnósticos para DM recomendados pela ADA e pela SBD.

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

TOTG: teste oral de tolerância à glicose.

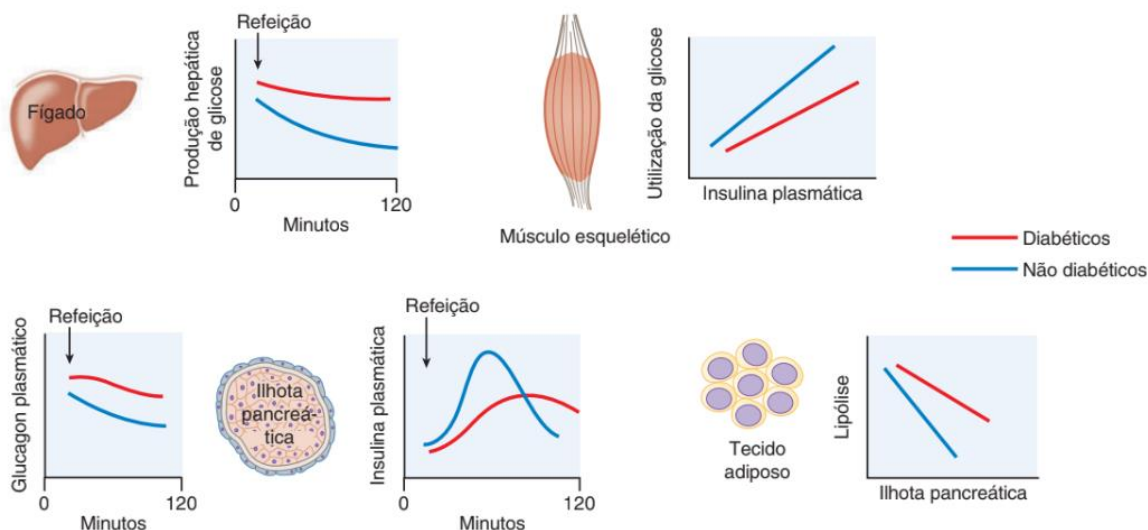
Fonte: Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020.

A elevação persistente de glicose no sangue pode acarretar complicações crônicas micro e macrovasculares que estão associadas diretamente à elevação da taxa de mortalidade. As principais complicações crônicas microvasculares são: retinopatia, nefropatia e neuropatia, já as complicações macrovasculares, também chamadas de DCV, podem atingir o coração (infarto agudo do miocárdio), o cérebro (acidente vascular cerebral) e os membros inferiores (doença vascular periférica) (GOODMAN e GILMAN, 2019; SBD, 2019). Embora complicações microvasculares sejam comuns no contexto de hiperglicemia prolongada, mais da metade de todos os pacientes com DM morreram de complicações macrovasculares (COSENTINO *et al.*, 2020).

Os fatores genéticos, obesidade, idade e sedentarismo causam resistência dos tecidos alvo (fígado, músculo esquelético e tecido adiposo) à ação da insulina conforme observado na Figura 1. Essa alteração na ação do hormônio insulina

compromete além da regulação da glicose sanguínea o metabolismo dos lipídeos, o que causa um aumento do fluxo de ácidos graxos livres e do nível de triglicérido e, por consequência, diminuí os níveis de lipoproteínas de alta densidade aumentando as chances de complicações macrovasculares (GOODMAN e GILMAN, 2019; KATZUNG; TREVOR, 2017).

Figura 1. Fisiopatologia do diabetes melito tipo 2.



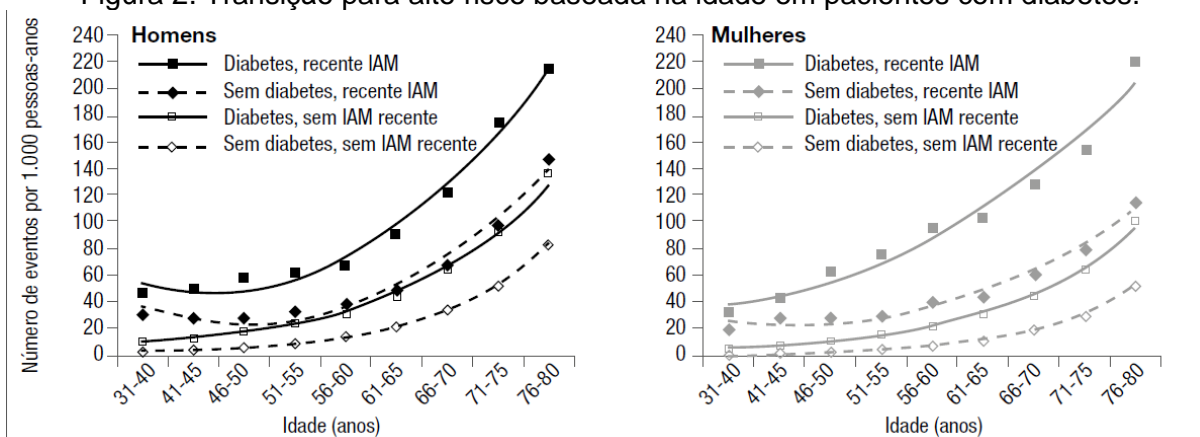
Fonte: GOODMAN e GILMAN, 2019.

2.1.2. Risco cardiovascular no Diabetes Mellitus tipo 2

As complicações cardiovasculares são uma das principais causas de morte e incapacidade entre pessoas com DM e pode reduzir em até dez anos a expectativa de vida desses pacientes (EINARSON *et al.*, 2018b).

O risco de desenvolver doença coronariana nos indivíduos com DM2 é de duas a quatro vezes maior do que indivíduos sem a doença. Além da doença coronariana o risco é aumentado para acidente vascular cerebral isquêmico (AVC), insuficiência cardíaca (IC), doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e doença microvascular. Os principais fatores que contribuem para o risco cardiovascular são: a idade, conforme observado na Figura 2, o histórico de eventos cardiovasculares pessoal e familiar, hipertensão arterial sistêmica tratada ou não tratada, hipercolesterolemia e outras categorias, conforme expresso na Figura 3 (SBD, 2019; EINARSON *et al.*, 2018b; COSENTINO *et al.*, 2020).

Figura 2. Transição para alto risco baseada na idade em pacientes com diabetes.



Fonte: Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020.

Figura 3. Fatores que definem alto risco de DCV em indivíduos com DM2.

- Idade > 49 anos para homens e >56 anos para mulheres;
- Hipertensão arterial sistêmica tratada e não tratada;
- Diabetes mellitus com duração superior a 10 anos^a;
- História familiar prematura de doença cardiovascular^b;
- Presença de síndrome metabólica (critérios da IDF)^c;
- Tabagismo atual^d;
- Taxa de filtração glomerular estimada < 60mL/min;
- Albuminúria > 30mg/g de creatina;
- Neuropatia autonômica cardiovascular;
- Retinopatia diabética.

^a Válido para indivíduos com diabetes iniciado após os 18 anos de idade.

^b Presença de doença cardiovascular em familiar de primeiro grau (apenas pai, mãe ou irmãos) antes dos 55 anos (homens) e antes dos 65 anos (mulheres).

^c Critérios da IDF (International Diabetes Federation): circunferência da cintura > 94 cm para homens e > 80 cm para mulheres, em associação a pelo menos dois dos seguintes critérios: triglicérides > 150 mg/dL, glicemia de jejum > 100 mg/dL, pressão arterial ≥ 130/85 mmHg e colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres.

^d Pelo menos 1 ano sem consumo de cigarros ou similares.

Fonte: Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020.

Diante desse cenário, estudos recomendam a avaliação do risco cardiovascular nos pacientes portadores de diabetes e o primeiro passo é definir em qual categoria de risco esse indivíduo se encontra (risco: baixo, intermediário, alto ou muito alto como exibido na Tabela 2), a partir dessa classificação as diretrizes direcionam qual tipo de prevenção deve ser feita nos pacientes com DM2 e com risco de complicações cardiovasculares (LAM et al., 2021; EINARSON *et al.*, 2018b; MITCHELL *et al.*, 2019).

Os tratamentos farmacológicos para DM como o uso de metformina também têm sofrido grande pressão das agências reguladoras para que demonstrem segurança e benefícios cardiovasculares (efeito cardioprotetor, perda de peso e prevenção de algumas comorbidades) (EINARSON *et al.*, 2018b; GEBRIE; GETNET; MANYAZEVAL, 2021).

Tabela 2. Definição das categorias de risco em pacientes com DM2

Categorias de risco	Taxa de eventos CV* ao ano	Idade	Condição
Baixo	< 1%	Homens < 38 anos Mulher < 46 anos	Sem fatores de risco, sem DAC subclínica** ou Eventos Cardiovasculares
Intermediário	1-2%	Homens 38-49 anos Mulher 46-56 anos	
Alto	2-3%		Fatores de risco ou marcadores de DAC subclínica
Muito alto	>3%	Qualquer idade	Eventos cardiovasculares ou estenose maior do que 50% (mesmo assintomática) em qualquer território vascular.

Eventos cardiovasculares: IAM, AVC, revascularização e morte por todas as causas.

** Doença aterosclerótica subclínica detectada por métodos de imagem.

Fonte: Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020.

A prevenção de DCV em pacientes diabéticos deve ser realizada de forma que o paciente seja visto como um todo, ou seja, englobando mudanças no estilo de vida, controle da pressão arterial (PA), controle de glicemia, controle lipídico e inibição plaquetária (SBD, 2019-2020; MITCHELL *et al.*, 2019; COSENTINO *et al.*, 2020).

Para que ocorra o aumento do tratamento adequado de pacientes com DM2 e DCV ainda é necessário que as taxas de prevalência entre essas doenças sejam atualizadas, pois só assim tomadas de decisões a nível clínico e políticas de saúde poderão ser melhor formuladas (EINARSON *et al.*, 2018b).

Diretrizes internacionais da *American Diabetes Association* (ADA) e *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), assim como as diretrizes conjuntas da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) de 2017 recomendam que em todos os pacientes adultos com DM2 seja feita uma estratificação de risco em

quatro categorias: risco baixo, risco intermediário, risco alto e risco muito alto (Tabela 2), fundamentada nos fatores de risco tradicionais, na presença de marcadores de aterosclerose subclínica e na história de ocorrência de eventos cardiovasculares e dependendo da categoria já é indicado a prevenção farmacológica.

2.1.2.1. HAS e DM2 (hipertensão arterial sistêmica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2)

A hipertensão arterial é uma DCNT marcada pelo aumento dos níveis pressóricos de forma sustentada e os critérios e classificações da *American Heart Association* estão na Tabela 3. A hipertensão por si só é um parâmetro que define um grupo de pacientes cuja ameaça de desenvolver DCV é elevada o bastante para exigir atenção médica. A pressão arterial elevada ocasiona uma mudança estrutural e/ou funcional em órgãos-alvo como coração, cérebro, rins e vasos. E em decorrência, a hipertensão é a principal causa de AVC, doença arterial coronariana e suas complicações associadas (IAM e morte súbita cardíaca). Relaciona-se às condições de risco metabólico para doenças dos sistemas circulatório e renal, como dislipidemia, obesidade e diabetes mellitus o que aumenta ainda mais o risco de doenças cardiovasculares, incapacidade e morte (BARROSO *et al.*, 2021; GOODMAN e GILMAN, 2019).

Tabela 3. Níveis pressóricos e critérios de classificações

Classificação PA	PAS	PAD
Normal	<120	<80
Pré-hipertensão	120-139	80-89
HAS estágio 1	140-159	90-99
HAS estágio 2	>160	>100

PA: Pressão arterial; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; HAS; Hipertensão arterial sistêmica.

Fonte: Adaptado de BARROSO *et al.*, 2021.

Os níveis de pressão arterial (PA) são, em média, mais elevados entre os indivíduos com diabetes e o aumento da PA é um fator de risco para desenvolver DCV bem estabelecido para pessoas com essa DM (EMDIN *et al.*, 2015). Segundo a SBD,

a hipertensão arterial sistêmica (HAS) afeta mais de 60% dos pacientes com DM2 e é um fator de risco bem convencionado tanto para o aumento do risco de doença coronariana como para acidente vascular cerebral (AVC) podendo aumentar o risco de morte em sete vezes. Isso ocorre devido a resistência à insulina gerar um aumento da insulina no sangue que causa maior acúmulo de sódio pelos túbulos renais, além disso essa elevação estimula o sistema nervoso simpático e facilita a resposta adrenal à angiotensina II, quanto à secreção de aldosterona. A insulina, em indivíduos normais, proporciona uma vasodilatação, mas em pacientes diabéticos essa vasodilatação é diminuída (GOODMAN e GILMAN, 2019; KATZUNG; TREVOR, 2017).

2.1.3. Tratamentos preconizados

O Brasil, segundo a *Federação Internacional de Diabetes* (IDF) ocupa o quinto lugar no ranking mundial de diabetes. Devido ao elevado número de pessoas com essa comorbidade e a sua cronicidade, o sistema público de saúde organizou os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para DM2, documento que contém orientações para profissionais de saúde, gestores e pacientes sobre o diagnóstico, tratamento e acompanhamento desta doença.

Os PCDT norteiam o acesso às práticas e tratamentos recomendados no SUS e são uma importante ferramenta para gestão e regulação da utilização de medicamentos, produtos e procedimentos. A elaboração desses documentos segue as diretrizes metodológicas do MS e envolve diversos especialistas, instituições de saúde e universidades capazes de avaliar criticamente a qualidade e os resultados dos estudos científicos disponíveis sobre cada tema. O processo de elaboração dos protocolos clínicos é coordenado pela subcomissão de PCDT da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) que submete a proposta inicial de cada PCDT para a avaliação do plenário da CONITEC e após essa avaliação o documento é disponibilizado para consulta pública para que a população participe do processo, essas contribuições serão avaliadas pelo plenário da CONITEC que irá aprovar a versão final do PCDT e posteriormente será publicado no Diário Oficial da União. Esses protocolos são atualizados a cada dois anos ou sempre que houver inclusão, alteração ou exclusão de uma tecnologia que gere a

necessidade de rever as orientações no cuidado em saúde. Após a publicação de um PCDT todos os serviços do SUS devem seguir tais recomendações.

Tanto no DM2 como na HAS a melhoria nos hábitos de vida como reorganização dos hábitos alimentares, cessação do tabagismo, redução da ingestão de bebidas alcoólicas, redução de peso, incentivo à atividade física, redução de estresse, entre outros são recomendações indicadas como primeira opção terapêutica, mas para um controle da glicemia e dos níveis pressóricos adequados, geralmente, é necessário o uso de farmacoterapia.

Diabete mellitus tipo 2

Os agentes antidiabéticos tem como finalidade a redução dos níveis de glicose e a diminuição do risco de hipoglicemia. Existem várias categorias de agentes antidiabéticos orais para o tratamento de indivíduos com diabetes tipo 2 como: as sulfoniluréias que estimulam a secreção de insulina, o que pode ajudar a reduzir os níveis de glicose; as biguanidas que atuam sobre o fígado, o músculo e o tecido adiposo para reduzir a produção de glicose e aumentar a sensibilidade à insulina; os inibidores da α -glucosidase retardam a absorção intestinal da glicose, reduzindo assim os níveis de glicose no sangue; os agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1); os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) aumentam a produção de insulina e diminuem o apetite, o que contribui para a redução da glicose; os inibidores do co-transportador de sódio-glicose (SGLT2) inibem a reabsorção de glicose no rim, reduzindo os níveis de glicose no sangue.

No DM2, o início do tratamento de forma precoce está relacionado com um melhor controle glicêmico e redução das complicações a longo prazo. O principal acompanhamento clínico dos pacientes com DM2 para verificar a hiperglicemia é a dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c) que como objetivo geral deve atingir valores menores ou igual a 7%, mas as metas podem ser menos rígidas (HbA1c 7,5% a 8,0%) de acordo com a idade, expectativa de vida e presença de complicações e/ou comorbidades (CONITEC, 2020). A metformina é geralmente prescrita como terapia de primeira linha para esses pacientes e em casos de falha ao atingir os objetivos glicêmicos é possível associá-la a outros hipoglicemiantes (CONITEC, 2020; SCHLENDER et al., 2017; PIERA-MARDEMOOTO; LAMBERT; FAILLIE, 2021; COSENTINO et al., 2020). A associação de fármacos deve levar em conta a

efetividade comparativa da adição de um novo hipoglicemiante oral, ou seja, deve mostrar uma redução de 0,5% a 1,5% da HbA1c para cada medicamento acrescentado (SBD, 2019-2020; CONITEC, 2020; RODACKI *et al.*, 2022). No SUS conforme exposto na Tabela 4, o tratamento farmacológico pode ser feito utilizando as seguintes opções: biguanidas (metformina), sulfoniluréias (glibenclamida e gliclazida), inibidores do co transportador sódio-glicose 2 (SGLT2) (dapagliflozina), insulina NPH e regular.

A metformina é indicada como primeira opção terapêutica no tratamento da DM2 devido estar associada a menor ganho de peso, menor taxa de lipídios no sangue e menor resistência insulínica, isso a torna uma opção atraente para pacientes com diabetes tipo 2, especialmente aqueles que estão em risco de ganhar peso. O mecanismo de ação desse fármaco na redução da hiperglicemia ainda é vago, mas sabe-se que o seu principal efeito consiste em ativar a enzima proteína-cinase ativada pelo AMP (AMPK) e reduzir a produção hepática de glicose, o que torna esse fármaco eficiente em reduzir a hiperglicemia em jejum, bem como reduzir a hiperglicemia pós-prandial, além de ser raro uma hipoglicemia durante a terapia com esse medicamento. O início do tratamento deve ser feito com doses baixas (500 mg ou 850 mg) em dose única, durante ou após as refeições, para prevenir os efeitos adversos gastrointestinais (náuseas, indigestão, cólicas ou distensão abdominais, diarreia ou alguma associação desses efeitos). Se não surgirem efeitos adversos após cinco ou sete dias, a dose pode ser aumentada para 500 mg ou 850 mg duas vezes ao dia, durante ou após as refeições. A dose máxima terapêutica é de 850mg nas principais refeições do dia (café da manhã, almoço e jantar), totalizando a dose máxima efetiva que é de 2,55g por dia (CONITEC, 2020; GOODMAN e GILMAN, 2019).

As sulfoniluréias geralmente são utilizadas em combinação com outros agentes antidiabéticos. No SUS os medicamentos dessa classe que estão disponíveis são a glibenclamida, liberação imediata, e a gliclazida, liberação prolongada. Esses medicamentos atuam na modulação dos canais de K_{ATP} da célula beta estimulando a liberação de insulina por meio da sua ligação a um sítio específico. As duas apresentam eficácia semelhante, entretanto, a gliclazida devido a sua liberação ser prolongada está menos associada a casos de hipoglicemia, sendo priorizada em pacientes com risco para tal. O início do tratamento com a glibenclamida deve ser realizado com a dose de 5 mg, não ultrapassando 20 mg, que é a dose diária máxima. Já com a gliclazida o início do tratamento deve ser feito com 30 mg e a dose diária

sugerida é de 120 mg. Os comprimidos devem ser administrados em jejum ou antes das refeições e seus efeitos adversos mais comuns são hipoglicemia e ganho de peso, logo o paciente deve ser orientado quanto aos sintomas e condução da queda da glicemia (CONITEC, 2020; GOODMAN e GILMAN, 2019).

Os SGLT2 são uma classe indicada em associação a outros antidiabéticos, como a metformina. Eles atuam diminuindo a reabsorção renal da glicose e por consequência o aumento da excreção dela na urina o que propicia a diminuição da glicemia independente da secreção endógena ou da ação da insulina. O medicamento dessa classe foi incorporado no SUS em abril de 2020 e é a dapagliflozina e seu uso é recomendado em pacientes com DM2, idade igual ou superior a 65 anos e presença de doença cardiovascular que não foi possível controle adequado com metformina e sulfoniluréia. No início do tratamento é indicado utilizar 10 mg do medicamento uma vez ao dia e para pacientes com função hepática gravemente reduzida é recomendado uma dose inicial de 5 mg. Este medicamento não é indicado para paciente com taxa de filtração glomerular menor que 45 mL/min/1,73m² ou com câncer de bexiga ativo (CONITEC, 2020; GOODMAN e GILMAN, 2019).

A insulina só é indicada para pacientes com DM2 em casos de falha no controle glicêmico com a terapia de antidiabéticos orais, hiperglicemia marcada (HbA1c > 10% ou glicemia jejum \geq 300), sinais de hiperglicemia aguda ou na presença de intercorrências médicas e internações hospitalares (CONITEC, 2020; GOODMAN e GILMAN, 2019).

Tabela 4. Descrição dos medicamentos disponíveis no SUS para tratamento de DM2.

Classe	Fármaco	Posologia e via de Administração	Efeitos adversos
Biguanidas	Cloridrato de Metformina	500 a 850 mg, 1 a 3x/dia, via oral	Principalmente gastrintestinais. Contraindicação na disfunção renal devido ao risco de acidose láctica.
Sulfoniluréias	Glibenclamida	2,5 mg a 20 mg/dia, via oral	Aumento de massa corporal, hiperinsulinemia, hipoglicemia. Usar com cautela nos pacientes com insuficiência hepática e renal, pois pode aumentar ainda mais o risco de hipoglicemia.

	Gliclazida	30 a 120 mg/dia, via oral	Aumento de massa corporal, hiperinsulinemia e hipoglicemia.
Insulinas	NPH	Conforme esquema de insulinização. Administração subcutânea	Hipoglicemia, aumento de massa corporal, reações no local da injeção e lipodistrofia.
	Regular		
SGLT2	Dapagliflozina	5 a 10 mg, 1x/dia, via oral	Infecções genitais de mulheres por fungos, infecções do trato urinário e frequência urinária. Também ocorreu hipotensão, particularmente em pacientes idosos ou sob tratamento com diuréticos.

SGLT2: Inibidores do co-transportador sódio-glicose.
Fonte: Adaptado RENAME, 2020.

Tratamento da hipertensão em pacientes com DM2

A recomendação da Diretriz da SBD 2019-2020 é que o alvo da pressão arterial em pacientes com DM em geral fique abaixo de 140 x 80 mmHg. Apesar de alguns estudos indicarem um alvo mais baixo (130 x 80 mmHg) ainda existem poucas evidências que a diminuição desses valores seja realmente eficaz, mas a PA abaixo de 130 x 80 mmHg pode ser alvo do tratamento desde que o objetivo seja obtido com segurança.

O uso de anti-hipertensivos tem como objetivo reduzir a pressão arterial, proteger órgãos-alvo e prevenir complicações cardiovasculares e renais, nos pacientes menos avançados o uso de um medicamento é o suficiente para responderem ao tratamento e caso o paciente não atinja as metas propostas é possível aumentar a dose do fármaco ou associar outro anti-hipertensivo. O tratamento medicamentoso da HAS no SUS, no geral, pode ser feito com as seguintes classes: Diuréticos (tiazídicos, de alça e poupadores de potássio), Inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), Bloqueadores de canal de cálcio, Betabloqueadores, Bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) e Vasodilatadores diretos conforme esquematizado na Tabela 5 (BRASIL, 2022).

Tabela 5. Relação de medicamentos disponibilizados pela RENAME em 2020 para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS)

Medicamentos de primeira escolha				
Classe	Medicamentos	Concentração e forma farmacêutica	Posologia	Efeitos adversos
Diuréticos tiazídicos	Hidroclorotiazida	12,5 mg comprimido 25 mg comprimido	12,5-50 mg 1x ao dia	Hiperuricemia e aumento de crises de gota Intolerância aos carboidratos hipocalemia
Diuréticos de alça	Furosemida	40 mg comprimido	20 - 320 mg 1x ao dia	Hipopotassemia, hipovolemia (com ototoxicidade), prováveis manifestações que podem incluir síncope
Diuréticos poupadores de potássio	Espironolactona	25 mg comprimido 100 mg comprimido	12,5mg - 100mg 1 x ao dia	Hiperpotassemia, Ginecomastia e diminuição da libido com espironolactona
Diuréticos	Hidroclorotiazida, em associação com poupador de potássio, diminui hipopotassemia e eleva glicemia.			
Classe	Medicamentos	Concentração e forma farmacêutica	Posologia	Efeitos adversos
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA)	Captopril	25 mg comprimido	25 -150 mg 2x ao dia (12/12h)	Tosse; efeitos teratogênicos Angioedema, modificação do paladar, hiperpotassemia, piora da função renal em presença de estenose bilateral de artéria renal ou unilateral em rim único
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA)	Maleato de Enalapril	5 mg comprimido 10 mg comprimido 20 mg comprimido	10 - 40 mg 1 ou 2x ao dia (24h/24h ou 12/12h)	
Medicamentos de primeira escolha				
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA)	Para prevenção secundária em pacientes com insuficiência cardíaca ou cardiopatia isquêmica; menos eficaz que diuréticos na ausência de doença cardiovascular			
iECA + diurético	Em pacientes recuperados de AVC			

Classe	Medicamentos	Concentração e forma farmacêutica	Posologia	Efeitos adversos
Bloqueadores de canal de cálcio di-hidropiridínicos	Anlodipino	5 mg comprimido 10 mg comprimido	2,5 mg-10 mg 1x ao dia	Palpitações, edema de membros inferiores
Classe	Medicamentos	Concentração e forma farmacêutica	Posologia	Efeitos adversos
Betabloqueadores beta e alfa	Carvedilol	3,125 mg comprimido 6,25 mg comprimido 12,5 mg comprimido	6,25-12 mg 2x ao dia (12/12h)	Hipotensão, síncope e palpitações (especialmente na 1ª dose), fraqueza
Betabloqueadores Seletivos	Succinato de metoprolol	25 mg comprimido de liberação prolongada 50 mg comprimido de liberação prolongada 100 mg comprimido de liberação prolongada	50-200mg 1x ao dia	Pode causar bradicardia, broncoespasmo e vasoconstrição periférica*
Betabloqueadores seletivos	Tartarato de metoprolol	100 mg comprimido	100-400 mg 2x ao dia (12/12h)	Pode causar bradicardia, broncoespasmo e vasoconstrição periférica. *
Betabloqueadores não seletivos	Cloridrato de Propranolol	10 mg comprimido 40 mg comprimido	50-200 mg 1x ao dia	Os betabloqueadores não seletivos atuam sobre diversos órgãos, causando, conseqüentemente, maiores efeitos adversos. *
Classe	Medicamentos	Concentração e forma farmacêutica	Posologia	Efeitos adversos
Bloqueadores do receptor de angiotensina	Losartana	50 mg comprimido	25 -100 mg 1 ou 2x ao dia (24/24h ou 12/12h)	Hiperpotassemia, diminuição de função renal em presença de estenose bilateral de artéria renal ou unilateral em rim único

Medicamentos de primeira escolha				
Medicamentos de primeira escolha	Para prevenção secundária em pacientes com insuficiência cardíaca ou cardiopatia isquêmica; menos eficaz que diuréticos na ausência de doença cardiovascular			
Segunda e terceira escolha (considerando diurético como primeira)				
Classe	Medicamentos	Concentração e forma farmacêutica	Posologia	Efeitos adversos
Vasodilatadores diretos	Cloridrato de Hidralazina	25 mg comprimido 50 mg comprimido	50-200 mg 2 ou 4x ao dia (12/12h até 6/6h)	Hipotensão postural, palpitações, cefaleia

*Retirado do GOODMAN e GILMAN, 2019.
Fonte: Adaptado RENAME, 2020

A Diretriz da SBD 2019-2020 quando aborda o tratamento da HAS em pacientes com DM2 traz diversos estudos sobre os anti-hipertensivos e diz que alguns estudos sugerem a utilização de iECA e BRA como protetores de eventos cardiovasculares e renais. Já um outro estudo mostrou que o uso de diuréticos, em específico os tiazídicos, está associado a diminuição de riscos de insuficiência cardíaca nos pacientes com DM2. E a combinação de bloqueadores de canais de cálcio com iECA tem efeito benéfico adicional na proteção renal em comparação com o uso do iECA isolado. A conclusão da diretriz é que a maioria dos pacientes com DM2 e HAS irão necessitar de associações medicamentosas para o controle da HAS e o objetivo da terapia farmacológica deve ser o controle da PA independente das classes de medicação. Nos pacientes com doença renal do diabetes (DRD), o uso de um diurético é necessário devido a retenção de fluidos decorrente da perda de função renal. Um estudo que a diretriz da SBD 2019-2020 traz diz que a albuminúria causada pela DRD vem sendo diminuída com o uso de espironolactona. E a diretriz enfatiza que algumas comorbidades devem ser levadas em consideração para a indicação do uso de uma classe de medicação em específico por exemplo, pacientes com albuminúria e/ou proteinúria: indicado o uso de bloqueadores do receptor de angiotensina; pacientes com cardiopatia isquêmica: indicado o uso de betabloqueadores; pacientes com Taxa de Filtração Glomerular Estimada (TFGe) < 30 mL/min/1,73 m²: indicado o uso de diuréticos de alça.

2.1.4. Interações medicamentosas

A interação medicamentosa é a reação farmacológica ou clínica provinda da interferência da ação de um medicamento, alimento ou qualquer substância química sobre o efeito de outro medicamento administrado previamente ou em concomitância ao primeiro (BIBIANA *et al.*, 2019).

O objetivo terapêutico é alcançar o efeito benéfico desejado com menos efeitos adversos. Quando selecionado um medicamento, o prescritor deve determinar a dose que mais se aproxima dessa meta. As interações medicamentosas podem ter princípios farmacocinéticos, farmacodinâmicos e farmacêuticos. As interações farmacocinéticas são aquelas que podem alterar os processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção dos medicamentos. Já as interações farmacodinâmicas são as que acontecem em nível de receptor, seja por competição direta pelo sítio de ligação, seja indireta (sítio alostérico) ou por alterações em cascatas de sinalização ou antagonismo fisiológico entre outros, esse princípio estuda os efeitos bioquímicos e fisiológicos dos fármacos e seus mecanismos de ação, o que é de grande relevância para estudar as IM. As interações farmacêuticas são as que ocorrem antes da administração, por exemplo quando dois fármacos em uma mesma seringa provocam uma reação físico-química causando precipitação, turvação da solução, alteração de cor ou inativação de um ou de ambos os medicamentos (BIBIANA *et al.*, 2019; KATZUNG; TREVOR, 2017)

A DM2 e a HAS são doenças multifatoriais que se desenvolvem ao longo da vida e são de longa duração, por isso é necessário a utilização concomitante de diferentes classes de medicamentos para que o objetivo terapêutico seja alcançado (LUZ; MARQUES; JESUS, 2018). Existem aproximadamente 30% de chance de ocorrer interações medicamentosas em pacientes que fazem uso de dois ou mais medicamentos e essa ameaça sobe para 100% quando são utilizados oito ou mais, ou seja, a ocorrência de interações medicamentosas aumenta paralelamente a ampliação do número de fármacos utilizados (ALVES *et al.*, 2019).

2. 2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As diretrizes da ADA, AHA e ESC/EASD compartilham abordagens comuns para o risco de desenvolvimento de DCV em pacientes com DM2, como idade, sexo, HAS, tabagismo, histórico de DCV anterior, hipercolesterolemia, entre outros citados anteriormente. Elas também se concentram na prevenção primária e secundária da DCV, incluindo mudanças nos estilos de vida, como dieta saudável, atividade física regular e controle de fatores de risco. Alguns dos controles desses fatores de riscos podem ser comparados nas diretrizes internacionais de prática clínica para a prevenção de DCV em pessoas que vivem com diabetes mellitus tipo 2 (Tabela 6). Algumas diretrizes podem diferir ligeiramente na abordagem utilizada para determinadas condições clínicas, como a prevenção secundária em pacientes com DCV pré-existente ou o uso de certos medicamentos para tratar os fatores de risco. No entanto, o objetivo geral é o mesmo: prevenir o desenvolvimento de DCV e reduzir o risco de complicações e mortalidade.

Tabela 6. Comparação das diretrizes internacionais de prática clínica para a prevenção de DCV em pessoas que vivem com diabetes mellitus tipo 2.

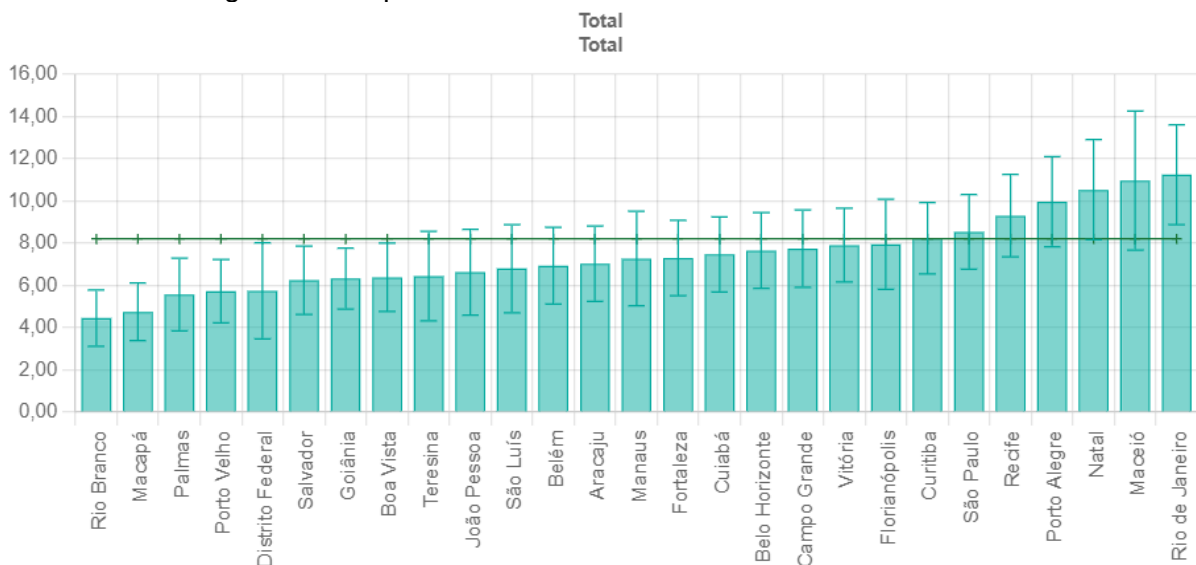
Fator de risco	AHA	ADA	ESC/EASD
Tabagismo	Cessaçã	Cessaçã	Cessaçã
Pressão arterial	>130/80 mmHg. Uso de anti-hipertensivo.	>140/90 mmHg e 130/80 mmHg para pacientes com maior risco. Uso de anti-hipertensivo.	>145/85 mmHg. Uso de anti-hipertensivo.
Hipercolesterolemia	Uso de estatina	Uso de estatina	Uso de estatina
Uso de AAS	Ácido Acetilsalicílico em baixas doses (75 e 100mg/dia) pode ser considerado para prevenção primária de DCV entre adultos de 40 a 70 anos de idade com alto risco de desenvolver DCV e baixo risco de sangramento. O AAS é recomendado para prevenção secundária.	O uso de rotina em indivíduos de baixo risco não é recomendado, 75 a 162 mg/dia podem ser considerados para pacientes com risco aumentado de DCV após discussão sobre os riscos e benefícios. AAS recomendado para prevenção secundária.	O uso de rotina em indivíduos de baixo risco não é recomendado, 75 a 162 mg/dia podem ser considerados para pacientes com risco aumentado de DCV após discussão sobre os riscos e benefícios. AAS recomendado para prevenção secundária.

ADA - American Diabetes Association; AHA - American Heart Association; EASD - European Association for the Study of Diabetes; ESC - European Society of Cardiology; AAS - Ácido Acetilsalicílico.

Fonte: Adaptado de MITCHELL et al., 2019.

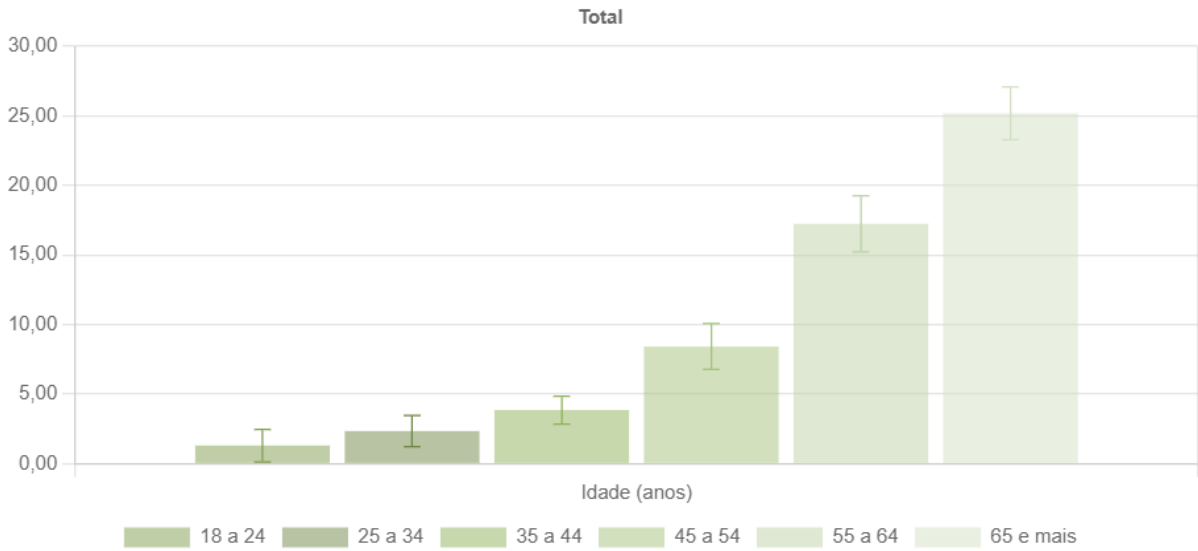
Segundo o VIGITEL (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), em 2020 o percentual de adultos (≥ 18 anos) segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal que citavam diagnóstico médico de DM no total era de 8,21% (IC₁ 95%: 7,59 - 8,82). Essa porcentagem teve grande variação de acordo com a capital de cada estado e o Distrito Federal, sendo Natal com 10,53% (IC₁ 95%: 8,16 - 12,91), Maceió com 10,97% (IC₁ 95%: 7,67 - 14,26) e Rio de Janeiro com 11,25% (IC₁ 95%: 8,88 - 13,61) as três capitais com maior porcentagem e Rio Branco com 4,45% (IC₁ 95%: 3,12 - 5,78), Macapá com 4,75% (IC₁ 95%: 3,38 - 6,12) e Palmas com 5,57% (IC₁ 95%: 3,84 - 7,29) as três capitais com menor porcentagem, conforme apresentado no Gráfico 1. A faixa de idade desses adultos também mostra uma tendência da DM a acometer pessoas com mais idade, sendo 17,24% (IC₁95%: 15,23 - 19,25) as pessoas de 55 a 64 anos e 25,18% (IC₁ 95%: 23,28 - 27,08) às pessoas com mais de 65 anos, como exposto no Gráfico 2. O nível de escolaridade também é algo que mostra claramente o desenho da população com DM no Brasil, sendo as pessoas de 0 a 8 anos de escolaridade as mais acometidas pela doença com 15,16% (IC₁ 95%: 13,66 - 16,67) e ocorre uma queda conforme cresce os anos de escolaridade, como mostrado no Gráfico 3.

Gráfico 1. Percentual de adultos (≥ 18 anos) que referiram diagnóstico médico de diabetes segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal.



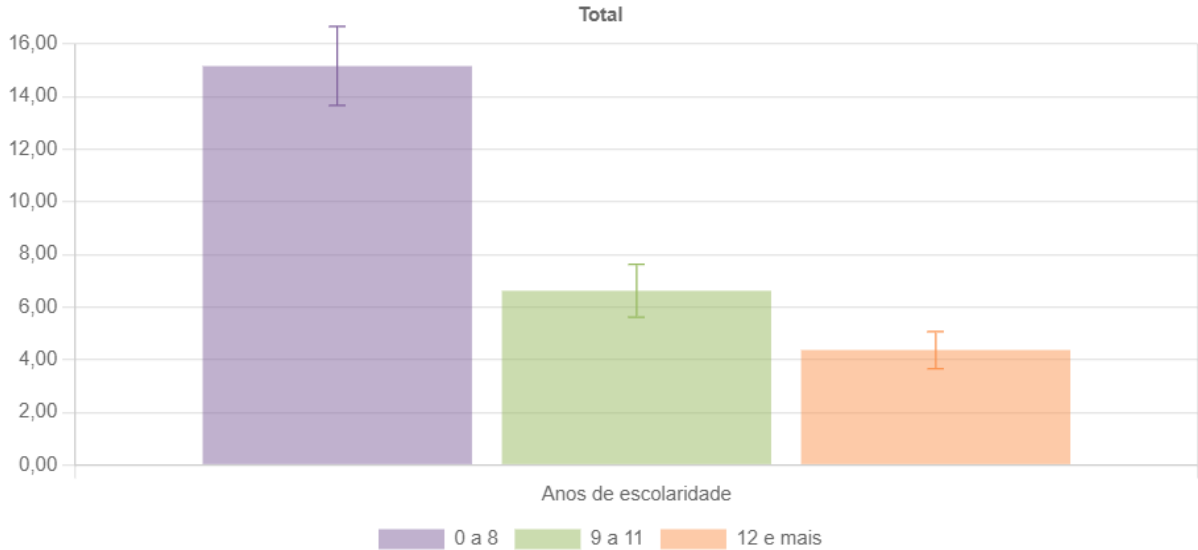
Fonte: VIGITEL, 2020.

Gráfico 2. Percentual de adultos (≥ 18 anos) que referiram diagnóstico médico de diabetes das capitais dos estados brasileiros e do Distrito Federal segundo idade.



Fonte: VIGITEL, 2020.

Gráfico 3. Percentual de adultos (≥ 18 anos) que referiram diagnóstico médico de diabetes das capitais dos estados brasileiros e do Distrito Federal segundo anos de escolaridade.

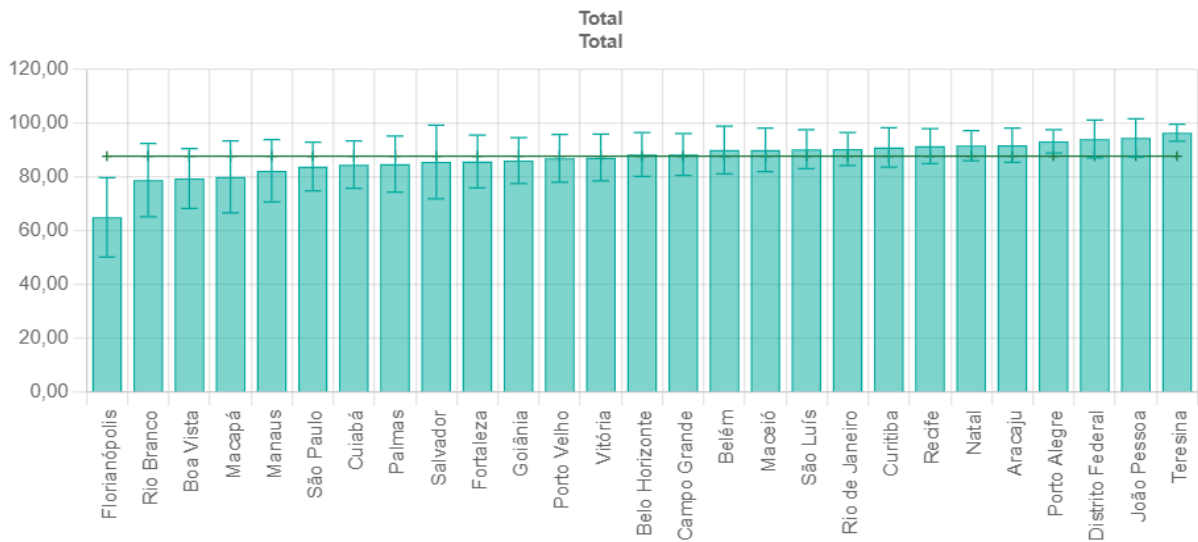


Fonte: VIGITEL, 2020.

Outro dado que o VIGITEL traz é o percentual de adultos com diabetes (≥ 18 anos) segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal que reportaram realizar tratamento medicamentoso para a doença, o total em 2020 foi de 87,81% (IC₁ 95%: 84,91 - 90,71). No Gráfico 4 podemos observar que a capital com maior

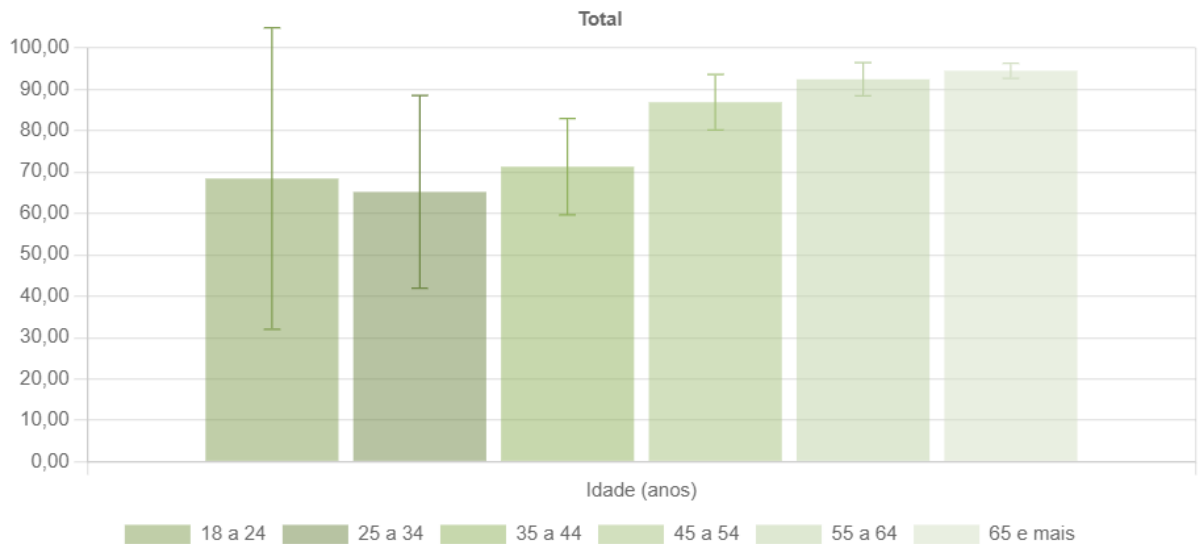
porcentagem de pessoas que relatam fazer o tratamento farmacológico é Teresina, com 96,50% (IC₁ 95%: 93,36 - 99,64) e Florianópolis é a capital que essa porcentagem é menor, com 65,05% (IC₁ 95%: 50,28 - 79,82). Já quando observamos a idade e o nível de escolaridade das pessoas que realizam o tratamento medicamentoso não ocorre tantas variações como observado nos Gráficos 5 e 6.

Gráfico 4. Percentual de adultos com diabetes (≥ 18 anos) segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal que reportaram realizar tratamento medicamentoso para a doença.



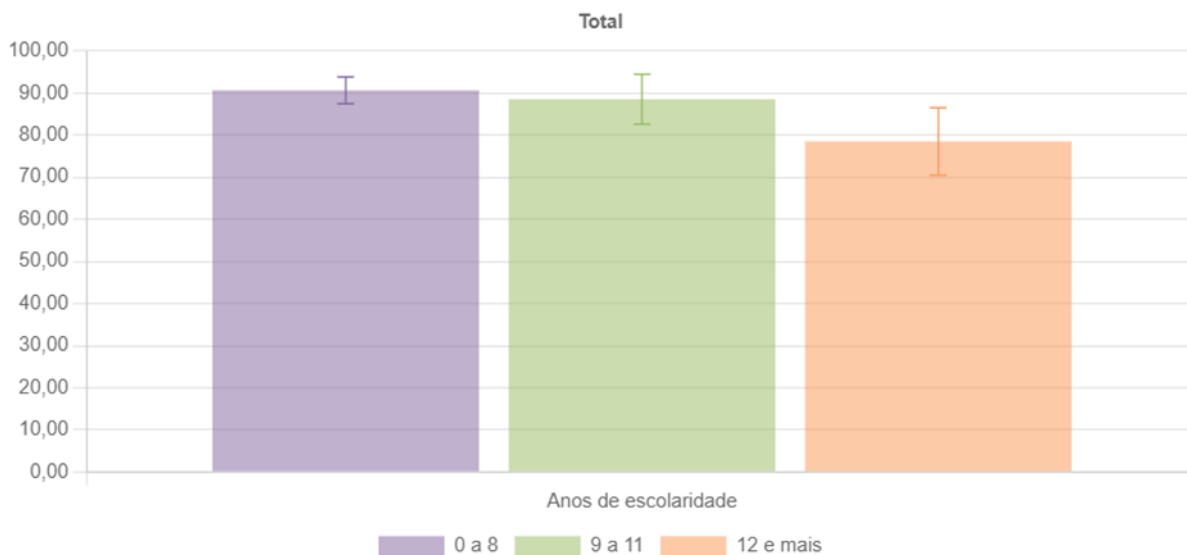
Fonte: VIGITEL, 2020.

Gráfico 5. Percentual de adultos com diabetes (≥ 18 anos) que referiram realizar tratamento medicamentoso para a doença nas capitais dos estados brasileiros e do Distrito Federal segundo a idade.



Fonte: VIGITEL, 2020.

Gráfico 6. Percentual de adultos com diabetes (≥ 18 anos) que referiram realizar tratamento medicamentoso para a doença nas capitais dos estados brasileiros e do Distrito Federal segundo anos de escolaridade.



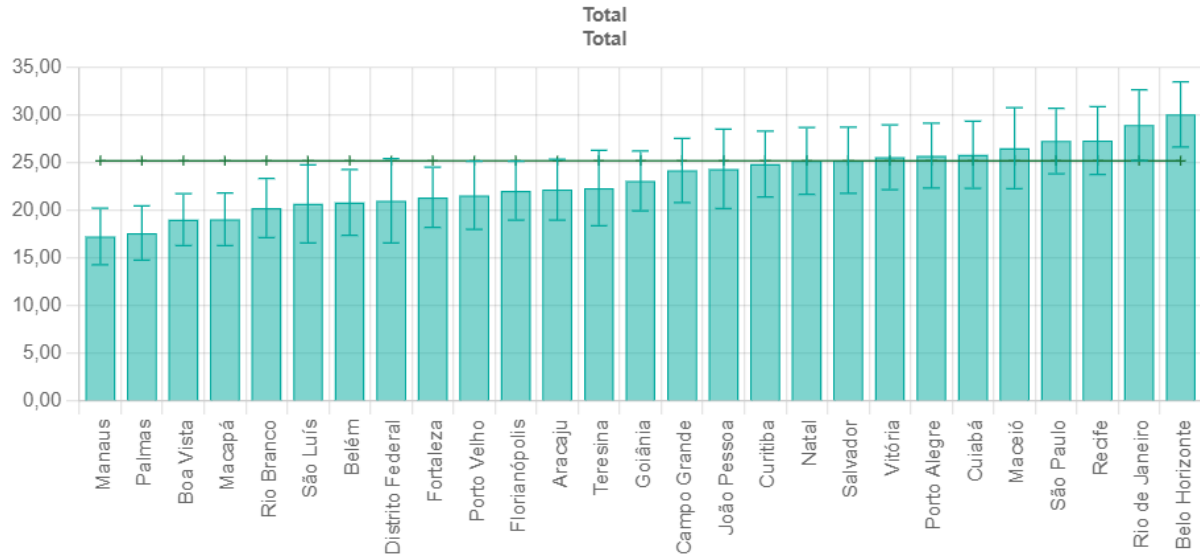
Fonte: VIGITEL, 2020.

Podemos observar através do VIGITEL de 2020 que o perfil epidemiológico dos pacientes com DM no Brasil segue o que é descrito na literatura, pois na pesquisa o maior índice de pessoas que informaram diagnóstico para DM são pessoas com 54 anos ou mais. Além disso, também é possível observar que pessoas com menos anos de estudo foram as que mais tiveram diagnóstico médico de DM, o que mostra que essa doença crônica está relacionada ao acesso à informação e principalmente ao estilo de vida. Foi possível observar através dos dados que as três capitais com maior porcentagem de pessoas que confirmam diagnóstico médico para DM não são as mesmas três capitais com maior porcentagem de pessoas que reportaram realizar tratamento medicamentoso. Esse dado é de extrema relevância, uma vez que os pacientes nessa condição aumentam o risco de desenvolver doenças associadas a DM e até mesmo o risco de mortalidade. Não realizar o controle da glicemia de forma imediata faz com que a glicose fique elevada por mais tempo no sangue, ou seja, de forma persistente, o que aumenta as chances de complicações crônicas micro e macrovasculares. (BRASIL, 2021; VIGITEL, 2020; GOODMAN e GILMAN, 2019; SBD, 2019).

Segundo o VIGITEL, em 2020 o percentual de adultos (≥ 18 anos) que referiram diagnóstico médico de hipertensão arterial segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal no total era de 25,24% IC₁ 95%: 24,12 - 26,35) e as três capitais

com maior porcentagem eram Recife 27,36% IC₁ 95%: 23,80 - 30,92), Rio de Janeiro 28,98% IC₁ 95%: 25,26 - 32,70) e Belo Horizonte 30,10% IC₁ 5%: 26,67 - 33,54) como observado no Gráfico 7.

Gráfico 7. Percentual de adultos (≥ 18 anos) que referiram diagnóstico médico de hipertensão arterial segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal.



Fonte: VIGITEL, 2020.

Correlacionando os dados do VIGITEL de DM e HAS podemos observar que o Rio de Janeiro é a capital que tem o maior número de pessoas que relatam diagnóstico para DM e a segunda maior a relatar diagnóstico para HAS, entretanto quando observamos o gráfico do tratamento medicamentoso para DM o Rio de Janeiro não se encontra nem entre as três maiores capitais que as pessoas reportam realizar o tratamento. Apesar desses dados do VIGITEL, não foi possível realizar uma busca mais aprofundada devido à falta de dados disponíveis nos sites da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, o que é algo que deveria ser melhorado devido ao acesso à informação fornecer ferramentas para aprimorar a qualidade dos serviços de saúde, como a utilização de sistemas de informação para acompanhar as condições de saúde de pacientes, além de ajudar a identificar e controlar infecções e outras doenças transmissíveis. Outras informações úteis, como o uso seguro de medicamentos, também são obtidas através do acesso à informação. Por fim, a informação pode ser usada para monitorar e avaliar o desempenho de serviços de saúde, assim como identificar áreas de melhoria.

Uma revisão sistemática que buscou evidências científicas em artigos publicados entre os anos de 2007 - 2017 avaliou a prevalência de doenças cardiovasculares no DM2. A revisão analisou 57 estudos com 4.549.481 pessoas com diagnóstico de DM2, as produções analisadas eram 46% da Europa, 21% do Pacífico Ocidental/China e 13% da América do Norte e relatou ter grande dificuldade de obter dados de regiões menos desenvolvidas do mundo, no Brasil, por exemplo, só foram encontrados 2 estudos que tratavam de doenças cardiovasculares nos pacientes com DM2. Nos artigos selecionados foi possível observar que 52,0% do total de pessoas eram do sexo masculino, 47,0% eram obesos, com idade de 63,6 (variando 6,9 anos para mais ou para menos), com duração do DM2 de 10,4 anos (variando 3,7 anos para mais ou para menos). A doença cardiovascular afetou cerca de 32,2% do total de pacientes (53 estudos, N = 4.289.140) e a porcentagem de cada DCV em pacientes com DM2 foi: 29,1% tinham aterosclerose (4 estudos, N = 1153), 21,2% tinham doença cardíaca coronária (42 artigos, N = 3.833.200), 14,9% insuficiência cardíaca (14 estudos, N = 601.154), 14,6% angina (4 estudos, N = 354.743), 10,0% de infarto do miocárdio (13 estudos, N = 3.518.833) e 7,6% de acidente vascular cerebral (39 estudos, N = 3.901.505). A DCV foi a causa de morte em 9,9% dos pacientes com DM2, o que representa 50,3% de todas as mortes observadas no estudo (EINARSON *et al.*, 2018b).

Dada a carga clínica que as complicações cardiovasculares têm sobre os pacientes com DM2, tem havido um foco maior no manejo conjunto de DM2 e DCV. O foco do tratamento dos pacientes com DM2 continua sendo o controle glicêmico, mas esse controle intensivo não está tão estabelecido como proteção de complicações cardiovasculares como é nas pessoas com DM1. Assim, a conduta mais eficaz para redução de complicações macrovasculares parece ser além do controle glicêmico, a redução dos fatores de risco multifatoriais como cessação do tabagismo, dieta e exercícios, um controle agressivo da pressão arterial e tratamento da dislipidemia.

As diretrizes de tratamento do diabetes foram atualizadas para abordar orientações sobre como prevenir e controlar o aparecimento de DCV e é possível observar esses assuntos em diretrizes de todo o mundo como as organizadas pela *American Diabetes Association* (ADA) e *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) assim como a diretriz conjunta da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e Sociedade Brasileira de

Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Existe também uma pressão crescente das agências reguladoras para que os tratamentos antidiabéticos comprovem segurança e benefícios cardiovasculares, especialmente para eventos cardiovasculares importantes, como mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral (GEBRIE; GETNET; MANYAZEVAL, 2021).

Para prevenir as DCV é recomendado o controle agressivo da pressão arterial, já que a hipertensão é constantemente associada a distúrbios metabólicos que se agravam na presença de outros fatores de risco como diabetes mellitus. Estudos apontam que a prevalência de hipertensão em pacientes diabéticos é o dobro em comparação a não diabéticos (LUZ; MARQUES; JESUS, 2018). Em uma meta análise abrangendo 40 ensaios clínicos com 100.354 adultos com DM2, observou-se que para cada 10 mmHg de redução da pressão arterial sistólica existe uma redução considerável para diversas consequências como: mortalidade (RR: 0,87; IC 95%: 0,78-0,96), eventos cardiovasculares (RR: 0,89; IC 95%: 0,83-0,95), doença coronariana (RR: 0,88; IC 95%: 0,80-0,98) e AVC 0,73; IC₁ 95%: 0,64-0,83) (EMDIN *et al.*, 2015). Considerando as evidências da redução da pressão arterial nos pacientes com DM2 diversos estudos confirmam que o tratamento da HAS em pacientes diabéticos é benéfico, mas o alvo de pressão arterial a ser atingido em pacientes com DM e HAS possui uma discrepância entre as sociedades médicas internacionais como a Tabela 7 resume.

Tabela 7. Alvo de pressão arterial a ser atingido em pacientes com diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica.

	Alvo	Ano
American Diabetes Association (ADA)	< 140x90 mmHg (<130x80 se alto risco)	2019
American Heart Association (AHA)	< 130x80 mmHg	2017
Hypertension Canada Guidelines	< 130x80 mmHg	2018
European Society of Hypertension (ESH)	< 130x80 mmHg (<140x80 em idosos)	2018
National Heart Foundation of Australia	< 140x90 mmHg	2016

Fonte: Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020

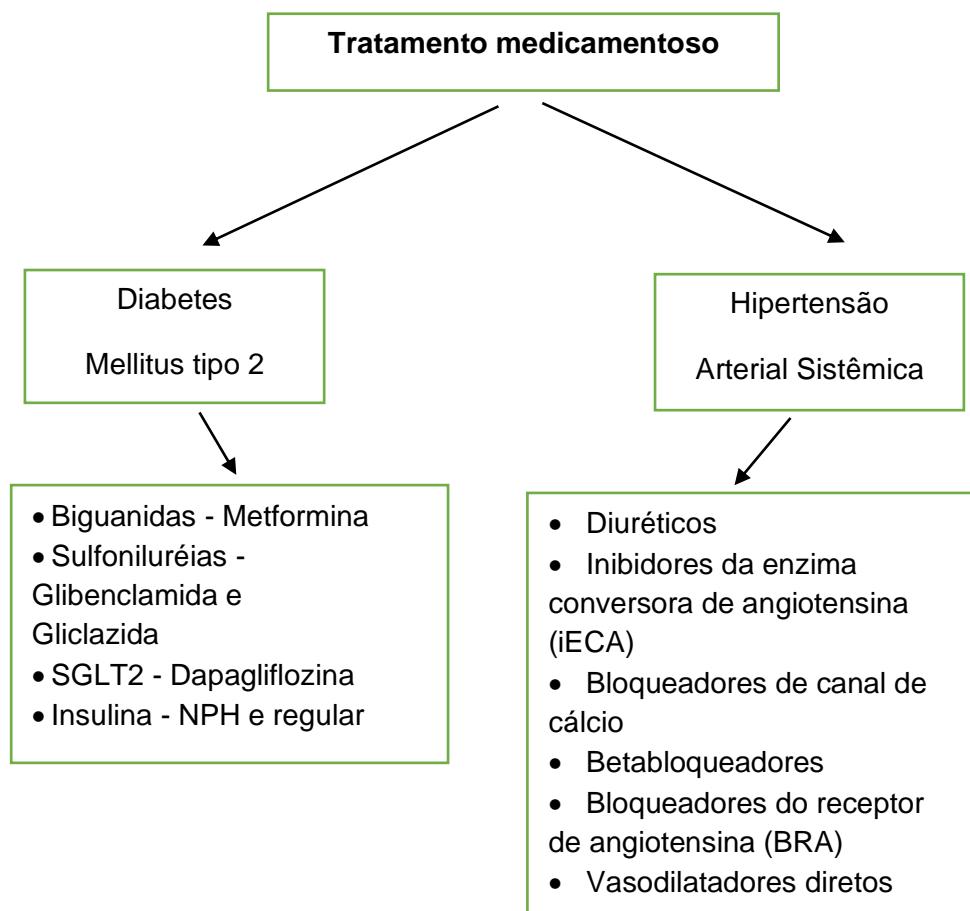
Dado o grande acometimento da HAS e DM2 na população e a importância do tratamento farmacológico delas, para que não ocorra maiores complicações da condição clínica desses pacientes, esse é um assunto de extrema relevância clínica, mas também tem grande relevância econômica já que o sistema público de saúde tem uma elevação nos gastos quando as complicações cardiovasculares acometem os pacientes com DM2. Da parte econômica, um estudo aponta que as comorbidades cardiovasculares em pacientes com DM2 tiveram uma carga econômica significativa tanto para a população quanto para os pacientes. Do nível populacional, os custos de DCV contribuíram entre 20% e 49% dos custos diretos totais do tratamento de DM2. Os custos médios anuais por paciente para DCV, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral foram, respectivamente, 112%, 107%, 59% e 322% maiores em comparação com aqueles para pacientes com DM2 sem DCV. Em média, o tratamento de pacientes com DCV e DM2 resultou em um aumento de custo variando de US\$ 3.418 a US\$ 9.705 em comparação com o tratamento de pacientes apenas com DM2 (EINARSON et al., 2018a).

Os tratamentos farmacológicos da HAS e da DM2 de acordo com as diretrizes clínicas estão resumidos na Figura 4 e além dos hipoglicemiantes e anti hipertensivos podemos destacar os hipolipemiantes (sinvastatina) e antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico) que são citados nas diretrizes clínicas como auxiliares na prevenção de eventos cardiovasculares nos pacientes com DM2.

Nos tratamentos de anormalidades plaquetárias, o ácido acetilsalicílico é o fármaco que demonstra mais resultados, como prevenção secundária de DCV os seus efeitos são inquestionáveis segundo a diretriz da ESC de 2019 sobre diabetes, pré-diabetes e doenças cardiovasculares desenvolvidas em colaboração com a EASD. Porém, no caso de prevenção primária ainda há algumas ressalvas, tendo em vista que em estudos feitos em pessoas com baixo risco cardiovascular de fato houve uma redução dos desfechos em 12%, mas os mesmos apresentaram aumento nos sangramentos, logo, o indicado é que o AAS seja utilizado em pacientes com risco alto/muito alto de DCV, como prevenção primária. O ácido acetilsalicílico segue sendo o medicamento recomendada para pacientes com DM2 como prevenção após eventos cardiovasculares, em doses baixas, podendo ser utilizada de forma isolada ou em combinação, como exemplo, juntamente com o clopidogrel, no caso de pacientes intolerantes ao AAS. Já em pacientes portadores de DM2 e que possuem dislipidemia é recomendado o uso de estatinas (sinvastatina), uma vez que esta

classe previne efetivamente eventos cardiovasculares e reduz a sua mortalidade (SBD, 2019-2020; COSENTINO *et al.*, 2020).

Figura 4. Tratamento farmacológicos da HAS e da DM2 de acordo com as diretrizes clínicas.



Fonte: Autoria própria, 2022

Esses pacientes fazem uso de diferentes medicamentos de forma concomitante, o que aumenta o risco de interação medicamentosa. Essa interação pode afetar diretamente o tratamento alterando a absorção, distribuição, biotransformação e excreção do fármaco, ou os medicamentos podem ter o mesmo alvo molecular (receptores) o que altera a concentração do fármaco no local de ação podendo gerar a ineficácia do tratamento e até mesmo a redução da adesão dos pacientes ao tratamento devido aos efeitos colaterais gerados. Estudos apontam quais as possíveis interações medicamentosas presentes no tratamento desses pacientes.

Em uma revisão bibliográfica sobre os riscos de interações medicamentosas em pacientes hipertensos e diabéticos foram expostos estudos que observaram potenciais interações entre a metformina e oito fármacos, dentre eles, os da classe beta-bloqueadores como atenolol, carvedilol e propranolol que pode provocar tanto o aumento da concentração plasmática, como o aumento da absorção de metformina o que pode causar quadros de hipoglicemia ou hiperglicemia. A glibenclamida também apresentou interação relevante com 12 medicamentos onde o captopril foi o mais frequente seguido pelo atenolol, carvedilol, amiodarona, propranolol, hidroclorotiazida e enalapril, possibilitando a redução da eficácia, hipoglicemia excessiva e aumento nos níveis plasmáticos de glibenclamida. Outros estudos também apontaram que o uso de metformina, glibenclamida, insulina e enalapril, captopril, anlodipino podem elevar o risco de hipoglicemia devido à suspeita de que aconteça o aumento temporário da sensibilidade da insulina por conta do captopril. Um outro estudo exposto nessa revisão avaliou os pacientes do programa HIPERDIA, programa do SUS que tem como objetivo acompanhar pacientes hipertensos e diabéticos de forma regular e sistemática para que se possa prevenir ou tratar as complicações decorrentes dessas patologias através de ações de promoção, prevenção, diagnóstico, tratamento e controle dos pacientes com essas patologias. Observou-se que o uso de glibenclamida e metformina, associado a hidroclorotiazida, pode gerar o aumento da glicemia por reduzir o efeito dos hipoglicemiantes. Todas as interações estão esquematizadas na Tabela 8. (LUZ; MARQUES; JESUS, 2018).

Em um estudo quantitativo, que tinha como objetivo analisar as interações medicamentosas e o perfil epidemiológico de indivíduos com diabetes em um Centro de Saúde da Família de Santa Catarina, após analisar 42 prontuários observaram que as combinações de medicamentos mais frequentes eram: metformina e hidroclorotiazida, metformina e sinvastatina, metformina e ácido acetilsalicílico, ácido acetilsalicílico e sinvastatina. As interações graves mais observadas no estudo ocorreram entre sinvastatina e anlodipino, atenolol e clonidina e losartana e espironolactona, já as interações moderadas mais frequentes ocorreram entre hidroclorotiazida e metformina e enalapril e metformina, as interações leves foram observadas com mais frequência entre furosemida e ácido acetilsalicílico. Na Tabela 8, estão esquematizadas todas as interações que o estudo encontrou além das consequências (ZANATTA *et al.*, 2020).

Em uma outra pesquisa de cunho observacional e quantitativo, com objetivo de identificar as prováveis interações medicamentosas entre os medicamentos anti-hipertensivos e hipoglicemiantes utilizados pelos pacientes de uma policlínica no Ceará, no período de dezembro de 2017 e janeiro de 2018, observou-se que a maioria dos pacientes entrevistados fazia uso de cinco ou mais medicamentos, o que influencia diretamente na ocorrência de interações medicamentosas. A maior frequência dos medicamentos utilizados foi metformina com 90,91%, seguida de losartana com 63,64% e hidroclorotiazida com 36,36%. As interações encontradas foram classificadas de acordo com a relevância clínica alta, moderada ou baixa e podem ser observadas na Tabela 8. Os pares de interações medicamentosas mais frequentes neste estudo foram entre metformina e hidroclorotiazida com 61,54% e foi observado que 36% dos pacientes faziam uso concomitante desses medicamentos (ALVES *et al.*, 2019).

Em um estudo mais abrangente, que avaliou as possíveis interações medicamentosas nos pacientes diabéticos e hipertensos de uma unidade básica de saúde de Santa Catarina a partir dos prontuários dos usuários cadastrados no HIPERDIA que utilizassem cinco ou mais medicamentos independentes da classe terapêutica, foram encontradas 974 interações onde 52,26% eram consideradas graves, 44,15% moderadas e 3,59% leve de acordo com o Micromedex®. Nas interações graves com AINEs a que mais predominou foi a ácido acetilsalicílico com metformina que pode causar hipoglicemia severa, outra interação grave constatada com alta porcentagem foi a anlodipino com sinvastatina que pode causar aumento do risco de efeitos adversos e tóxicos da sinvastatina, aumentando o risco de rabdomiólise e miosite, como esquematizado na Tabela 8 (BIBIANA *et al.*, 2019).

Tabela 8. Interações medicamentosas relatadas nos estudos analisados.

Referência: LUZ; MARQUES; JESUS, 2018		
Tipo de estudo: Revisão bibliográfica integrativa		
Interações	Consequência	Tipo de interação
Metformina x Atenolol	Aumento na concentração plasmática e absorção da metformina e o aparecimento de quadros de hipoglicemia ou hiperglicemia.	Não informado
Metformina x Carvedilol		Não informado
Metformina x Propanolol		Não informado
Metformina x Hidroclorotiazida	Aumenta a glicemia por diminuir o efeito desses hipoglicemiantes.	Não informado
Glibenclamida x Captopril	Diminuição da eficácia da glibenclamida, hipoglicemia excessiva e aumento nos níveis plasmáticos de glibenclamida.	Não informado
Glibenclamida x Atenolol		Não informado
Glibenclamida x Carvedilol		Não informado
Glibenclamida x Amiodarona		Não informado
Glibenclamida x Propranolol		Não informado
Glibenclamida x Hidroclorotiazida		Não informado
Glibenclamida x Enalapril		Não informado
Metformina; Glibenclamida; Insulina x Enalapril; Captopril; Anlodipino		Elevam o risco de desenvolvimento de hipoglicemia, pois há a suspeita de que ocorra o aumento temporário da sensibilidade à insulina, devido ao captopril.

Referência: ZANATTA <i>et al.</i>, 2020		
Tipo de estudo: Estudo quantitativo com aplicação de questionário a 42 pacientes com DM em um CSF de Santa Catarina.		
Interações	Consequência	Tipo de interação
Sinvastatina x Anlodipino	Aumento significativo de sinvastatina na corrente sanguínea dentre as complicações causadas estão a hepatotoxicidade e rabdomiólise.	Grave
Atenolol x Clonidina	Diminuição na pressão arterial, e o paciente pode apresentar sintomas como dores de cabeça, tontura e episódios de síncope.	Grave
Losartana x Espironolactona	Pode ocorrer hipercalemia, com evolução para insuficiência renal e parada cardíaca.	Grave
Hidroclorotiazida x Metformina	Os níveis de glicose sanguínea podem ser alterados.	Moderada
Metformina x Enalapril	Pode ocorrer o aumento do efeito da metformina com consequente desenvolvimento de hipoglicemia.	Moderada
Furosemida x Ácido acetilsalicílico	Redução dos efeitos diurético e natriurético nos diuréticos de alça.	Leve
Referência: ALVES <i>et al.</i>, 2019		
Tipo de estudo: Pesquisa de cunho observacional e quantitativo com pacientes de uma policlínica no Ceará, no período de dezembro de 2017 e janeiro de 2018.		
Interações	Consequência	Tipo de interação
Enalapril x Losartana	Pode causar um aumento do efeito hipotensor e hipercalemia.	Alta relevância
Metformina x Hidroclorotiazida	Aumenta a hiperglicemia e intolerância a glicose além de risco aumentado para acidose láctica	Moderada relevância
Atenolol x Hidroclorotiazida	Aumenta o risco de arritmias, hiperglicemia e hipertrigliceridemia.	Moderada relevância

Furosemida x Metformina	Potencialização do efeito hipoglicemiante.	Moderada relevância
Enalapril x Hidroclorotiazida	Aumenta o efeito hipotensor.	Moderada relevância
Enalapril x Metformina	Acarreta o aumento da potência do hipoglicemiante.	Moderada relevância
Furosemida x Hidroclorotiazida	Pode aumentar o efeito hipotensor além de causar uma desidratação.	Moderada relevância
Espironolactona x Metformina	Pode causar hiperglicemia e intolerância a glicose além de risco aumentado para acidose láctica.	Moderada relevância
Atenolol x Furosemida	Aumenta o risco de arritmias, hiperglicemia e hipertrigliceridemia.	Moderada relevância
Enalapril X Furosemida	Aumenta o efeito hipotensor.	Moderada relevância
Captopril x Metformina	Pode potencializar do efeito hipoglicemiante.	Moderada relevância
Anlodipido x Hidroclorotiazida	Aumento do efeito hipotensor.	Baixa relevância
Enalapril e Anlodipido	Aumento do efeito hipotensor.	Baixa relevância

Referência: BIBIANA *et al.*, 2019

Tipo de estudo: Estudo observacional, transversal e quantitativo com pacientes que utilizavam 5 ou mais medicamentos e que fazem parte do grupo HIPERDIA em uma UBS de Santa Catarina.

Interações	Consequência	Tipo de interação
Ácido acetilsalicílico X Metformina	Pode causar hipoglicemia severa.	Grave
Anlodipino X Sinvastatina	Pode causar aumento do risco de efeitos adversos e tóxicos da sinvastatina aumentando o risco de rabdomiólise e miosite.	Grave

UBS: Unidade Básica de Saúde; CSF: Centro de Saúde da Família; DM: Diabete Mellitus.
Fonte: Autoria própria, 2022.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, pode-se averiguar através das pesquisas que o risco de complicações cardiovasculares no diabetes mellitus tipo 2 tem causa multifatorial (tabagismo, hipertensão, dislipidemias, eventos cardiovasculares anteriores, entre outros) e devido a isso diversos são os tratamentos que devem ser feitos nesses pacientes com destaque para o controle severo da pressão arterial, ou seja, hipertensão arterial sistêmica. As duas doenças têm uma alta prevalência mundial e estão associadas com o aumento do risco cardiovascular. Devido às características multifatoriais dessas doenças o tratamento farmacológico é feito principalmente através de hipoglicemiantes, anti-hipertensivos, hipolipemiantes e antiplaquetários. Como consequência, os pacientes realizam politerapia, aumentando o risco de ocorrência de interações medicamentosas, que é um importante problema relacionado a medicamentos.

As interações medicamentosas encontradas neste estudo normalmente ocorrem por mecanismos farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos, que resultam no aumento ou diminuição dos efeitos clínicos esperados, o que para esses pacientes pode ser extremamente prejudicial e levar ao agravamento de sua condição clínica e até mesmo ao abandono do tratamento.

As doenças crônicas não transmissíveis, como a hipertensão arterial sistêmica e a diabetes mellitus, são de extrema relevância para o Sistema Único de Saúde do Brasil e existem diversos protocolos e diretrizes clínicas que abordam essas duas patologias isoladamente, visando orientar e direcionar os profissionais de saúde. Por outro lado, ainda são necessários estudos que foquem no tratamento farmacológico conjunto dessas duas condições clínicas e direcione o profissional da saúde em relação às interações medicamentosas possíveis na terapia farmacológica desses usuários hipertensos e diabéticos.

As unidades básicas de saúde, por serem a porta de entrada do SUS, são os locais onde esses pacientes são acolhidos e direcionados para o tratamento. Uma importante ferramenta para rastrear, investigar e reduzir as interações medicamentosas e que deveria ser implementada nesses locais é a atenção ou cuidado farmacêutico, realizada pelo profissional farmacêutico, na qual o mesmo poderia investigar as possíveis interações, identificar os problemas relacionados à farmacoterapia, e junto com o paciente e a equipe multidisciplinar, resolvê-los ou ao menos amenizá-los, o que garantiria uma melhor adesão terapêutica e melhores resultados no tratamento desses pacientes.

O cuidado farmacêutico na atenção básica de saúde é uma ferramenta que não é de fato realizada, pois há uma defasagem na quantidade de profissionais farmacêuticos nas unidades e essa questão pode ser solucionada se ocorresse um investimento na contratação desses profissionais, que através da sua qualificação iriam melhorar a qualidade de vida desses pacientes através de intervenções na terapia farmacológica, que visam diminuir os efeitos indesejados causados na interação medicamentosa. Tais condutas, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, podem reduzir a evasão/interrupção do tratamento dessas doenças, os custos consequentes ao consumo de diversos fármacos e os efeitos adversos resultantes das interações medicamentosas, o que contribuiria para uma diminuição dos custos com hospitalização e atendimento de alta complexidade.

4.REFERÊNCIAS

ALVES, N. R. et al. Avaliação das interações medicamentosas entre antihipertensivos e hipoglicemiantes orais / Evaluation of drug interactions between antihypertensive and oral hypoglycemic agents. **Id online Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, [S.l.], v. 13, n. 44, p. 374-392, fev. 2019. ISSN 1981-1179.

ANVISA. **Glossário da Resolução RDC Nº04/2009**. Anvisa, 2009. Disponível em: <[BARROSO, W. K. S. et al. **Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020**. Arq. Bras. Cardiol., v. 116, n. 3, p. 516–658, 25 mar. 2021.](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33868/2894051/Gloss%C3%A1rio+da+Resolu%C3%A7%C3%A3o+RDC+n%C2%BA+4%2C+de+10+de+fevereiro+de+2009/61110af5-1749-47b4-9d81-ea5c6c1f322a#:~:text=INTERA%C3%87%C3%83O%20MEDICAMENTOSA%3A%20resposta%20farmacol%C3%B3gica%2C%20toxicol%C3%B3gica,alimentos%2C%20subst%C3%A2ncias%20qu%C3%ADmicas%20ou%20doen%C3%A7as.>. Acesso em: 13 julho 2022</p>
</div>
<div data-bbox=)

BERTOLUCI, M. C. et al. **Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes**: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 9, n. 1, p. 53, 14 jul. 2017.

BIBIANA, B. G.; FLORIANO, S. R.; BORGES, M. S.. Avaliação Das Interações Medicamentosas Em Prontuários De Pacientes De Uma Unidade Básica De Saúde. **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences**, 2019. ISSN 2358-3495.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não Transmissíveis no Brasil 2021-2030**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <[BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Saúde da Família. **Linha de cuidado do adulto com hipertensão arterial sistêmica** \[recurso eletrônico\] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Saúde da Família. – Brasília : Ministério da Saúde, 2021.](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/doencas-cronicas-nao-transmissiveis-dcnt/09-plano-de-dant-2022_2030.pdf/> Acesso em: 06 junho 2022</p>
</div>
<div data-bbox=)

BRUNSTRÖM, M.; CARLBERG, B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 352, p. i717, 24 fev. 2016.

CAMPBELL, N. R. C. et al. Hypertension in people with type 2 diabetes: Update on pharmacologic management. *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien*, v. 57, n. 9, p. 997–1002, e347-353, set. 2011.

COLOSIA, A. D.; PALENCIA, R.; KHAN, S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 6, p. 327–338, 17 set. 2013.

CONITEC. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Diabetes Mellito do tipo 2**. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas#D>>. Acesso em: 22 nov. 2022.

COSENTINO, F. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). **European Heart Journal**, v. 41, n. 2, p. 255–323, 7 jan. 2020.

D'ANDREA, E. et al. Heterogeneity of antidiabetic treatment effect on the risk of major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Cardiovascular Diabetology**, v. 19, n. 1, p. 154, 29 set. 2020.

EINARSON, T. R. et al. Economic Burden of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. **Value in Health**, v. 21, n. 7, p. 881–890, 1 jul. 2018a.

EINARSON, T. R. et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. **Cardiovascular Diabetology**, v. 17, n. 1, p. 83, 2018b. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5994068/pdf/12933_2018_Article_728.pdf>. Acesso em: 27 set. 2022.

EMDIN, C. A. et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 313, n. 6, p. 603–615, 10 fev. 2015.

GEBRIE, D.; GETNET, D.; MANYAZEWA, T. Cardiovascular safety and efficacy of metformin-SGLT2i versus metformin-sulfonylureas in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 137, 8 jan. 2021.

GERARD, E. et al. Defining explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions for antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: A systematic review. **PloS One**, v. 17, n. 9, p. e0274256, 2022.

GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. - 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019.

KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. (Orgs.). **Farmacologia básica e clínica**. 13 ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2017. 1202 p.

KAZEMINIA, M.; SALARI, N.; MOHAMMADI, M. Prevalence of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Diabetes Research**, v. 2020, p. 3069867, 2020.

LAM, A. A. et al. Diabetes comorbidities in low- and middle-income countries: An umbrella review. **Journal of Global Health**, v. 11, p. 04040, 2021.

LUZ, V.; MARQUES, M. S.; JESUS, N. N.. Riscos de Interações Medicamentosas Presentes nos Receituários de Pacientes Hipertensos e Diabéticos: Uma Revisão Bibliográfica. **ID online. Revista de psicologia**, [S.l.], v. 12, n. 40, p. 793-806, 2018. ISSN 1981-1179. Disponível em: <<https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/1160>>. Acesso em: 13 julho 2022.

MADSEN, K. S. et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 4, p. CD012368, 18 abr. 2019.

MENDES, C. N.; SANTOS, C. N.. **Avaliação das interações medicamentosas entre anti hipertensivos e hipoglicemiantes orais, a gravidade e a importância da orientação e monitoramento de pacientes da cidade de Maringá**. 2020. 49f. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Medicina - Universidade Cesumar (UNICESUMAR) Maringá, 2020.

MITCHELL, S. et al. A Roadmap on the Prevention of Cardiovascular Disease Among People Living With Diabetes. **Global Heart**, v. 14, n. 3, p. 215–240, set. 2019.

PIERA-MARDEMOOTO, C.; LAMBERT, P.; FAILLIE, J.-L. Efficacy of metformin on glycemic control and weight in drug-naive type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. **Therapie**, v. 76, n. 6, p. 647–656, dez. 2021.

RODACKI, M.; TELES, M.; GABBAY, M.; MONTENEGRO, R.; BERTOLUCI, M.. Classificação do diabetes. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022)**. DOI: 10.29327/557753.2022-1, ISBN: 978-65-5941-622-6. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/classificacao-do-diabetes/>> . Acesso em: 14 jun. 2022.

SCHLENDER, L. et al. Efficacy and safety of metformin in the management of type 2 diabetes mellitus in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. **BMC geriatrics**, v. 17, n. Suppl 1, p. 227, 16 out. 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes - 2019 - 2020**.

ZANATTA, L. et al. Análise das interações medicamentosas e perfil epidemiológico de indivíduos com diabetes mellitus na atenção primária. **Rev. Enferm. UFSM**. vol.10e47: 1-20, jul. 2020 ; DOI:<https://doi.org/10.5902/2179769240175>