

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Farmácia

Daniela da Costa Restuccia Patricio

**FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO FARMACÊUTICO AO IDOSO
COM DIABETES MELLITUS E TROMBOSE**

São Paulo

2019

Daniela da Costa Restuccia Patricio

**FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO FARMACÊUTICO AO IDOSO
COM DIABETES MELLITUS E TROMBOSE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Profº Heder Frank Gianotto Estrela como requisito parcial para obtenção do título em Bacharel em Farmácia.

São Paulo

2019

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Radrizzani

Patricio, Daniela da Costa Restuccia

Fluxograma de atendimento farmacêutico ao idoso com Diabetes Mellitus e Trombose / Daniela da Costa Restuccia Patricio. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2019.

86 p.

Orientação de Heder Frank Gianotto Estrela.

Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2019.

1. Diabetes Mellitus 2. Fluxo de Trabalho 3. Idoso 4. Preparação farmacêuticas 5. Tratamento farmacológico 6. Trombose I. Estrela, Heder Frank Gianotto II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 615.1

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os profissionais da saúde que se doam e lutam pela qualidade de vida de seus pacientes. Dedico também a todos os professores que ensinam seus alunos com amor e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Sergio Restuccia e Maria da Costa, que com todo o amor, dedicação e sacrifício me possibilitaram realizar uma graduação e mais do que isso, me ensinaram que com persistência e respeito sou capaz de grandes conquistas.

Agradeço o meu namorado, Felipe Pereira Barros, por todo o amor, ajuda, ensinamentos e por sempre me colocar para cima quando eu achava que tinha perdido as esperanças.

Agradeço aos meus avós, em especial à minha avó Maria Restuccia (*in memoriam*) por ter cuidado de mim com muito carinho e atenção e ter me proporcionado dias de muita felicidade e comidas deliciosas. Agradeço também aos meu avôs, Antônio Patricio e Pedro Gonçalves por toda a atenção e carinho.

Agradeço todos os meus familiares por sempre me apoiarem, em especial à minhas tias Maria e Jane e tios Levino e Cássio, além da minha madrinha Luciane e padrinho Fábio.

Agradeço às minhas amigas e amigos Marianne Kruse, Laura Freitas, Patricia Mayumi, Íris, Cassia, Beatriz, Pedro, Fabiola, Gleise, Natalia por todo os trabalhos em equipe e a todos que direta ou indiretamente me propuseram uma experiência ótima durante a graduação.

Agradeço aos meus amigos de trabalho da OMRON e Toxiclin, em especial Priscilla Daneu, Thiago Gonçalves, Eliane de Aguiar e Viviane por todo o acolhimento e ensinamentos práticos no mundo farmacêutico.

Agradeço a todos os professores que me ensinaram lições de paciência e doação e tudo aquilo além do que era exigido curricularmente.

Agradeço aos professores e amigos que fiz durante meu intercâmbio e durante meu estudo na Curtin University of Technology e também agradeço pela bolsa recebida para realizar o sonho de estudar fora do país.

Agradeço a Deus, por ter colocado no meu caminho pessoas maravilhosas e experiências maravilhosas como ter ido estudar fora. Agradeço a Ele, por me dar discernimento e resiliência para superar todos os obstáculos que vieram e os que ainda vão aparecer.

Daniela da Costa Restuccia Patricio.

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1 – Recomendações atuais da Organização Mundial da Saúde (OMS) quanto ao critério de diagnóstico da diabetes e para hiperglicemia intermediária.....	22
Tabela 1 – Valores de glicemia de acordo com a categoria funcional.....	42
Tabela 2 – Frequência de fármacos prescritos para DM tipo 2 de acordo com controle glicêmico.....	60
Tabela 3 – Quantidade de pacientes com controle satisfatório ou insatisfatório da DM, de acordo com tipo de farmacoterapia.	61
Tabela 4 – Caracterização de reações adversas aos fármacos de acordo com o controle glicêmico	62
Tabela 5 – Limitações da farmacoterapia da DM em idosos	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mecanismos de desenvolvimento das complicações crônicas da diabetes.....	24
Figura 2 – Sistema trombolítico e sistema de coagulação	29
Figura 3 – Fatores causadores da Trombose de acordo com a Tríade de Virchow.....	31
Figura 4 – Atuação da proteína C, proteína S e antitrombina II, no controle negativo da cascata de coagulação	32
Figura 5 – Incidência anual do tromboembolismo venoso por idade e sexo, para cada 100.000 indivíduos de origem europeia.....	40
Figura 6 – Incidência da primeira Trombose Venosa (TVP e Embolia Pulmonar) por idade e gênero. Os índices são mostrados em 1000 por ano – homens em barra branca e mulheres em barra preta.	49
Figura 7 – Classificação de RNM dentro das categorias: necessidades, efetividade e segurança	55

LISTA DE SIGLAS

AAD	Associação Americana de Diabetes
AAFF	Associação Americana de Faculdade de Farmácia
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
DD	D-Dímero
DPP	Dipeptidil Peptidase
EDC	Eco Doppler Colorido
EP	Embolia Pulmonar
EUA	Estados Unidos da América
GLP	Glucagon-Like Peptide
HDL	High Density Lipoprotein
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
INR	International Normalized Ratio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PRM	Problemas Relacionados com Medicamento
QV	Qualidade de Vida
RM	Ressonância Magnética
RNM	Respostas Negativas a Medicamentos
SGCT	Sodium-Glucose Co-Transporter
TC	Tomografia Computadorizada
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TVP	Trombose Venosa Profunda
ZNT	Zinc Transporter

RESUMO

DA COSTA RESTUCCIA PATRICIO, Daniela. **Fluxograma De Atendimento Farmacêutico Ao Idoso Com Diabetes Mellitus E Trombose**. 2019. 87f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

Diabetes mellitus e trombose são doenças crônicas de alta prevalência e que demandam de tratamento farmacológico adequado. Diabetes mellitus acomete mais de 2 milhões de pessoas no Brasil, especialmente idosos. Por sua vez, a trombose também tem a idade como um fator importante para o aparecimento desse distúrbio. Os fármacos disponíveis para o tratamento dessas doenças, em geral, apresentam bons resultados para seu controle. Entretanto, devido à mudanças farmacocinéticas e farmacodinâmicas em pacientes idosos, muitos medicamentos são desconsiderados da farmacoterapia devido ao risco de reações adversas. Desta forma, o intuito deste trabalho foi criar um fluxograma de atendimento farmacêutico para pacientes idosos que apresentam essas comorbidades, indicando os fármacos para o tratamento dessas doenças que estão contidos ou não no RENAME. Foi observado que para pacientes diabéticos, os fármacos indicados são: metformina, glicazida e as insulinas NPH e regular, todos esses disponíveis no RENAME. Aqueles fora da lista, mas ainda adequados são: glimepirida, sitagliptina, fármacos da classe das glinidas, liraglutida e exenatida. Enquanto que para pacientes que apresentam trombose, os medicamentos apropriados são: heparina sódica e varfarina. Os fármacos que não estão disponíveis no RENAME, mas considerados adequados para o tratamento da trombose são: fondaparinux, enoxaparina, nadroparina, longiparina, certoparina e dalteparina. Por fim, o propósito do fluxograma é de minimizar a ocorrência do uso irracional de medicamentos, auxiliando o farmacêutico e outros profissionais da saúde a escolherem de forma adequada a farmacoterapia do idoso que apresenta essas duas doenças.

Palavras-chave: 1. Diabetes Mellitus. 2. Fluxo de Trabalho. 3. Idoso. 4. Preparação Farmacêutica. 5. Tratamento Farmacológico. 6. Trombose.

ABSTRACT

DA COSTA RESTUCCIA PATRICIO, Daniela. **Pharmaceutical Care Flow Chart for Elderly with Diabetes Mellitus and Thrombosis**. 2019. 87f. Final Course Assignment (Bachelor's degree in Pharmacy) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

Diabetes mellitus and thrombosis are chronic diseases of high prevalence which require adequate pharmacological treatment. Diabetes mellitus affects more than 2 million people in Brazil, especially the elderly. Differently, the thrombosis also has age as an important factor for the onset of this disorder. The treatment available for the of these diseases, in general, have good results for its control. However, due to the pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in elderly patients, many medications are disregarded of pharmacotherapy due to the risk of adverse reactions. The aim of this work was to create a flow chart of pharmaceutical care for elderly patients who present these comorbidities, by indicating the drugs for the treatment of those that are contained in the National Ratio of Essential Medicines (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais). It has been observed that for diabetic patients, the drugs indicated are: metformin, glicazida and NPH and regular insulin, all of these available on the RENAME. Those outside the list, but still appropriate are: glimepiride, sitagliptin, drugs of the class of glinides, liraglutide and exenatide. While that for patients who present thrombosis, the proper medications are: sodium heparin and warfarin. The drugs that are not available in the RENAME, but considered suitable for the treatment of thrombosis are: fondaparinux, enoxaparin, nadroparin, longiparina, certoparina and dalteparin. Thus, the purpose of the flowchart is to minimize the occurrence of the irrational use of medications, helping the pharmacist and other health professionals to adequately choose the pharmacotherapy of the elderly that presents these two diseases.

Keywords: 1. Diabetes Mellitus. 2. Workflow. 3. Elderly. 4. Pharmaceutical Preparation. 5. Pharmacological Treatment. 6. Thrombosis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo geral	14
2.2 Objetivos específicos	14
3 METODOLOGIA	15
4 DESENVOLVIMENTO	16
4.1 Diabetes mellitus	16
4.1.1 História da diabetes mellitus.....	16
4.1.2 Fisiopatologia da diabetes mellitus	18
4.1.3 Classificação da diabetes mellitus	19
4.1.4 Diagnóstico da diabetes mellitus	21
4.1.4.1 Complicações da diabetes mellitus	23
4.1.5 Epidemiologia da diabetes mellitus	24
4.2 Trombose	26
4.2.1 História da trombose.....	26
4.2.2 Fisiopatologia da trombose	28
4.2.3 Classificação da trombose	35
4.2.3.1 Tromboses arteriais.....	36
4.2.3.2 Tromboses venosas	37
4.2.4 Diagnóstico da trombose	38
4.2.5 Epidemiologia da trombose.....	39
4.3 Caracterização do idoso	41
4.3.1 Uso de medicamentos por idosos	43
4.3.2 Diabetes mellitus no idoso.....	44
4.3.2.1 Farmacoterapia do idoso com DM	45
4.3.3 Trombose no idoso.....	49
4.3.3.1 Farmacoterapia do idoso com trombose	51
4.3.4 Correlação entre a DM e a trombose no idoso.....	53
4.4 Farmacêutico na atenção farmacêutica	54
4.4.1 Definição e classificação de RNM	54

4.4.1 Atenção farmacêutica e a atuação do farmacêutico.....	54
4.4.2 Atenção farmacêutica para o idoso	56
4.4.3 Atenção farmacêutica para o idoso	58
4.5 Principais e frequentes RNMs encontrados na farmacoterapia da DM e trombose.....	58
4.5.1 RNMs na farmacoterapia da DM	58
4.5.2 RNMs na farmacoterapia da trombose	64
4.6 Elaboração do fluxograma farmacêutico	67
5 CONCLUSÃO	71
REFERÊNCIAS	72

1 INTRODUÇÃO

Com o aumento da expectativa de vida e conseqüentemente da população idosa, o surgimento de doenças crônicas promove, cada vez mais, o uso de tratamentos farmacológicos (COMISSÃO DE GERONTOLOGIA E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA AO IDOSO, 2016). De acordo com Secoli (2010), 23% da população brasileira com mais de 60 anos utiliza mais da metade da produção nacional de medicamentos. Além disso, dados de 2007 a 2008 mostraram que, aproximadamente, 40% dos idosos nos Estados Unidos faziam uso de, no mínimo, 5 medicamentos. (GU; DILLON; BURT, 2010).

Dentre as doenças crônicas mais prevalentes encontram-se a diabetes mellitus (DM) e a trombose. Considerando a DM, calcula-se que por volta de 400 milhões de pessoas no mundo apresentam esta doença e este número vem crescendo devido ao aumento da obesidade, sedentarismo e envelhecimento populacional (MILECH et al., 2016). Por outro lado, estima-se que a cada ano, 20 de cada 10.000 indivíduos apresentam a trombose venosa profunda (TVP) (CALÓGERO PRESTI, 2015). Considerando a alta prevalência de idosos com doenças crônicas como a DM e trombose, Santos et al. (2014) enfatiza a relevância de seguir procedimentos e tratamentos adequados, culminando na diminuição do número de hospitalizações.

Devido ao alto consumo de medicamentos, de diagnósticos de doenças crônicas e de sua fragilidade biológica em geral, os idosos são pacientes que mais necessitam da atenção farmacêutica, pois pode haver aumento do risco dos resultados negativos a medicamentos (RNMs). A atenção farmacêutica é uma das funções do farmacêutico que está contida na assistência farmacêutica e que tem o paciente como o principal beneficiário (SANTOS et al., 2012). Nesta atividade, o farmacêutico participa de todas as etapas que envolvem medicamento, como a conservação e controle de qualidade, orientação e acompanhamento dos pacientes para garantir a segurança e a eficácia terapêutica (PEREIRA; FREITAS, 2008).

Sendo assim, com o propósito de melhorar o uso racional de medicamentos e o cuidado de idosos que apresentam DM e trombose, a criação de um fluxograma de

atendimento farmacêutico visa diminuir a ocorrência de RNMs e facilitar seu acompanhamento farmacoterapêutico, como objetivo geral.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Elaborar um fluxograma de atendimento farmacêutico com o intuito de auxiliar na escolha da farmacoterapia adequada em idosos que apresentem DM e trombose concomitantemente.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar a DM.
- Caracterizar a trombose.
- Caracterizar o idoso.
- Destacar importantes e frequentes RNMs encontrados na farmacoterapia da DM e trombose.
- Discutir a função do farmacêutico na atenção farmacêutica.
- Elaborar o fluxograma farmacêutico.

3 METODOLOGIA

Neste estudo, realizou-se uma revisão bibliográfica através de pesquisa em base de dados digitais como a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e Scielo. Para tais buscas os principais descritores foram: diabetes mellitus, trombose, idoso, resultados negativos a medicamentos e assistência farmacêutica. Além disso, efetuou-se a pesquisa em livros, diretrizes contidas em sites institucionais ou governamentais e periódicos nacionais e internacionais.

Utilizou-se para este trabalho, materiais disponíveis nos idiomas português e inglês. O período considerado para as buscas de dados compreendeu os anos de 2007 a 2018. Também, considerou-se para a inclusão desses materiais, a abordagem às doenças discutidas nesse estudo e que se referiram a indivíduos idosos.

As informações coletadas foram principalmente a respeito da fisiopatologia das doenças DM e trombose, fármacos utilizados no tratamento destas doenças e possíveis resultados negativos associados aos medicamentos (RNMs). Ademais, o conteúdo pesquisado foi analisado com o intuito de adequadamente elaborar o fluxograma de atendimento farmacêutico proposto.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Diabetes mellitus

4.1.1 História da diabetes mellitus

A DM é uma das doenças mais antigas descritas pelo homem. Isto porque, há mais de três milênios, a DM foi relatada através de um manuscrito egípcio que investigava a poliúria do ministro do Faraó Zosser, Imhotep (KAHN et al., 2009). A poliúria, por sua vez, trata-se de um sintoma da DM e é caracterizada pela intensa micção apresentada pelos portadores dessa doença (FIGUEIREDO; RABELO, 2009). Com isso, após a descrição da DM por Ebers Papyru, autor do manuscrito egípcio citado acima, o tratamento recomendado por médicos no Egito passou a ser o consumo de frutas, cervejas doces e grãos de trigo (PORETSKY, 2010). Sendo assim, a manifestação da doença em uma figura egípcia importante da época favoreceu a identificação desta síndrome metabólica.

O médico Arateus da Capadócia, que atuou em Roma e Alexandria, criou o termo diabetes, apresentando-o em sua obra Doenças Crônicas e Agudas (PORETSKY, 2010). O termo significa sifão e serviu para explicar a liquefação da carne e ossos na urina (KAHN et al., 2009). Em 150 d.C, Arateus descreveu o início da diabetes grave como sendo acompanhado de doenças agudas, ferimentos ou estresse emocional (PORETSKY, 2010).

O diabetes é uma afecção maravilhosa, não muito frequente entre os homens, e se caracteriza pela liquefação da carne e dos membros em urina. Seu curso possui natureza fria e úmida, como na hidropisia. O curso é comum, ou seja, os rins e a bexiga; pois os pacientes nunca param de produzir água e o fluxo é incessante, como na abertura de aquedutos. Portanto, a natureza da doença é crônica, levando um tempo bastante longo para se formar: porém a vida do paciente é curta, se a constituição da doença se estabelecer completamente, pois a liquefação é rápida e a morte mais rápida ainda (KAHN et al., 2009, p.16).

Anteriormente na Índia, um documento datado de 400 a.C elaborado pelo médico Susruta, caracterizou a urina de diabéticos como tendo sabor de mel (KAHN

et al., 2009). Percebeu-se isso, pois, Susruta e outros médicos verificaram que a urina de indivíduos diabéticos atraía moscas e formigas (PORETSKY, 2010). Posteriormente, em Oxford no ano de 1776, Matthew Dobson, demonstrou experimentalmente que pessoas diabéticas expeliam açúcar na urina, pois após a fervura desta, observou-se resíduos cristalinos e com sabor de açúcar mascavo (KAHN et al., 2009). Esta descoberta foi importante para que os cientistas da época começassem a identificar o papel do pâncreas na fisiopatologia da DM, já que até então o rim era tido como o principal órgão envolvido na doença (KAHN et al., 2009). Isto porque, os sintomas mais perceptíveis na época eram o grau e a regularidade da micção (KAHN et al., 2009). Portanto, apesar da falta de tecnologia da época, houve um reconhecimento do pâncreas como órgão envolvido na DM.

Em 1869, o estudante de medicina Paul Langerhans identificou células em formato dendrítico dentro da epiderme humana (ROMANI; BRUNNER; STINGL, 2012). Após a sua morte em 1888, seu trabalho de histopatologia foi publicado e foi possível identificar esta população de células, a qual recebeu o nome de ilhotas de Langerhans (LAKHTAKIA, 2013). A detecção dessas células se deu pela impregnação de tecidos utilizando cloreto de ouro, marcador usado primariamente em tecido nervoso (ROMANI; BRUNNER; STINGL, 2012). Posteriormente, em 1893, Gustavo-Edouard Laguesse suspeitou que as ilhotas de Langerhans seriam as fontes da substância envolvida no controle da glicose no sangue (PORETSKY, 2010). Devido a isso, o termo insulina, produto da secreção das ilhotas que diminui os níveis de glicose sanguínea, foi estabelecido em 1909 (LAKHTAKIA, 2013). Assim, é possível dizer que a descoberta das ilhotas de Langerhans e sua função foram fatores determinantes para o entendimento da DM.

Por fim, estas descobertas foram importantes para explicarem a conclusão de alguns experimentos feitos na época. No ano de 1889, Oskar Minkowski e Joseph von Mering causaram uma grave e fatal diabetes em um cão ao retirarem o pâncreas do animal (KARAMANOU et al., 2016). Devido ao resultado do experimento citado acima, na década de 20, Charles Best e Frederick Banting salvaram muitas vidas ao extraíram insulina das células de Langerhans e administrarem em indivíduos sofrendo de diabetes mellitus tipo 1 (KARAMANOU et al., 2016). Dessa forma, Best e Frederick determinaram que a causa da diabetes era a deficiência de insulina (LAKHTAKIA, 2013). Portanto, apesar das incertezas científicas da época, a determinação da função

da insulina pancreática foi aspecto relevante para o desenvolvimento de tratamentos para a DM.

4.1.2 Fisiopatologia da diabetes mellitus

O pâncreas é um órgão endócrino que contém inúmeras ilhotas de Langerhans responsáveis pela produção de quatro tipos de hormônios: insulina, glucagon, gastrina e somatostatina (CLARK et al., 2013). A insulina é um hormônio de armazenamento do organismo; o glucagon estimula as reservas de glicogênio e com isso aumenta a glicemia; a gastrina provoca a secreção de ácido gástrico e a somatostatina possui um mecanismo para inibir a atividade de células secretoras (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014). Estes últimos autores ainda destacam a produção de dois hormônios pelo pâncreas: a amilina e um peptídeo pancreático. O primeiro hormônio é responsável pelo controle da secreção de insulina e glucagon e ainda possui função de modular o apetite e o esvaziamento gástrico (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014). Por sua vez, o peptídeo pancreático auxilia processos digestivos por mecanismos ainda não definidos (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014). Mediante o exposto, é possível perceber a importância do pâncreas, quanto em modular o metabolismo basal do organismo humano.

De acordo com a American Diabetes Association (2017), a diabetes trata-se de um grupo de desordens metabólicas caracterizado por hiperglicemia que pode ser resultante de deficiência na secreção da insulina, na irregularidade da ação desta ou ambos os fatores. Isto porque, um mesmo paciente pode apresentar uma hiperglicemia na qual coexista tanto a autodestruição de células β -pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina, quanto a resistência da ação deste hormônio nos tecidos alvo (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017). Devido a essas anormalidades, o não controle da hiperglicemia crônica pode resultar em sérios danos aos rins, coração, olhos, vasos sanguíneos e nervos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). Por atingir esses tecidos, a diabetes pode levar a complicações preocupantes como a perda da visão, neuropatias periféricas podendo levar a ulcerações ou amputações e em geral, maior incidência de problemas cardiovasculares, cerebrais e arteriais (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION,

2017). Sendo assim, por atingir inúmeros órgãos e tecidos, a diabetes é uma doença que necessita de rápida detecção e tratamento.

4.1.3 Classificação da diabetes mellitus

A Associação Americana de Diabetes (ADA) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificam a DM como: DM tipo 1, DM tipo 2, DM gestacional e outros tipos específicos (MILECH et al., 2016). Além destas classificações, considera-se a glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída, como duas categorias pré-diabéticas, as quais são fatores de risco para doenças cardíacas e o desenvolvimento da DM (MILECH et al., 2016).

No tipo 1 da DM, observa-se a destruição de células β -pancreáticas, determinando uma deficiência de insulina (MILECH et al., 2016). Além disso, ainda de acordo com esse autor, o tipo 1 pode ser subdividido em: autoimune ou tipo 1A e idiopática ou tipo 1B. A DM autoimune é o tipo mais comum da DM1 e é detectada, na maioria das vezes, em indivíduos jovens (CLARK et al., 2013). Anteriormente, a classificação autoimune era reconhecida como DM insulino dependente ou DM infanto-juvenil e trata-se de uma destruição imunomediada de células β do pâncreas (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017). Os danos são imunomediados por anticorpos anti-ilhota que podem ser detectados na fase pré-clínica da doença, os quais compreendem: anticorpos anti-insulina; antitirosina fosfatases (IA2 e IA2B); antitransportadores de zinco (ZNT) e antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD65) (MILECH et al., 2016).

Em geral, além de fatores genéticos, como o envolvimento de genes do sistema antígeno leucocitário humano (HLA), condições ambientais também favorecem o surgimento da DM tipo 1 autoimune (MILECH et al., 2016). Isto porque, pessoas geneticamente propensas podem desencadear a autoimunidade se ficarem expostas à certos hábitos nutricionais (por exemplo, incorporação precoce de leite bovino), alguns tipos de infecções virais e apresentarem deficiência de vitamina D (MILECH et al., 2016). A DM tipo 1 idiopática não está relacionada ao HLA. Os indivíduos que apresentam este tipo de DM, não apresentam evidência imunológica para explicar a

etiologia da doença, diferentemente da DM autoimune (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017). A DM idiopática é caracterizada por eventuais crises de cetoacidose acompanhadas de graus variados de deficiência de insulina entre os episódios (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017). Por fim, apesar de ser um tipo de DM de diagnóstico complexo, apenas pequena parte dos diabéticos tipo 1 encaixam-se nesta categoria (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017).

A DM tipo 2 engloba mais de 90% dos casos de diabetes e era comumente conhecida como diabetes não insulino dependente (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017). Isto porque, há uma insuficiência da produção do hormônio pelo pâncreas ou há uma resistência periférica, ou seja, dos tecidos à insulina (CLARK et al., 2013). Além disso, de acordo com Katzung, Masters e Trevor (2014), as células beta pancreáticas apresentam deficiência e a insulina produzida não é suficiente para controlar a glicemia e por isso a mesma eleva-se.

Os autores Katzung, Masters e Trevor (2014) indicam que a ação de uma insulina inadequadamente alterada prejudica o metabolismo de lipídeos, resultando em, por exemplo, elevação do nível de triglicerídeo e redução do HDL. De acordo com, Milech et al. (2016), um grande número de variáveis genéticas foi evidenciado, mas essas questões ainda permanecem sem explicação. Devido a isso, sabe-se que fatores ambientais como a obesidade, sedentarismo e envelhecimento são tidos como importantes no desenvolvimento da DM tipo 2 (MILECH et al., 2016). Além disso, pacientes com DM tipo 2, apesar de não precisarem da administração de insulina para sobreviver, alguns destes precisam, posteriormente, controlar a DM utilizando esse hormônio (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

A DM gestacional, ocorre durante a gravidez e apesar de ser uma condição momentânea, traz risco de DM tipo 2 a longo prazo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). De acordo com Katzung, Masters e Trevor (2014), ocorre resistência da placenta e hormônios desta à insulina, comumente nos últimos três meses de gestação. Além disso, o diagnóstico deste tipo de DM, apenas é feito durante os exames pré-natais (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

Outros tipos específicos de DM são mais raros e suas causas são bem variadas (MILECH et al., 2016). Estão inclusos nessa categoria, a DM oriunda de defeitos genéticos na ação da insulina e na função de células beta pancreáticas (MILECH et

al., 2016). Para Katzung, Masters e Trevor (2014) este tipo de DM recebe a classificação de DM tipo 3 e, além das causas citadas acima, outras também são relevantes como: doenças não associadas ao pâncreas, pancreatites, terapias farmacológicas e pancreatectomia. Ademais, a elevação de hormônios de crescimento, glucagon e cortisol podem desregular a ação da insulina e causar diabetes (MILECH et al., 2016). E, por fim, antipsicóticos atípicos, glicocorticóides, ácido nicotínico e outros medicamentos podem modificar o metabolismo da glicose e também causar DM (MILECH et al., 2016).

Além dessas categorias de DM, existem classificações intermediárias que estão entre os valores normais de glicose e a DM (MILECH et al., 2016). Dentro dessas classificações estão a glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída, as quais são conhecidas pelo termo pré-diabetes e, portanto, aumentam o risco de desenvolvimento de DM (MILECH et al., 2016). Ainda de acordo com esses autores, a glicemia de jejum alterada, refere-se quando o valor da glicemia em jejum é considerado elevado, mas ainda não é considerado um valor de diagnóstico para a DM. Já na tolerância à glicose diminuída, este monossacarídeo apresenta-se desregulado no estado pós-sobrecarga, ou seja, apresenta anormalidade no teste de glicemia em jejum e a de 2 horas após sobrecarga com 75 gramas de glicose (MILECH et al., 2016).

4.1.4 Diagnóstico da diabetes mellitus

A World Health Organization (2016) preconiza que quanto mais cedo a DM for diagnosticada, maior será a chance de sobrevivência e a qualidade de vida do diabético. Pacientes que apresentam DM tipo 1, procuram, normalmente, os serviços de saúde mais rápido, pois os sintomas, de acordo com esses pacientes, são preocupantes, como: rápido emagrecimento, polidipsia e poliúria (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). Por outro lado, pacientes que apresentam DM tipo 2, geralmente não vão a um atendimento de saúde prontamente, pois os sintomas podem demorar a serem perceptíveis (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

De acordo com a World Health Organization (2016), para o diagnóstico de tolerância à glicose diminuída considera-se o valor para glicemia em jejum < 7.0 mmol/L (126 mg/dL) e o valor para a glicose plasmática venosa 2 horas após a ingestão de 75 gramas de carga oral de glicose deve ser de ≥ 7.8 e 11.1 mmol/L ou seja, 140 mg/dL e 200 mg /dL. Além disso, para o diagnóstico de glicemia em jejum alterada, considera-se o valor da glicemia de jejum de 61 a 69 mmol/L (110 mg/dl a 125 mg/dl) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Ainda de acordo com a World Health Organization (2016), o critério de diagnóstico da diabetes é que a glicemia em jejum seja ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL), ou a glicose plasmática venosa 2 horas após a ingestão de 75 gramas de carga oral de glicose seja de ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl) e a hemoglobina glicada (HbA1c) seja $\geq 6.5\%$. Além disso, a HbA1c indica a concentração de glicose considerando as últimas semanas antes do teste (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). Entretanto, de acordo com Chentli, Azzoug e Mahgoun (2015) para o diagnóstico adequado da DM em idosos, a HbA1c alterada não pode ser o único parâmetro analisado. Isto porque, essas células podem ter sido afetadas por anemias, doenças hepáticas crônicas e recentes hospitalizações ou transfusões sanguíneas (Quadro 1).

Quadro 1 – Recomendações atuais da Organização Mundial da Saúde (OMS) quanto ao critério de diagnóstico da diabetes e para hiperglicemia intermediária

Diagnóstico	Valores
<p>Diabetes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glicose plasmática em jejum • Glicemia após 2 horas de ingestão de 75 g de glicose • HbA1c 	<p>≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dl) ou</p> <p>≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl)</p> <p>ou</p> <p>$\geq 6.5\%$</p>
<p>Tolerância à glicose diminuída</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glicose plasmática em jejum • Glicemia após 2 horas de ingestão de 75 g de glicose 	<p>< 7.0 mmol/L (126 mg/dl)</p> <p>e</p> <p>≥ 7.8 e < 11.1 mmol/L (140 mg/dl e 200 mg/dl)</p>

Diagnóstico	Valores
<p>Glicemia em jejum alterada</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glicose plasmática em jejum • Glicemia após 2 horas de ingestão de 75 g de glicose 	<p>6.1 a 6.9 mmol/L (110 mg/dl a 125 mg/dl) e (se medido) < 7.8 mmol/L (140 mg/dl)</p>
<p>Diabetes gestacional</p> <p>Um ou mais dos critérios a seguir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glicose plasmática em jejum • Glicemia após 1 hora de ingestão de 75 g de glicose • Glicemia após 2 horas de ingestão de 75 g de glicose 	<p>5.1–6.9 mmol/L (92–125 mg/dl) ≥ 10.0 mmol/L (180 mg/dl) 8.5–11.0 mmol/L (153–199 mg/dl)</p>

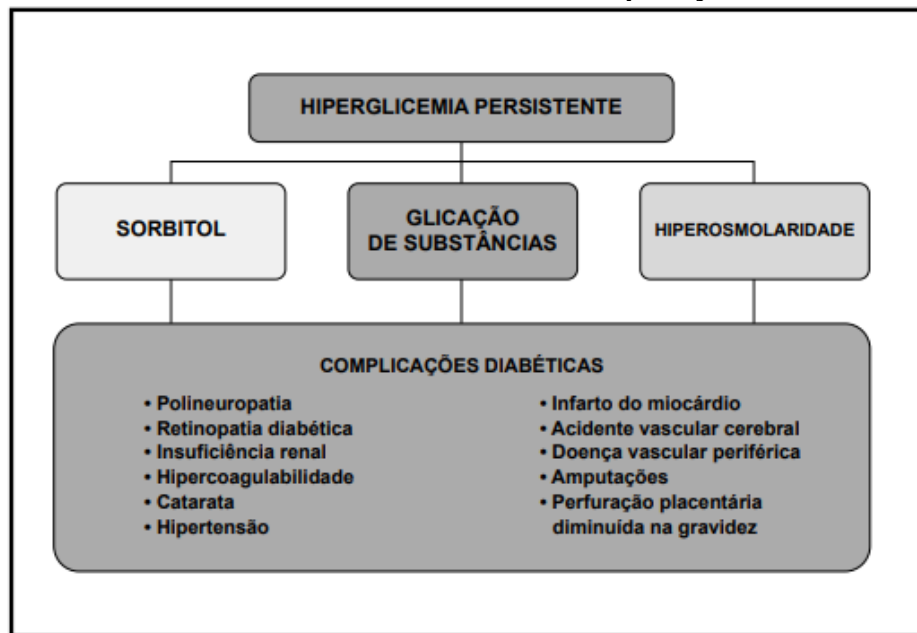
Fonte: (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

4.1.4.1 Complicações da diabetes mellitus

De acordo com Netto et al. (2009), manter o nível de HbA1c ⁽¹⁾ abaixo de 7% é um dos objetivos no controle da DM. Além disso, esses autores indicam que distúrbios crônicos decorrentes da DM aparecem, com mais frequência, em níveis de HbA1c acima de 7%. Primeiramente, é importante destacar que o processo de “glicação” da hemoglobina A compreende a sua ligação enzimática com açúcares redutores, como a glicose (NETTO et al., 2009).

Verificar os níveis de HbA1c é importante para medir o risco de complicações cardiovasculares. Isto porque, constantes taxas elevadas de glicemia podem causar lesões vasculares, as quais são prejudiciais aos rins, nervos, vasos sanguíneos, olhos e à coagulação sanguínea (NETTO et al., 2009). Esses autores destacam que a hiperglicemia constante gera complicações diabéticas através da elevação dos níveis de sorbitol dentro da célula, da promoção da glicação de proteínas e através da hiperosmolaridade.

Figura 1 – Mecanismos de desenvolvimento das complicações crônicas da diabetes



Fonte: (NETTO et al., 2009).

(1) Os autores Netto et al. (2009) salientam que a HbA1c, por sua vez, trata-se da hemoglobina glicada, pois está ligada à glicose por meio de ligação estável e irreversível.

4.1.5 Epidemiologia da diabetes mellitus

O intenso envelhecimento da população, a urbanização e a vida moderna com dietas impróprias, como: fast food, comidas industrializadas, o sedentarismo, o tabagismo e o consumo de bebidas alcoólicas são os fatores responsáveis pelas doenças crônicas, que são a principal causa da mortalidade mundial (World Health Organization, 2008). A DM tipo 2 está entre essas doenças crônicas que causam grave problema de saúde pública por sua grande prevalência no mundo, sendo mais prevalente entre os idosos, causando a morbidade e por ser um fator de risco cardiovascular e cerebrovascular (MENDES, 2011).

A DM é declarada como uma epidemia em todo o mundo e um problema de saúde pública, com alta prevalência (LIMA, et al., 2018). De acordo com Lima et al. (2018), as estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre a DM indicam que a doença foi responsável por 1,4 milhão de óbitos em 2011. Mostram que entre 2010 e 2030, haverá um aumento de 69% no número de adultos com DM nos países

em desenvolvimento e de 20% nos países desenvolvidos. Além disso, até 2025, a expectativa é de 350 milhões de pessoas acometidas pela doença em 2025, enquanto que no Brasil serão 18,5 milhões (LIMA, et al., 2018).

A DM afetou quase 11 milhões de idosos nos EUA, de acordo com Caspersen et al. (2012), sendo que essa estimativa pode aumentar para até 27 milhões de indivíduos idosos nos próximos 53 anos. Além disso, ainda de acordo com esses autores, a cada 10 pessoas com idade superior a 65 anos, 8 apresentam algum tipo de alteração na glicemia. Ademais, estima-se que nas últimas décadas, o número de pessoas diabéticas tenha mais que dobrado (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). Isto se deve ao crescimento populacional acelerado, além do diagnóstico precoce em crianças, adolescentes e jovens adultos (ZIMMET et al., 2014).

No Brasil, Milech et al. (2016) apontam que em 2014, quase 2 milhões de brasileiros adultos foram diagnosticados com diabetes, podendo este número dobrar em 20 anos. Estes autores ainda destacam que a idade influencia em até 3% na prevalência de DM entre os 30 e os 59 anos. Entretanto, em idosos com idade entre 60 e 69 anos, esse número sobe para até 18% (MILECH et al., 2016).

De acordo com Lima et al. (2018), considerando pesquisas no Brasil em idosos, a DM tem sido encontrada em ocorrências que variam de 18,6 a 23,5%. O aumento da expectativa de vida em idosos, quando associados a hábitos de vida inadequados consequentemente reflete em uma maior ocorrência de doenças crônicas nessa população, especialmente, a DM (LIMA, et al., 2018) . Além de ser uma doença com despesas consideráveis no tratamento e controle de suas complicações, o DM também tem um efeito ruim sobre a qualidade de vida (QV) do idoso (LIMA, et al., 2018).

Além disso, resultados de pesquisas, um grande número de fatores pode influenciar na QV desses pacientes com DM, tais como o uso de insulina, a idade, o sexo, a renda, a escolaridade, as complicações da doença, os fatores psicológicos, o conhecimento sobre a doença e o tipo de cuidados de saúde (LIMA, et al., 2018).

Esses autores também enfatizam que um melhor controle glicêmico está associado a uma melhor QV. Ademais, a hiperglicemia constante e a DM de longa duração são fatores associados às complicações, que podem atingir cerca de 50%

dos pacientes e ocorre em torno de 10 anos após o diagnóstico da doença (LIMA, et al., 2018).

Segundo estatísticas da Organização Mundial da Saúde, mais de 180 milhões de pessoas têm diabetes e este número poderá ser maior que o dobro em 2030. No Brasil haverá uma população em torno de 11,3 milhões de diabéticos . Esse aumento acontecerá essencialmente nas faixas etárias de pessoas idosas (MENDES, 2011). Essa autora informa que, nos Estados Unidos, o número de pessoas com diabetes dobrou, sendo 23,6 milhões em 2007, representando 7,8% da população total. Entre os idosos com 60 anos ou mais, 12,2 milhões ou 23,1%, têm diabetes. Na América Latina e Caribe, essa enfermidade afeta quase 19 milhões de pessoas (MENDES, 2011).

4.2 Trombose

4.2.1 História da trombose

De acordo com Galanaud, Laroche e Righini (2013), o primeiro registro de uma trombose se deu durante a Idade Média. Em 1271, um rapaz de 20 anos sofria de dor unilateral e inchaço na panturrilha direita que se estendeu para a coxa (GALANAUD; LAROCHE; RIGHINI, 2013). Após várias tentativas de tratamento sem sucesso, o rapaz desenvolveu uma úlcera na perna e foi misteriosamente curado ao aplicar direto na úlcera, a poeira do túmulo de um santo (GALANAUD; LAROCHE; RIGHINI, 2013). Portanto, ainda de acordo com esses autores, pode-se dizer que houve registro do primeiro caso de trombose, mas não ainda do primeiro tratamento.

Apesar de figuras famosas como Hipócrates ou Galeno, não terem registrado nenhum caso dessa doença, é provável que a trombose seja antiga como a humanidade (GALANAUD; LAROCHE; RIGHINI, 2013). Isto porque, supõe-se que nos escritos do Novo Testamento, Jesus Cristo tenha sofrido embolismo pulmonar (GALANAUD; LAROCHE; RIGHINI, 2013). Além disso, durante os anos de 980 a 1037, o cientista Avicenna atentou-se para os riscos de “migração de partículas” durante procedimentos cirúrgicos, mas não houve descrição formal (BIKDELI;

SHARIF-KASHANI, 2010). Portanto, após a descrição do caso do rapaz em 1271 por Guillaume de Saint Pathus, eventos trombóticos registrados foram aumentando rapidamente, o que acarretou em pesquisa dos tratamentos (GALANAUD; LAROCHE; RIGHINI, 2013).

A partir do século 17, tratamentos mais adequados para a trombose começam a ser descobertos (GALANAUD; LAROCHE; RIGHINI, 2013). Isto porque, em 1784 para evitar o deslocamento de coágulos, um cientista realizou ligaduras venosas acima da trombose (BAGOT; ARYA, 2008). Este tratamento, por sua vez, perdurou-se até o século 19, pois até então, não houve descoberta de um método melhor (GALANAUD; LAROCHE; RIGHINI, 2013). Até a metade do século 20, esse procedimento cirúrgico era utilizado associado a anticoagulantes ou era realizado isoladamente (GALANAUD; LAROCHE; RIGHINI, 2013). Ainda de acordo com esses autores, esses procedimentos geralmente eram feitos para trombozes distais e nesse caso as ligaduras eram realizadas em veias cavas femorais, ilíacas e inferiores.

Durante o século 19, o descanso em camas ortopédicas e reclináveis era considerado obrigatório devido ao receio da migração de trombos (GALANAUD; LAROCHE; RIGHINI, 2013). Além do descanso, neste mesmo período, os membros inferiores de pacientes com trombose eram suspensos por talas de ferros (GALANAUD; LAROCHE; RIGHINI, 2013). Além disso, ainda durante esse período, o possível mecanismo da trombose começou a ser estudado (GALANAUD; LAROCHE; RIGHINI, 2013). Este, por sua vez, era aceito como sendo resultado de uma inflamação das paredes das veias provocada por ou provocando infecções (GALANAUD; LAROCHE; RIGHINI, 2013). Esses autores ainda explicam que associou trombose à uma inflamação, pois em alguns casos, essa doença vinha acompanhada de febre e frequentemente ocorria após procedimentos cirúrgicos, pós-partos ou em pacientes acamados devido a doenças infecciosas.

Devido ao fato de que médicos da época associavam a trombose à processos inflamatórios, o uso desses fármacos eram a base do tratamento da doença (GALANAUD; LAROCHE; RIGHINI, 2013). Outros processos como a utilização de sanguessugas para sangria, também era considerado um tratamento efetivo para a época (GALANAUD; LAROCHE; RIGHINI, 2013). Além dessas técnicas, outros métodos de alívio da inflamação como: banhos de gelo e uso de agentes antissépticos

começaram a ser considerados obsoletos no começo do século 20 (GALANAUD; LAROCHE; RIGHINI, 2013).

Ainda de acordo com Galanaud, Laroche e Righini (2013), antes da introdução dos anticoagulantes, o tratamento da trombose fundamentava-se em: elevar os membros que apresentavam trombos com descanso concomitante e emprego de compressas quentes com o intuito de aumentar a circulação sanguínea do membro. Ademais, nesta época, medidas profiláticas para a trombose já eram conhecidas e, portanto, praticadas em casos de hospitalização (GALANAUD; LAROCHE; RIGHINI, 2013). Essas medidas, por sua vez, tratavam-se de compressão elástica, desidratação, ambulância precoce e utilização de cintas (GALANAUD; LAROCHE; RIGHINI, 2013).

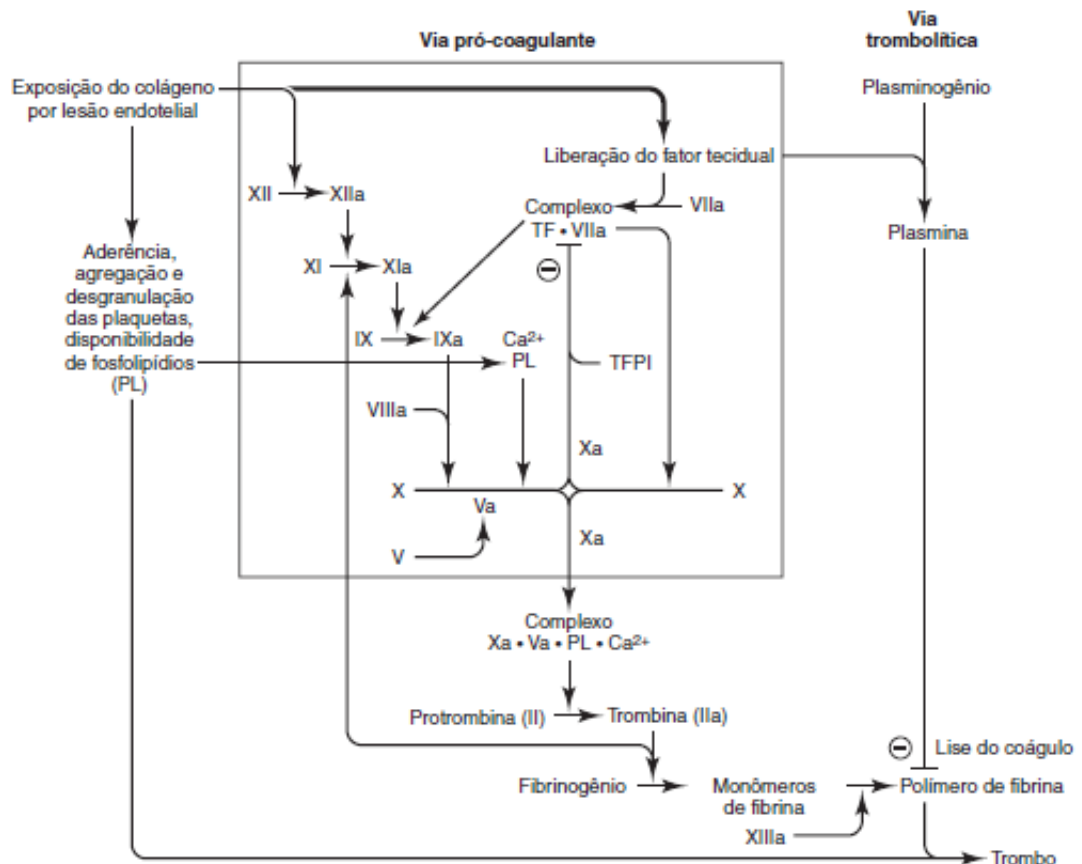
4.2.2 Fisiopatologia da trombose

O sistema de coagulação é composto por várias proteínas, as quais apresentam-se na forma ativa ou inativa, para garantir o equilíbrio adequado do fluxo sanguíneo ou de sua coagulação (MCPHEE; GANONG, 2011). O organismo humano inicia uma intensa coagulação imediata quando há perdas significativas de volume sanguíneo, porém se este não for o caso, um sistema circulatório sem fluxo sanguíneo seria incompatível com a vida (MCPHEE; GANONG, 2011). Esses autores também destacam dois importantes componentes para sistema da coagulação: plaquetas e os fatores de coagulação. A ação destes dois componentes gera a fibrina, um complexo de moléculas que causa a paralisação de uma hemorragia após uma lesão (MCPHEE; GANONG, 2011).

De acordo com a figura 2, é possível verificar que a cascata de coagulação se trata de uma complexa relação entre proteínas e possui vários sítios de controle. Na cascata de coagulação, os fatores de coagulação se encontram em estado de latência, até que seja necessária a sua ativação ⁽³⁾ (MCPHEE; GANONG, 2011).

⁽³⁾ Os fatores da coagulação em sua forma ativada são representados pela letra "a" e suas formas inativas são demonstradas sem letra. Como exemplo, tem-se que o fator II não está ativado, porém quando escrito como fator IIa, encontra-se ativado.

Figura 2 – Sistema trombolítico e sistema de coagulação



Fonte: (MCPHEE; GANONG, 2011).

Consequentemente, há ativação dos fatores VII e XI que tornam, posteriormente, a trombina disponível para a produção de fibrina através da clivagem do fibrinogênio, culminando para a formação de um coágulo (MCPHEE; GANONG, 2011).

Ainda de acordo com Mcphee e Ganong (2011), a ativação do fator X em fator Xa é compreendido como o momento crucial para a ação anticoagulante ou pró-coagulante. Isto porque, há a criação de um complexo entre fator Xa, fator Va e cálcio, ao passo que, os fosfolípidos das membranas plaquetárias iniciam sua atuação e auxiliam na formação do coágulo no local necessário (MCPHEE; GANONG, 2011). O complexo formado por cálcio, fosfolípidos, fator Xa e fator Va, formam a protrombinase (MCPHEE; GANONG, 2011). Por sua vez, este conjunto de substâncias químicas, convertem a protrombina em trombina, a qual cliva o fibrinogênio em fibrina, formando um conglomerado sólido (MCPHEE; GANONG, 2011).

Após a ativação do fator X, é ativado também o seu mecanismo de controle (MCPHEE; GANONG, 2011). A liberação de um fator tecidual, a tromboplastina, ativa o fator VII que juntamente com o fator VIIa, ativam os fatores IX e X (MCPHEE; GANONG, 2011). Ainda de acordo com, Mcphee e Ganong (2011), o fator Xa associa-se à proteína inibidora da via do fator tecidual, a qual impossibilita a atividade do fator IX e diminui a atividade do fator Xa. Além disso, se a lesão inicial permanecer com a produção suficiente de fator IXa que gere mais fator X, a atividade da protrombinase é mantida (MCPHEE; GANONG, 2011). Apesar disso, estes autores também apontam que, o fator IXa requer o fator VIII, geralmente agregado ao fator de von Willebrand, o qual garante que as plaquetas se agreguem às células endoteliais. Após isso, quando ativados, os fatores VIII e IX juntamente ao cálcio e fosfolípidos, ativam o fator X.

O sistema trombolítico, trata-se de uma via que controla a coagulação (MCPHEE; GANONG, 2011). Nesta via, a plasmina, uma protease sérica, possui a função importante de dissolver coágulos já desenvolvidos (MCPHEE; GANONG, 2011). Esses autores também indicam que a plasmina degrada o coágulo, gerando fibrina, o que causará posteriormente a inibição da trombina, que como dito anteriormente, desempenha atividade importante para a formação da fibrina.

Os autores Mcphee e Ganong (2011) também destacam o outro sistema anticoagulante, constituído por inibidores dos fatores da coagulação. Por sua vez, esses inibidores tratam-se da antitrombina III, proteína C e proteína S (MCPHEE; GANONG, 2011). A primeira, bloqueia a ação das serinas proteases e sua ação pode ser aumentada pela heparina (MCPHEE; GANONG, 2011).

Já a proteína C junto à proteína S incapacitam a protrombinase de clivar a protrombina em trombina, cujo processo prejudica a formação dos conglomerados sanguíneos (MCPHEE; GANONG, 2011).

A trombose é considerada um distúrbio de coagulação e é definida pela formação de coágulos sanguíneos (MCPHEE; GANONG, 2011). Essa coagulação anormal do sangue, pode envolver fatores hereditários e adquiridos que levam à redução do fluxo sanguíneo, lesões vasculares e alterações sanguíneas (MCPHEE; GANONG, 2011). Ainda de acordo com esses autores, essas três variações fisiológicas compõem a tríade de Virchow, como é verificado na figura 3 e são apontadas como “estados hipercoaguláveis”. As condições hereditárias, como o

próprio nome diz, são herdadas e, portanto, inerentes ao indivíduo (CALÓGERO PRESTI, 2015). E, esses fatores podem ser: deficiência das proteínas C e S; resistência, principalmente ao fator V de Leiden, gene mutante da pró-trombina G20210A e deficiência de antitrombina III (VEIGA et al., 2013).

Figura 3 – Fatores causadores da Trombose de acordo com a Tríade de Virchow

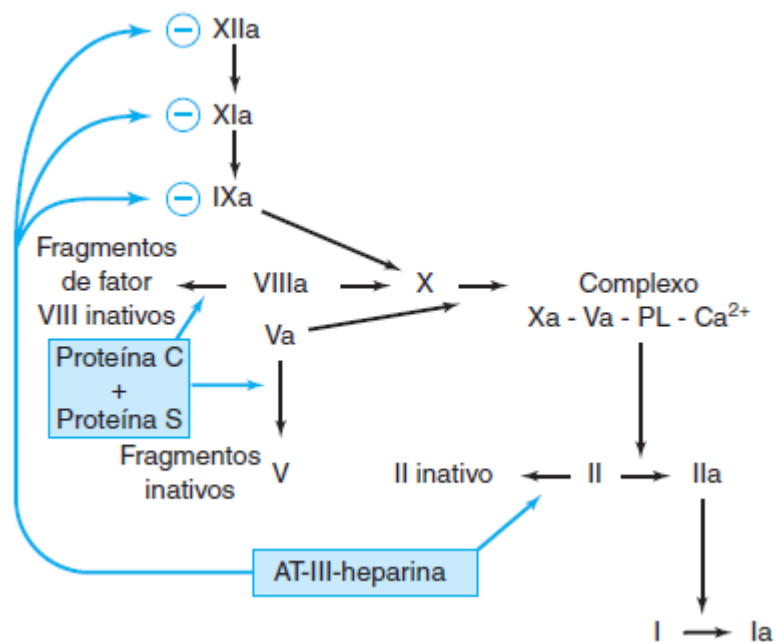


Fonte: (AG, 2019).

Através de um fragmento da cascata da coagulação, é possível verificar a função indispensável do fator V ativado, como mostrado na figura 4 (MCPHEE; GANONG, 2011). Além disso, esses autores consideram importante o papel da proteína C, uma vez que, esta regula o fator Va quando a formação de coágulos é iniciada e cliva este fator em sua forma inativa. Por outro lado, a proteína C necessita de um co-fator, a proteína S, pois a proteína C unicamente não desempenha um controle negativo forte o suficiente sobre o fator Va (MCPHEE; GANONG, 2011). Ademais, Mcphee e Ganong (2011) esclarecem que o fator VIII ativado também é inibido pela proteína C.

A antitrombina III trata-se de outra molécula, presente no organismo humano, que exerce controle negativo na cascata da coagulação, uma vez que, inibe os fatores XII, X, XI, IX e II (MCPHEE; GANONG, 2011). Além disso, Mcphee e Ganong (2011), também destacam que, essa molécula necessita de heparina, a qual acelera a ação da antitrombina III. Por fim, de acordo com estes autores, a falta de controle anticoagulante apropriado, devido a deficiência das proteínas C e S e da antitrombina III representa maior risco para diagnóstico de trombose do que a produção exacerbada de fatores pró-coagulantes.

Figura 4 – Atuação da proteína C, proteína S e antitrombina II, no controle negativo da cascata de coagulação.



Fonte: (MCPHEE; GANONG, 2011).

De acordo com Lippi e Franchini (2008), a proteína C é uma glicoproteína usualmente produzida pelo fígado e trata-se de um dos mais importantes inibidores da coagulação sanguínea. Dessa forma, a redução da atividade da proteína C, causada por uma mutação, por exemplo, aumenta o risco de trombose (LIPPI; FRANCHINI, 2008). Ainda de acordo com esses autores, pacientes que apresentam alteração do gene para a produção de proteína C são expostos a maior probabilidade de ocorrência de tromboembolismo venoso, já aos 40 anos de idade. Além disso, Lippi

e Franchini (2008) apontam que a mutação que causa a deficiência da proteína C é transmitida na forma de uma herança autossômica dominante.

Lippi e Franchini (2008) também indicam que há dois tipos de deficiência da proteína C, no qual no tipo 1, mais comum, ocorre a diminuição de proteína C funcional devido a anormalidade em sua síntese e diminuição de níveis de antígeno. Por sua vez, no tipo 2 de deficiência da proteína C, ocorre síntese também anormal da mesma, entretanto observa-se níveis adequados de antígeno (LIPPI; FRANCHINI, 2008). Além disso, devido a redução da proteína C, o complexo de protrombinase não é adequadamente inibido, o que pode causar formação desenfreada de coágulos (MCPHEE; GANONG, 2011). Ademais, a falta de proteína C acaba por não fornecer a retroalimentação negativa necessária, para que haja controle na geração de coágulos sanguíneos (MCPHEE; GANONG, 2011). Ainda de acordo com esses autores, essa anormalidade na produção da proteína, não é considerada uma enfermidade.

De acordo com Mcphee e Ganong (2011), a grande parte de indivíduos resistentes à proteína C ativada é devido a uma mutação de um único par de bases, no qual a adenina (A) substitui a guanina (G). Em decorrência desta substituição, o aminoácido glutamina substitui, na posição 506, a arginina (MCPHEE; GANONG, 2011). Além disso, essa substituição causa uma alteração no fator V, o que culminou na mudança de sua denominação para “fator V de Leiden”. Como resultado à substituição de aminoácido, o local de onde a proteína C liga-se para inativar o fator Va é modificado conformacionalmente. Em consequência, o fator Xa gera continuamente a conversão de protrombina em trombina (fator IIa) e com isso, a coagulação não é impedida (MCPHEE; GANONG, 2011).

Considerando que a antitrombina gera um efeito anticoagulante à partir da inativação dos fatores IX e X e trombina, sua deficiência propicia a coagulação intravascular (GARCIA; JÔNIO; PICADO, 2013). Apesar de não ser um dos distúrbios de coagulação mais frequentes do que os já discutidos, a deficiência de antitrombina III pode exercer um desequilíbrio importante para a coagulação (MCPHEE; GANONG, 2011). Isto porque, assim como o nome diz, a antitrombina III inibe a trombina e atua nos fatores IX, X, XI e XII (MCPHEE; GANONG, 2011). Esses autores afirmam que a antitrombina III também possa atuar no complexo fator VII-fator tecidual. Além disso, é importante destacar que a antitrombina III não trata-se de uma

enzima, pois ao contrário da proteína C que cliva proteoliticamente o fator Va, a antitrombina III bloqueia as atividades de cada fator através da ligação que realiza neles (MCPHEE; GANONG, 2011). Ainda segundo Mcphee e Ganong (2011), a molécula anticoagulante heparina acelera essa ação em até 2000 vezes de forma reversível. Por fim, devido a deficiência da antitrombina III, a qual pode ser qualitativa e quantitativa, diferentes pontos da cascata de coagulação sofrem instabilidade, porém isso não impede de a cascata da coagulação continuar sem restringimentos (MCPHEE; GANONG, 2011).

Outro fator de risco para a trombose é a hiperprotrombinemia. Isto porque, a mutação no gene da protrombina, especificamente no par de bases 20210 AG gera elevação dos níveis plasmáticos desse elemento da coagulação sanguínea (MCPHEE; GANONG, 2011). Conseqüentemente, na ativação do complexo de protrombinase, a trombina é produzida em demasia, o que leva a um estado hipercoagulável (MCPHEE; GANONG, 2011). Desta forma, esses autores também destacam que a hiperprotrombinemia é considerada a trombofilia hereditária inicial geradora de elementos pró-coagulante e, também, é o estado hipercoagulável mais frequente após o fator V de Leiden.

A proteína S trata-se de outro fator anticoagulante e que também pode ser prejudicial para o controle negativo na formação de coágulos quando produzida de forma inapropriada. Isto porque, a proteína S evidencia o local de inativação do fator Va, que até então, encontrava-se invisível para a proteína C (MCPHEE; GANONG, 2011). Devido a isso, Mcphee e Ganong (2011) enfatizam a importância da proteína S em evitar a ação coagulante desenfreada do fator Xa. Ademais, Lippi e Franchini (2008) indicam que há três tipos de deficiência de proteína S, no qual no primeiro tipo, há quantidades menores que o normal de proteína S total e livre, além de redução de sua atividade. Já no tipo II, observa-se quantidades adequadas dessa proteína, entretanto de atividade reduzida (LIPPI; FRANCHINI, 2008). Finalmente, o tipo III de deficiência é caracterizado pela baixa atividade de proteína S livre, porém com quantidades normais de proteína S total (LIPPI; FRANCHINI, 2008).

A trombose venosa é a terceira maior causa de eventos cardiovasculares, apenas ficando atrás do acidente vascular cerebral (AVC) e do infarto agudo do miocárdio (IAM) (MOREIRA et al., 2009). Esses autores também destacam que a

trombose venosa profunda (TVP) é a forma mais predominante da trombose, sendo a embolia pulmonar a complicação mais recorrente da TVP.

Na TVP, a formação de trombos acomete, na maioria dos casos, os membros inferiores e pode causar um bloqueio parcial ou total das veias profundas (CALÓGERO PRESTI, 2015). Edemas, ulcerações na pele, dor e embolia pulmonar (EP), são algumas das complicações da TVP, sendo que a EP traz um alto índice de mortalidade (BATES et al., 2012). De acordo com Gabriel et al. (2013), a idade é uma das condições decisivas para o primeiro episódio de Trombose.

Os principais fatores diretamente ligados à gênese dos trombos são: estase sanguínea, lesão endotelial e estados de hipercoagulabilidade. Portanto, idade avançada, câncer, procedimentos cirúrgicos, imobilização, uso de estrogênio, gravidez, distúrbios de hipercoagulabilidade hereditários ou adquiridos, constituem-se como fatores de risco para TVP (CALÓGERO PRESTI, 2015).

Por outro lado, fatores como: idade avançada, obesidade, câncer, gravidez, cirurgias, imobilização, uso de estrogênio e síndrome do anticorpo antifosfolípídico são classificados como fatores adquiridos ou provocados (VEIGA et al., 2013).

4.2.3 Classificação da Trombose

Moreira et al. (2009) apontam que a trombose se trata de um desenvolvimento irregular de elementos sanguíneos, o qual possibilita a constituição de uma massa dentro dos vasos ou artérias. Essa massa, por sua vez, abrange a interação de fatores humorais, vasculares e celulares (MOREIRA et al., 2009). Ainda de acordo com esses autores, a trombose arterial e venosa são consideradas doenças importantes e de grande interesse médico, devido a seu elevado índice de mortalidade e morbidade.

Primeiramente, destaca-se que a trombose é dividida entre arterial e venosa (LOWE, 2008). Esse autor explica que a trombose arterial se difere da trombose venosa, tanto em aspectos de fatores de risco quanto na formação dos trombos. Previtali e Paolo (2011) apontam que a trombose arterial pode causar lesões isquêmicas devido ao rompimento e da formação de trombos mediada por plaquetas.

De acordo com Cushman (2007), a trombose venosa é dividida em trombose venosa profunda e embolia pulmonar. A TVP pode ser classificada em dois tipos,

considerando a localização. Na trombose distal, as veias acometidas encontram-se abaixo da veia poplítea. Já, na trombose proximal, as veias femoral, ilíaca e/ou poplítea são prejudicadas. Desta forma, identificar o tipo de trombose é importante, pois, assim, o melhor tratamento é escolhido (CALÓGERO PRESTI, 2015).

Podem ser venosas ou arteriais, de acordo com o ramo da circulação que atingem. As trombozes arteriais são as que ocorrem na circulação arterial, que levam o sangue oxigenado nos pulmões para todo os tecidos. As trombozes venosas envolvem a circulação (veias) que levam o sangue que já liberou o oxigênio nos tecidos, de volta para os pulmões para uma nova fase do ciclo de oxigenação (DE PAULA, 2019).

Apesar dos tratamentos da TVP distal e proximal serem parecidos, a TVP proximal gera maior risco de causar embolia pulmonar e intensificar a gravidade de uma síndrome pós-trombótica. Todavia, a TVP distal pode progredir para uma TVP proximal em até 20% dos casos, o que explica a similaridade de tratamentos (CALÓGERO PRESTI, 2015).

4.2.3.1 Trombozes arteriais

As trombozes arteriais representam a principal causa de morte no Brasil e no mundo. Geralmente acontecem em locais da circulação arterial que já se encontram parcialmente obstruídas pelo desenvolvimento das placas de aterosclerose, que resultam da inflamação e acúmulo de colesterol na parede de algumas artérias (DE PAULA, 2019). Ainda de acordo com esse autor, a aterosclerose atinge uma elevada parte da população adulta mundial. Além disso, as trombozes arteriais mais comuns são os infartos agudos do miocárdio, os acidentes vasculares encefálicos, também conhecidos como “derrames” e a doença arterial obstrutiva crônica, que leva a redução do fluxo sanguíneo nas extremidades dos membros inferiores (DE PAULA, 2019).

O mecanismo destas trombozes costuma ser caracterizado pelo surgimento de pequenas fissuras nas placas ateroscleróticas, que leva à ativação da coagulação na superfície destas (DE PAULA, 2019). Conseqüentemente, a formação de um coágulo ocorre na parte que ainda estava desobstruída destas artérias ou a migração de parte de um coágulo formado em outro local para uma artéria mais estreita, o qual é

caracterizado a embolia (DE PAULA, 2019). Ainda de acordo com esse autor, a obstrução da circulação arterial causa a interrupção da chegada de oxigênio para os tecidos que receberiam este sangue, levando ao sofrimento agudo e morte destes tecidos em segundos ou minutos, caso o fluxo não seja restabelecido ou compensado por outras vias.

4.2.3.2 Tromboses venosas

As tromboses venosas compreendem a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP) (DE PAULA, 2019). De acordo com Moreira et al. (2009), a TVP representa, após o acidente vascular cerebral e o infarto agudo do miocárdio, a doença cardiovascular mais prevalente. A TVP acomete preferencialmente os membros inferiores, mas pode ocorrer em qualquer parte da circulação venosa. O TEP é em geral consequência do desprendimento de um trombo formado em uma veia dos membros inferiores, e sua migração para a circulação até os pulmões, levando a uma obstrução aguda do fluxo sanguíneo para parte dos pulmões, falta de ar, e em casos mais graves, quedas importantes da pressão arterial (DE PAULA, 2019).

Ainda de acordo com esse autor, os principais fatores de risco podem ser: diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia, sedentarismo, stress, obesidade e tabagismo (DE PAULA, 2019). Além disso, para Moreira et al. (2012), as chances da primeira ocorrência de trombos, aumenta com o envelhecimento. Esses autores também mostram o mesmo ponto de vista do autor De Paula (2019), uma vez que ambos informam que o tabagismo é associado ao aparecimento de trombose.

Além dos fatores ambientais contribuírem para o aparecimento da hipercoagulação, estase venosa e prejuízos endoteliais, há também uma tendência genética para estes casos (MOREIRA et al., 2009). Essas mutações são conhecidas em pelo menos 5 genes que aumentam o risco de tromboses venosas: fator V Leiden, mutação G20210A no gene da protrombina, além de mutações nos genes que codificam a proteína C, S e a antitrombina, estes 3 últimos, anticoagulantes naturais. Por fim, doenças inflamatórias como a Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide também implica em maior risco (DE PAULA, 2019).

4.2.4 Diagnóstico da trombose

A TVP pode ser diagnosticada em exames físicos, laboratoriais ou através de diagnóstico de imagem.

Os autores Mcphee e Ganong (2011) afirmam que os achados patológicos, ou seja, os trombos verificados em pessoas que apresentam genética normal não conseguem ser diferenciados dos trombos encontrados em estados hipercoaguláveis ao exame macro ou microscópico. Desta forma, anormalidades apenas conseguem ser verificadas dependendo dos testes laboratoriais solicitados (MCPHEE; GANONG, 2011). Os autores Mcphee e Ganong (2011) também apontam que esses testes podem constatar desequilíbrios qualitativos e quantitativos. Para o primeiro tipo, análises laboratoriais mostram o funcionamento da proteína S e da proteína C em estender o tempo de coagulação sanguínea *in vitro* (MCPHEE; GANONG, 2011). É importante destacar que nestes ensaios de análise qualitativa avalia-se mais a capacidade dessas proteínas do que suas quantidades (MCPHEE; GANONG, 2011). Adicionalmente, Mcphee e Ganong (2011) também informam que para o perfil quantitativo da antitrombina III, do fibrinogênio, da proteína S e C utilizam-se testes imunológicos específicos que podem definir a quantidade relativa destes três elementos da coagulação. Por outro lado, ao contrário do teste quantitativo, esses ensaios não avaliam a capacidade e função desses elementos (MCPHEE; GANONG, 2011).

Os sintomas que podem aparecer durante o exame físico podem ser: dor à palpação, inchaço, eritema e elevação da temperatura no local (CALÓGERO PRESTI, 2015). Entretanto, mesmo que importante, o exame físico apenas não é suficiente para diagnosticar ou não um quadro de TVP (BATES et al., 2012). Portanto, para o correto diagnóstico, o exame físico precisa ser feito juntamente aos exames laboratoriais (CALÓGERO PRESTI, 2015).

O escore de Wells é um tipo de exame físico e se trata de uma abordagem inicial. Este escore é fundamentado pelos fatores de risco e sinais e sintomas apresentados pelo paciente com possível TVP (SEGAL et al., 2007). Além disso, o escore de Wells deve ser utilizado em combinação com outros exames, para elevar a acurácia do diagnóstico de TVP (CALÓGERO PRESTI, 2015).

Por sua vez, o exame laboratorial, teste D-dímero (DD) não apresenta alta especificidade para um diagnóstico de trombose, isto porque, o D-dímero é gerado pela fibrina e existe tanto na degradação quanto na geração de trombos (CALÓGERO PRESTI, 2015). Portanto, esse teste é utilizado em pacientes com baixa probabilidade clínica, por não ser extremamente sensível (HUISMAN; KLOK, 2013)

O Eco Doppler colorido (EDC), é um meio de diagnóstico de imagem que possui elevada especificidade e acurácia para detectar TVP em pacientes sintomáticos. Ao passo que, não é um método de escolha para pacientes sem sintomas (CALÓGERO PRESTI, 2015). Estes aspectos são importantes, pois “[...] o EDC avalia a anatomia, a fisiologia e as características do fluxo venoso, combinando imagem em tempo real e a análise espectral [...]” (SEGAL et al., 2007, p. 67).

A venografia ou flebografia, também se trata de um diagnóstico por imagem e consiste em um procedimento com injeção de contraste (CALÓGERO PRESTI, 2015). Devido a isso e outros fatores como, não indicado para pacientes com problemas renais ou alérgicos ao contraste e seu alto custo, esse exame não é rotineiramente indicado. Apesar disso, é considerado um exame muito exato e preciso e é utilizado caso outros meios de diagnósticos falhem ao identificar a TVP (BATES et al., 2012).

Considerando que a EDC e a Tomografia Computadorizada (TC) possuem especificidade e acurácia parecidas para diagnosticar a trombose, a TC somente é aplicada quando restrições como, anomalia venosa, ocorrem nos pacientes (CALÓGERO PRESTI, 2015). Por outro lado, a ressonância magnética (RM) é um meio de diagnóstico de escolha para identificar a recorrência da trombose. Mas, ainda não é o primeiro exame indicado, por apresentar acurácia parecida com o EDC, sendo portanto, apenas recomendado quando o EDC apresenta resultados que não permitem uma conclusão (CALÓGERO PRESTI, 2015).

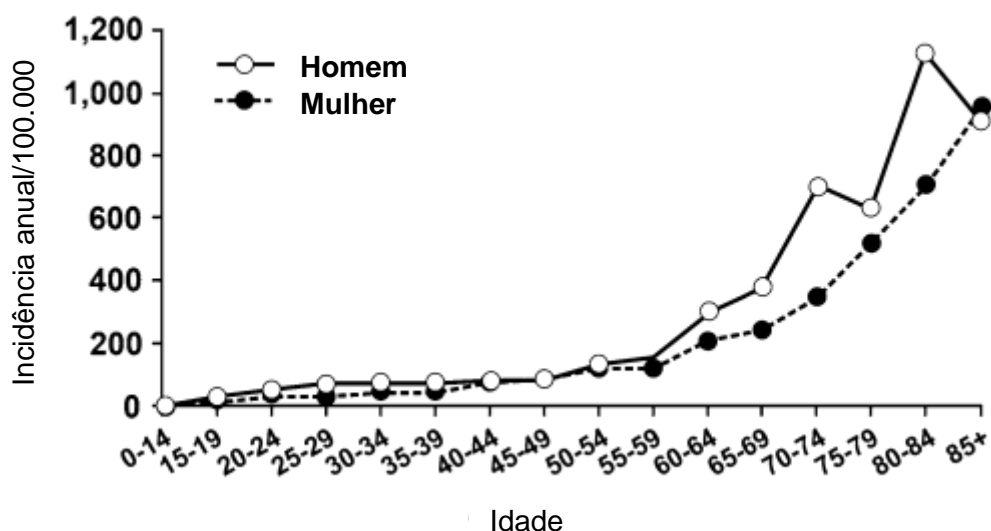
4.2.5 Epidemiologia da trombose

De acordo com Cushman (2007), anualmente a cada 1000 indivíduos, 1 é diagnosticado com trombose venosa. Por outro lado, Heit, Spencer e White (2016) apontam que em média a cada 100.000 indivíduos com descendência europeia, 200

apresentam trombose. Isto porque, ainda de acordo com esses autores, os estudos feitos sobre epidemiologia da trombose venosa, abrangiam principalmente indivíduos de origem europeia. Além disso, no geral, estudos apontam que indivíduos caucasianos e aqueles que apresentam descendência afro-americana são mais propensos a apresentar trombose venosa (HEIT; SPENCER; WHITE, 2016).

Além disso, Cushman (2007) aponta que a trombose ocorre com maior incidência em homens do que mulheres. Por outro lado, o aumento da incidência da trombose, é de alguma forma maior em mulheres, durante apenas na idade fértil (HEIT; SPENCER; WHITE, 2016). Ademais, o risco dessa doença é aumentado pela idade (CUSHMAN, 2007). Isto porque, de acordo com Heit, Spencer e White (2016), após os 45 anos os riscos para trombose aumentam significativamente. Adicionalmente, Cushman (2007) apresenta dados de que para cada 1000 idosos com mais de 80 anos, de 5 a 6 indivíduos apresentam trombose venosa. A figura 5, indica, de acordo com Heit, Spencer e White (2016), a incidência anual de trombose venosa considerando idade e gênero.

Figura 5 – Incidência anual do tromboembolismo venoso por idade e sexo, para cada 100.000 indivíduos de origem europeia.



Fonte: (HEIT; SPENCER; WHITE, 2016).

4.3 Caracterização do idoso

De acordo com Cho et al. (2013), a população idosa é dividida em três categorias funcionais: independentes, dependentes e aqueles em estado terminal. Por outro lado de acordo com Moraes (2012), os idosos são divididos de acordo com a sua capacidade de humor, comunicação, cognição e mobilidade. Além disso, para esses autores, para se saber em qual nível de gravidade de declínio funcional o idoso se classifica é necessário verificar como são realizadas suas atividades de vida diária. Para os autores Cho et al. (2013) os idosos funcionalmente independentes conseguem realizar suas atividades diárias geralmente sem esforços e precisam de pouco ou nenhum suporte de cuidadores (CHO et al., 2013). Por outro lado, os idosos funcionalmente dependentes possuem dificuldade em realizar atividades simples como tomar banho e por isso necessitam, muitas vezes, de um cuidador (CHO et al., 2013).

Os idosos ainda podem ser classificados entre semidependentes e dependente incompletamente (MORAES, 2012). Ainda de acordo com esse autor, a diferença entre essas duas categorias seria a quantidade de tarefas diárias que um idoso consegue realizar sem necessitar de suporte. Além disso, Cho et al. (2013) explicam que os idosos funcionalmente dependentes são divididos em subcategorias. A primeira subcategoria seria a de idosos biologicamente frágeis, ou seja, apresentam fadiga, mobilidade reduzida, aumento de risco de quedas e emagrecimento (CHO et al., 2013). Contudo, a segunda subcategoria é composta por idosos que possuem funções cognitivas prejudicadas, problemas de memória e personalidade e, por isso, não conseguem cuidar de si mesmos (CHO et al., 2013). Além disso, esses mesmos autores criaram uma categoria para idosos em estados terminais, os quais possuem, geralmente, menos de um ano de vida. Em contrapartida, Moraes (2012) classifica esses idosos como completamente dependentes, ou seja, possui total dependência funcional.

Essa divisão da população idosa feita por Cho et al. (2013), é importante para explicar os valores adequados de glicemia para cada categoria funcional, conforme mostra a Tabela 1.

Apesar da complexidade em definir quem é o indivíduo idoso, geralmente considera-se uma pessoa idosa aquela com idade superior ou igual a 60 ou 65 anos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Contudo, de acordo com Chentli, Azzoug e Mahgoun (2015), é importante que se considere as condições fisiológicas e cardiovasculares do indivíduo. Estas condições, por sua vez, dependem de fatores como a presença de comorbidades (CHENTLI; AZZOU; MAHGOUN, 2015).

Modificações fisiopatológicas como distúrbios renais, hepáticos e até o aparecimento de doenças crônicas podem mudar a resposta do medicamento em um indivíduo idoso (COMISSÃO DE GERONTOLOGIA E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA AO IDOSO, 2016). Dentre algumas alterações no organismo, destacam-se: a metabolização de fármacos prejudicada por declínio das funções hepáticas; diminuição de água nos tecidos e aumento da porcentagem de gordura corporal, cujo aspecto é determinante na distribuição de fármacos e distúrbios renais que afetam a excreção do fármaco, acarretando em provável ajuste de dose (COMISSÃO DE GERONTOLOGIA E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA AO IDOSO, 2016).

Tabela 1 – Valores de glicemia de acordo com a categoria funcional ⁽²⁾

Categoria Funcional	Valores de hemoglobina glicada
Funcionalmente independente	7.0-7.5% / 53-59 mmol/mol
Funcionalmente Dependente	7.0-8.0% / 53-64 mmol/mol
<ul style="list-style-type: none"> • Frágil • Demência 	<ul style="list-style-type: none"> • Até 8.5% / 70 mmol/mol • Até 8.5% / 70 mmol/mol
Estado Terminal	Evitar hiperglicemia sintomática

⁽²⁾ Os alvos glicêmicos devem ser individualizados levando em consideração o status funcional, comorbidades, especialmente a presença de doença cardiovascular, histórico e risco de hipoglicemia, e presença de complicações microvasculares.

Fonte: (CHO et al., 2013).

Considerando especificamente idosos diabéticos, Cho et al. (2013) caracteriza esses indivíduos em três grupos: na primeira categoria estão incluídos os idosos que são independentes e a DM é provavelmente a única doença diagnosticada ou está associada à outra enfermidade. A segunda categoria inclui pacientes que são dependentes de outras pessoas. Esta categoria, por sua vez, é subdividida em idosos frágeis e aqueles com deficiências cognitivas. Finalmente, na terceira categoria, os idosos são considerados pacientes terminais, ou seja, aqueles que possuem doença grave ou alguma malignidade.

A partir das informações acima, é possível perceber a importância de se analisar o idoso com suas próprias características fisiológicas individualizadas e, por isso, ao tratar idosos com medicamentos, esses aspectos devem ser considerados para que a melhor escolha farmacoterapêutica seja feita.

4.3.1 Uso de medicamentos por idosos

Nos últimos vinte anos, o uso de medicamentos por pessoas idosas tem aumentado, juntamente com a redução da qualidade de vida associada à polifarmácia (CHARLESWORTH et al., 2015). A coexistência de doenças com a DM e a trombose, como a hipertensão e a hipercolesterolemia aumentam ainda mais o risco de polifarmácia (CHENTLI; AZZOUG; MAHGOUN, 2015).

Além disso, realizar o controle dos medicamentos utilizados pelo idoso é muito complexo, porque é necessário individualizar o máximo possível sua farmacoterapia (CHO et al., 2013). Para esse fim, o profissional farmacêutico precisa encontrar um equilíbrio entre o controle das enfermidades e a minimização de riscos adversos (CHO et al., 2013). Isto porque, a adesão do paciente à farmacoterapia depende de vários fatores. A dificuldade de deglutição, o não entendimento da prescrição e consequente uso equivocado de medicamento ou dose são alguns dos motivos pelos quais o idoso não adere ao tratamento (COMISSÃO DE GERONTOLOGIA E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA AO IDOSO, 2016).

Adicionalmente à adesão à farmacoterapia e a polifarmácia, os idosos podem seguir prescrições não adequadas. Pois, de acordo com Davidoff et al. (2015), mais de 40% da população idosa dos Estados Unidos da América seguiam uma prescrição contendo uma medicação potencialmente inapropriada entre os anos de 2009 e 2010. No entanto, a Comissão de Gerontologia e Assistência Farmacêutica Ao Idoso (2016), aponta que a cada 80 pacientes idosos que recebem medicações inapropriadas, 16 deles fazem uso de mais de um fármaco inadequado (COMISSÃO DE GERONTOLOGIA E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA AO IDOSO, 2016).

Por fim, ainda de acordo com esse autores, internações e hospitalizações de pacientes idosos poderiam ser evitados se uma adequada administração de

medicamentos tivesse sido realizada. Isto porque, muitos fármacos estão associados a riscos importantes como: quedas, confusão mental e outras mudanças cognitivas (CHO et al., 2013).

4.3.2 Diabetes mellitus no idoso

Apesar da população idosa possuir diferenças fisiológicas, além de habilidades funcionais e expectativas de vida variadas, a DM no idoso comporta-se similarmente a outros indivíduos de distintos grupos etários (HORNICK; ARON, 2018). De acordo com Chentli, Azzoug e Mahgoun (2015) a DM no idoso também significa glicemia em jejum ≥ 1.26 g/l (7.0 mmol/L). Os idosos, em sua maioria, sofrem de DM tipo 2 devido à resistência à insulina (CHENTLI; AZZOU; MAHGOUN, 2015). Entretanto, ainda de acordo com esses autores, a secreção de insulina pode diminuir no estágio final da doença. Por conseguinte, o tratamento e as complicações da DM podem variar entre os idosos, pelos seguintes fatores: duração da hiperglicemia, antecedentes pessoais e comorbidades, sendo as insuficiências renais e cardíacas as mais problemáticas (CHENTLI; AZZOU; MAHGOUN, 2015).

O tipo 2 de DM que é o mais comum entre idosos, pode ter como fator, além dos citados acima, a obesidade (CHENTLI; AZZOU; MAHGOUN, 2015). Esta comorbidade, por sua vez, é responsável pela resistência à insulina, a principal causa de DM tipo 2 e síndrome metabólica em adultos e idosos (TYROVOLAS et al., 2015). Além disso, a deficiência de vitamina D, mostrou-se ser uma causa para resistência à insulina, DM e obesidade (CHENTLI; AZZOU; MAHGOUN, 2015). Isto é reforçado por Cândido e Bressan (2014), que experimentalmente evidenciaram que esta vitamina inibe o acúmulo de gordura, protege as células pancreáticas, reduz a resistência à insulina e aumenta a síntese dessa. Por outro lado, para Chentli, Azzoug e Mahgoun (2015), a própria deficiência em vitamina D é um resultado da obesidade e doenças crônicas como a DM. Ademais, não há provas científicas suficientes de que a deficiência da vitamina D e de outros macronutrientes possam causar, prevenir ou tratar a DM (RODRÍGUEZ-MORÁN et al., 2011).

O idoso diabético, de acordo com Chentli, Azzoug e Mahgoun (2015) geralmente não apresenta poliúria ou polidipsia, sintomas típicos da DM, porque seu limiar renal aumenta com a idade, assim como os mecanismos de ingestão de água são prejudicados. Tendo isso em vista, as complicações decorrentes da DM são normalmente, problemas cardiovasculares, recorrentes infecções urinárias, neuro ou nefropatias (CHENTLI; AZZOUUG; MAHGOUN, 2015). Entretanto, ainda de acordo com esses autores, alguns sinais e sintomas da DM podem ser confundidos com problemas associados à idade. Esses sinais e sintomas podem ser: incontinência urinária, declínio funcional, depressão, fadiga e outros.

Comparando idosos diabéticos com aqueles que não possuem a doença, os primeiros apresentam maiores riscos cardiovasculares, assim como, maiores índices de mortalidade e morbidade (CHENTLI; AZZOUUG; MAHGOUN, 2015). Por outro lado, idosos que apresentam DM detêm os mesmos riscos para complicações micro e macrovasculares que jovens diabéticos (CHENTLI; AZZOUUG; MAHGOUN, 2015). Dentre os distúrbios mais frequentes em consequência da DM, estão as doenças cardiovasculares devido à aterosclerose contínua (ALTABAS, 2015).

Desta forma, as complicações decorrentes da DM e as comorbidades associadas são aspectos relevantes a serem considerados no diagnóstico e tratamento da DM.

4.3.2.1 Farmacoterapia do idoso com DM

Normalmente, os antidiabéticos orais e a insulina, apesar de apresentarem alguns riscos inerentes como todos os medicamentos, são considerados seguros para idosos (CHENTLI; AZZOUUG; MAHGOUN, 2015). Além disso, Cho et al. (2013) estabeleceram algumas recomendações para o controle da hiperglicemia. Em geral, estas recomendações são: iniciar a farmacoterapia em diabéticos, apenas quando mudanças no estilo de vida não forem capaz de controlar os níveis de glicose no sangue; recomendar que mesmo com o uso de antidiabéticos, o paciente permaneça adotando hábitos de vida saudáveis; individualizar a farmacoterapia considerando comorbidades, especialmente a presença de doenças cardiovasculares, estado do

paciente e potencial risco de hipoglicemia; discutir com os possíveis cuidadores dos idosos, fatores que possam interferir na manutenção da farmacoterapia escolhida, por exemplo, se o paciente poderá arcar com os custos do(s) medicamento(s) prescrito(s). Ademais, é também recomendando por Cho et al. (2013), que os pacientes comecem primeiramente com doses baixas dos medicamentos e monitorar sua resposta concomitantemente; analisar o risco benefício da farmacoterapia escolhida e descontinuar terapias desnecessárias e ineficazes, se possível.

Os autores Cho et al. (2013) recomendam diferentes tratamentos para grupos de idosos funcionalmente independentes, funcionalmente dependentes e idosos em estágio final de vida. Para o primeiro grupo, Cho et al. (2013) recomendam que como primeira linha de tratamento, utiliza-se a metformina, introduzindo-a em doses gradativas para evitar intolerância gastrointestinal e monitorar continuamente as funções renais dos pacientes. De acordo com Chentli, Azzoug e Mahgoun (2015), a metformina é um agente sugerido para idosos, devido ao seu baixo risco hipoglicemiante. Contudo, a metformina deve ser usada com cautela por idosos que tem risco de acidose láctica e aqueles com doenças renais (CHENTLI; AZZOU; MAHGOUN, 2015).

Caso o paciente tenha algum problema renal grave, outra terapia inicial deve ser escolhida. Para esta situação, uma sulfonilureia com baixo risco hipoglicemiante deve ser utilizado e deve-se evitar glibenclamida/gliburida (CHO et al., 2013). Isto porque, um dos principais efeitos adversos graves das sulfonilureias é o de causar hipoglicemia (CHENTLI; AZZOU; MAHGOUN, 2015). Em virtude desse efeito, sulfonilureias de curta duração são preferidas devido ao seu baixo risco hipoglicemiante, mas podem propiciar ganho de peso (CHENTLI; AZZOU; MAHGOUN, 2015). Ademais, um inibidor da enzima dipeptidil dipeptidase pode ser utilizado se disponível e acessível. As glinidas também podem ser indicadas para o controle da hiperglicemia pós-prandial e hábitos de alimentação irregulares (CHO et al., 2013).

Como segunda linha de tratamento, Cho et al. (2013) orientam que a metformina poderá ser usada juntamente à uma sulfonilureia com baixo índice de hipoglicemia, se os alvos glicêmicos não forem alcançados. Se necessário, poderá inserir um inibidor de dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Antidiabéticos orais, se contraindicados, podem ser substituídos por insulina basal de longa duração. Já na

terceira linha de tratamento de idosos funcionalmente independentes, uma terapia oral tripla é indicada, assim como insulinas basais ou pré-misturadas ou agonistas de receptor de GLP-1 (CHO et al., 2013). De acordo com Sinclair et al. (2012), inibidores de DPP-4 e agonistas de GLP-1 podem ser indicados à população idosa por apresentarem baixo risco hipoglicemiante e podem ser associados à metformina. De acordo com Chentli, Azzoug e Mahgoun (2015) os agonistas de receptores de GLP-1, se não associados à sulfonilureias, não possuem alto potencial em causar hipoglicemia. Ainda de acordo com esses autores, essa classe de antidiabéticos causa emagrecimento e, portanto, pode ser indicada para pacientes idosos obesos.

Além disso, Duarte et al. (2013) apontam que os agonistas GLP-1, como a liraglutida e a exenatida, possuem propriedades neuroprotetoras, indicando um benefício se administrado em pacientes idosos com doenças neurodegenerativas. Um estudo feito por Dekoven et al. (2014), comparou o custo-benefício da liraglutida, uma vez ao dia, e exenatida, duas vezes ao dia. Esses autores verificaram que apesar do alto custo de ambos os medicamentos, inicialmente, o tratamento com liraglutida é mais caro se comparado com o exenatida. Entretanto, esse mesmo estudo mostrou que a longo prazo, o tratamento com liraglutida apresenta melhor custo-benefício, pois mais pacientes (64,4%) alcançaram níveis de HbA1C < 7%, quando comparado com exenatida (53,6%) (DEKOVEN et al., 2014). Desta forma, para Dekoven et al. (2014), o custo da farmacoterapia com liraglutida acaba se tornando mais vantajosa do que com exenatida a longo prazo.

Quanto à insulinoterapia para esta categoria, recomenda-se que não haja atrasos para o começo adequado desta terapia; iniciar com insulinas basais de longa duração uma vez ao dia; reduzir os erros de dosagem através do uso de insulinas pré-preenchidas no começo da insulinoterapia (CHO et al., 2013). Em épocas passadas, de acordo com Benroubi (2011), a insulina não era tão utilizada, pois médicos e idosos da época preocupavam-se com o risco de hipoglicemia. Atualmente, a disponibilidade de insulinas de longa duração através de canetas, induziram ao uso descomplicado de análogos de insulina por pacientes idosos (CHENTLI; AZZOU; MAHGOUN, 2015).

Para o grupo de idosos funcionalmente dependentes, os autores Cho et al. (2013) recomendam que o alvo HbA1c seja de 7.0-8.0%. Quanto aos medicamentos recomendados, Cho et al. (2013) sugerem os mesmos que os para idosos

funcionalmente independentes. Além disso, Cho et al. (2013) reforçam a importância de se prescrever fáceis regimes farmacoterapêuticos e com baixo risco hipoglicemiante. Para idosos que apresentam fragilidade corporal e aqueles pacientes terminais, no geral, deve-se evitar medicamentos com potencial para diminuir abruptamente a glicemia.

Adicionalmente, Chentli, Azzoug e Mahgoun (2015) indicam que fármacos da classe das tiazolidinedionas, como a pioglitazona, podem favorecer a melhora da secreção de insulina em pacientes com tolerância reduzida a glicose, assim como podem melhorar a resistência a esse hormônio. Um medicamento dessa classe, pioglitazona, pode ser utilizado em associação com a metformina, mas pode propiciar retenção de líquidos, ao mesmo tempo que não deve ser utilizado por idosos com insuficiência cardíaca congestiva (CHENTLI; AZZOUG; MAHGOUN, 2015).

Inibidores de alfa glicosidase diminuem a hiperglicemia pós-prandial e podem ser associados à metformina e outras sulfonilureias (CHENTLI; AZZOUG; MAHGOUN, 2015). Entretanto, por causar distúrbios gastrointestinais e diarreia, seu uso torna-se limitado em idosos (CHENTLI; AZZOUG; MAHGOUN, 2015).

Os inibidores do co-transportador renal de sódio-glicose 2 (SGLT2), são uma nova classe de antidiabéticos (CHENTLI; AZZOUG; MAHGOUN, 2015). Esta nova classe é dificilmente prescrita, devido a altos índices de infecções urinárias e genitais em idosos, além de causarem tontura e hipotensão (CHENTLI; AZZOUG; MAHGOUN, 2015). Ademais, de acordo com Yabe et al. (2015), os inibidores de SGLT2 podem causar hipoglicemia grave devido a depleção do estoque de glicogênio hepático. Dessa forma, essa classe de medicamentos para DM, deve ser indicada com atenção para idosos funcionalmente independentes e evitar em idosos funcionalmente dependentes. Além disso, analisando a lista PRISCUS e a lista de critério de Beers contidas no artigo de Gorzoni, Fabbri e Pires (2012), é possível verificar que não há descrito nenhum hipoglicemiante que seja potencialmente inapropriado para o idoso.

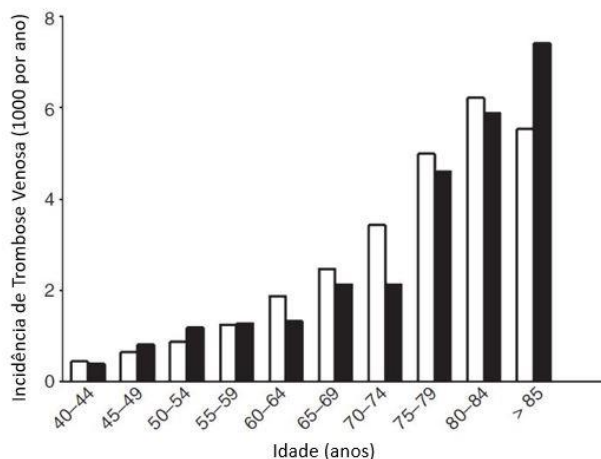
Por fim, apesar dos inúmeros tratamentos disponíveis, a população idosa possui certa limitação ao administrar seus próprios medicamentos. Geralmente, os idosos possuem memória comprometida ou estão deprimidos e não sentem vontade de se cuidar (CHENTLI; AZZOUG; MAHGOUN, 2015). Esses fatores são, por muitas vezes, prejudiciais ao monitoramento apropriado da glicemia e ao tratamento da DM

(CHENTLI; AZZOUG; MAHGOUN, 2015). Devido a isso, idosos com DM precisam de auxílio de uma equipe multidisciplinar e de familiares para que seu adequado tratamento da DM e sua qualidade de vida sejam assegurados (CHENTLI; AZZOUG; MAHGOUN, 2015).

4.3.3 Trombose no idoso

Como dito anteriormente, a trombose é uma doença multifatorial, na qual alguns fatores de risco podem ser adquiridos e outros genéticos. Os idosos, além de apresentarem fatores de risco, como disfunção endotelial, as co-morbidades associadas à idade também são significativas para o desenvolvimento de TVP (ENGBERS; VLIEG; ROSENDAAL, 2010). A figura 6, mostra que a idade é um fator de risco e indica que a população idosa está mais suscetível à trombose, fazendo com que a prevalência dessa doença seja alta nesta faixa etária (ENGBERS; VLIEG; ROSENDAAL, 2010).

Figura 6 – Incidência da primeira Trombose Venosa (TVP e Embolia Pulmonar) por idade e gênero. Os índices são mostrados em 1000 por ano – homens em barra branca e mulheres em barra preta.



Fonte: (ENGBERS,VLIEG,ROSENDAAL, 2010)

Com o aumento da idade, as comorbidades passam a ser prevalentes em idosos, devido ao aparecimento de doenças crônicas (ENGBERS; VLIEG; ROSENDAAL, 2010). Além disso, estima-se que mais de 70% dos idosos apresentam

mais de uma doença crônica (ENGBERS; VLIEG; ROSENDAAL, 2010). No entanto, para Chew et al. (2008), a progressividade e a gravidade das doenças crônicas apresentadas pelo idoso é que indicam se, este indivíduo será propenso a apresentar trombose. Como exemplo para explicar essa afirmação, Chew et al. (2008) aponta que como o câncer tende a ser mais agressivo em indivíduos jovens, a trombose também pode ser considerada mais agressiva para esses jovens do que em idosos. Por outro lado, são as alterações nas características das comorbidades que ditam os riscos relativos entre idosos e jovens (CHEW et al., 2008).

Em idosos, a imobilidade é um fator de risco para a trombose. Visto que, os idosos costumam movimentar-se menos, normalmente por problemas de articulação, aumentam-se as chances de um evento trombótico (HERMANIDES et al., 2009). Além disso, por serem mais frequentes nessa idade, as hospitalizações contribuem e muito para o desenvolvimento da trombose (HERMANIDES et al., 2009). Os autores Soares, Gerelli e Amorim (2010) também apontam que a redução da mobilidade ou a falta dela, assim como, a inatividade por longos períodos no leito e procedimentos pós-operatórios se tornam fatores de risco importantes para a trombose venosa. Isto porque, de acordo com os autores, a inatividade faz com que não haja circulação sanguínea adequada, intensificando a coagulação e podendo gerar trombos. Apesar disso, Pottier et al. (2009) justificam que mais estudos sobre o impacto das internações de idosos no desenvolvimento de trombose precisam ser feitos. Por outro lado, considerando que indivíduos idosos são altamente hospitalizados, essas pessoas possuem, aproximadamente, 40% mais probabilidade de desenvolver trombose (POTTIER et al., 2009).

Há alguns outros fatores de risco específicos da idade avançada. A trombose pode ter como causa genética, mutações na protrombina fator V de Leiden e na protrombina 20210A (ENGBERS; VLIEG; ROSENDAAL, 2010). Essas mutações em idosos, aumentam o risco dessa doença em até cinco vezes (ENGBERS; VLIEG; ROSENDAAL, 2010). Além das condições genéticas, esses autores afirmam que a diminuição da força muscular afeta o bombeamento do sangue pela panturrilha. Essa redução pode levar a refluxo e estase, que conseqüentemente é capaz de favorecer um evento trombótico (ENGBERS; VLIEG; ROSENDAAL, 2010). Por fim, a disfunção endotelial em idosos é um fator importante na formação de trombos (MIGLIACCI et

al., 2007). Isto porque, de acordo com Brooks et al. (2009), características anticoagulantes do endotélio diminuem com a idade.

4.3.3.1 Farmacoterapia do idoso com trombose

De acordo com os autores Robert-ebadi, Gal e Righini (2009), pacientes idosos que foram diagnosticados com TVP, devem receber tratamento com anticoagulantes o mais rápido possível. Exceções são aplicadas para pacientes em que a farmacoterapia com anticoagulantes seja totalmente contraindicada (ROBERT-EBADI; GAL; RIGHINI, 2009). Esses autores ainda preconizam que o tratamento inicial seja feito com a utilização dos fármacos: heparina de baixo peso molecular, fondaparinux e heparina não fracionada nos casos de insuficiência renal severa, associados ao uso de antagonistas orais de vitamina K (ROBERT-EBADI; GAL; RIGHINI, 2009). Essas recomendações farmacoterapêuticas iniciais também são indicadas por Calógero Presti (2015). Ressalta-se, porém, que esse autor não destaca essa recomendação inicial especificamente para idosos. Sendo assim, é importante avaliar o risco-benefício do tratamento com anticoagulantes em idosos, uma vez que, esses indivíduos possuem maiores chances de apresentarem hemorragia (ROBERT-EBADI; GAL; RIGHINI, 2009).

Apesar dos fármacos fondaparinux e heparinas de baixo peso molecular sejam recomendados como tratamento inicial de uma TVP, o fondaparinux possui algumas vantagens (ROBERT-EBADI; GAL; RIGHINI, 2009). Primeiramente, o fondaparinux possui baixíssimo risco de causar trombocitopenia induzida por heparina e por isso não é necessário monitorar níveis de plaquetas (ROBERT-EBADI; GAL; RIGHINI, 2009). Além disso, esses autores também destacam que por ser uma molécula sintetizada, o fondaparinux pode ser vantajoso quanto a evitar reações anafiláticas se comparado à heparinas de baixo peso molecular, que são extraídas de tecido animal. Adicionalmente, Kishimoto et al. (2008) registraram casos de reações anafiláticas devido a contaminação da heparina por sulfato de condroitina. Por outro lado, Robert-ebadi, Gal e Righini (2009) apontam que o fondaparinux deve ser usado com cautela por idosos, pois apesar dos riscos de sangramento como há em todos os anticoagulantes, para o fondaparinux não há antídoto.

De acordo com a American Geriatrics Society (2015), alguns anticoagulantes apresentam riscos de sangramento quando administrados em idosos que possuem distúrbios renais. Estes fármacos são: apixabana, dabigatana, edoxabana, enoxaparina, fondaparinux e rivaroxabana. Além disso, com relação à varfarina, um anticoagulante, a American Geriatrics Society (2015) não recomenda que seja utilizada juntamente à amiodarona e/ou antiinflamatórios não esteroides, pois essas interações podem causar sangramento. Adicionalmente, o critério Starting And Stopping Medication In The Elderly (2011) não indica a utilização da varfarina na primeira TVP sem complicações por mais de seis meses. Também, não recomenda por mais de um ano, o uso desse medicamento na primeira embolia pulmonar sem complicações. Ambas orientações são feitas por não haver benefícios adicionais aos diagnósticos citados acima (STARTING AND STOPPING MEDICATION IN THE ELDERLY, 2011).

De acordo com a American Geriatrics Society (2015), os antitrombóticos considerados inapropriados e que devem ser evitados para idosos são: dipiridamol e a ticlopidina. Isto porque, o primeiro fármaco pode causar hipotensão ortostática e para o segundo fármaco, alternativas mais efetivas estão acessíveis. Também, o critério Starting And Stopping Medication In The Elderly (2011), aponta que dipiridamol não é indicado para idosos com distúrbios hemorrágicos.

Ademais, a duração do tratamento com anticoagulantes em idosos depende dos fatores que causaram a TVP (ROBERT-EBADI; GAL; RIGHINI, 2009). Os autores Schulman et al. (2008), recomendam 3 meses de anticoagulação para TVP causada por situações momentâneas como cirurgias ou traumas. De fato, Robert-ebadi, Gal e Righini (2009) apontam que estudos feitos há mais de 10 anos, também indicaram que de 3 a 6 meses de uso de anticoagulantes ocasionam melhor prevenção de uma recorrência de TVP. Robert-ebadi, Gal e Righini (2009) também destacam que nos casos de TVP recorrente, a farmacoterapia com anticoagulantes a longo prazo é indicada. Para esses casos, verificou-se que as chances de uma nova TVP diminuem em quase 20% comparando com tratamento de até 6 meses (SCHULMAN et al., 2008). Por outro lado, a duração do tratamento de uma TVP idiopática, ou seja, que não há uma causa aparente, é baseada também no risco-benefício que uma farmacoterapia de anticoagulantes pode trazer (ROBERT-EBADI; GAL; RIGHINI, 2009). Isto porque, há uma dificuldade em aplicar isso na prática, pois é necessário

analisar fatores de risco como: idade, índice de massa corpórea, trombose venosa residual e síndrome do anticorpo antifosfolípide (ROBERT-EBADI; GAL; RIGHINI, 2009). E, para identificar riscos de uma nova TVP, são estudadas características biológicas, clínicas e ultrassonográficas (ROBERT-EBADI; GAL; RIGHINI, 2009).

Outra característica também importante para identificar o risco de uma TVP idiopática recorrente é considerar os níveis de D-dímero medidos após 1 mês da descontinuação de anticoagulantes, em que o valor é de $<500\mu\text{g/L}$ (ROBERT-EBADI; GAL; RIGHINI, 2009). Todavia, esses autores destacam que, considerar os níveis de D-dímero em idosos, não é considerado um elemento que auxilie na avaliação de uma nova TVP. Isto porque, a população idosa em geral, já possui níveis baixos de D-dímero (ROBERT-EBADI; GAL; RIGHINI, 2009).

Devido a isso, individualizar o tratamento em idosos, é necessário na falta de um preditivo clínico (ROBERT-EBADI; GAL; RIGHINI, 2009). Tratamentos a longo prazo são eficazes para evitar uma nova TVP, entretanto há maior risco de sangramento (ROBERT-EBADI; GAL; RIGHINI, 2009). Por outro lado, ainda de acordo com Robert-ebadi, Gal e Righini (2009), anticoagulação de baixa intensidade parece ser menos eficiente para diminuir risco de uma nova TVP, porém com menor chance de sangramento. Portanto, como forma de prevenir a recorrência de uma TVP e simultaneamente, garantir a segurança do paciente idoso contra sangramentos, considera-se utilizar um tratamento anticoagulante a longo prazo, reduzindo intensidade deste para um Índice Internacional Normalizado (INR) de 1.5 para 1.9, após os 3 primeiros meses utilizando anticoagulantes com objetivo de INR de 2.0 a 3.0.

4.3.4 Correlação entre a DM e a Trombose no idoso

De acordo com Ageno et al. (2008), um estudo mostrou que pessoas diabéticas possuíam 50% mais chances de ter trombose. Isto porque, quadros de hiperglicemia estimulam a coagulação sanguínea, através de ativação de plaquetas e da hipercoagulabilidade (GRANT, 2007). Devido a isso, de acordo com Hermanides et al. (2009), supõe-se que pacientes com trombose venosa, comumente possuam um quadro de hiperglicemia. Além disso, esses autores ainda mostraram que as altas

taxas de glicose no sangue causam aumento do estresse oxidativo das células, aumento do fator tissular e também, coagulação sanguínea exagerada. Entretanto, apesar de demonstrar uma correlação positiva entre a hiperglicemia contínua, como ocorre na DM e a trombose, outros estudos são necessários para explicar a relação, de fato, entre as duas doenças (HERMANIDES et al., 2009).

Ainda considerando o estudo feito por Hermanides et al. (2009), não foi possível estabelecer se é a trombose que causa a hiperglicemia ou vice versa. A explicação para a primeira hipótese seria a de que a inflamação causada pelo evento trombótico preceda a hiperglicemia. Por outro lado, observou-se que indivíduos intolerantes à insulina teriam mais chances de apresentar trombose, já que, provavelmente a hiperglicemia contribua na causa desse evento cardiovascular (HERMANIDES et al., 2009).

Todavia, Heit et al. (2009), argumenta que a DM somente, não é considerada um fator de risco para trombose. Isto porque, o estudo feito por esses autores, demonstrou que a DM pode estar associada à trombose, somente porque os indivíduos diabéticos estão sujeitos à cirurgias e hospitalizações. Estas, por sua vez, são as contribuições consideradas significantes para o desenvolvimento da trombose, de acordo com Heit et al. (2009).

4.4 Farmacêutico na atenção farmacêutica

4.4.1 Definição e classificação de RNM

De acordo com o Terceiro Consenso de Granada, Resultados Negativos a Medicamentos (RNMs) são considerados consequências negativas à uma determinada farmacoterapia ou à falha durante o processo do tratamento medicamentoso. (CONSENSO, 2007). Além disso, esse Consenso aponta que um Problema Relacionado ao Medicamento (PRM) pode causar um problema de saúde associado a um medicamento (Santos et al., 2019). Por sua vez, os PRMs são situações negativas que causam ou estão prestes a causar um RNM (Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, 2016). Sendo assim, alguns dos PRMs mais

identificados durante a farmacoterapia de um indivíduo são: administração errada de um fármaco, conservação inadequada, prescrição inadequada, interações medicamentosas e outros (Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, 2016). Portanto, quando o resultado esperado do tratamento medicamentoso não é alcançado ou quando novas enfermidades são diagnosticadas nesse indivíduo, diga-se que houve um RNM (Santos et al., 2019).

O Terceiro Consenso de Granada separa os RNMs em três categorias: necessidade, efetividade e segurança. A Figura 7 abaixo explica como deve ser feita a classificação de um RNM dentro dessas categorias.

Figura 7 – Classificação de RNM dentro das categorias: necessidades, efetividade e segurança

Necessidade
(1) Problema de saúde não tratado: O doente sofre de um problema de saúde associado ao fato de não receber a medicação que necessita.
(2) Efeito de medicamento não necessário: O doente sofre de um problema de saúde associado ao fato de receber o medicamento que não necessita.
Efetividade
(3) Ineficácia não quantitativa: O doente sofre de um problema de saúde associado a uma inefetividade não quantitativa da medicação.
(4) Ineficácia quantitativa: O doente sofre de um problema de saúde associado a uma inefetividade quantitativa da medicação.
Segurança
(5) Insegurança não quantitativa: O doente sofre de um problema de saúde associado a uma insegurança não quantitativa da medicação.
(6) Insegurança quantitativa: O doente sofre de um problema de saúde associado a uma insegurança quantitativa da medicação.

Fonte: (CONSENSO, 2007).

Ao verificar as classificações de RNMs e suas subcategorias, constata-se que a identificação de RNMs é uma ferramenta capaz de auxiliar o farmacêutico ou médico na solução de problemas de má administração dos medicamentos (Santos et al., 2019). Ainda de acordo com esses autores, os mesmos explicam que o conceito de inefetividade e insegurança quantitativas diz respeito ao fato de um determinado medicamento poder causar um RNM dessas categorias dependendo da quantidade

do mesmo. Entretanto, um medicamento pode ocasionar um problema de saúde ou não gerar o objetivo terapêutico independente de sua quantidade e tais RNMs são classificados como insegurança e inefetividade não quantitativas (Santos et al., 2019).

4.4.2 Atenção farmacêutica e a atuação do farmacêutico

Historicamente, a atenção farmacêutica começou a ser estabelecida há 40 anos. Em 1975, a Associação Americana de Faculdade de Farmácia (AAFF) indicou que a atenção farmacêutica necessita do farmacêutico para que cada indivíduo tratando-se com medicamentos, utilize-os racionalmente (MENESES; SÁ, 2010). Após 20 anos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) propõe que o farmacêutico deve, além de orientar os pacientes quanto à farmacoterapia, realizar atividades que promovam o bem-estar da população em geral (MENESES; SÁ, 2010).

Em 1998, realiza-se o Consenso de Granada que classifica os PRMs em necessidade, efetividade e segurança (MENESES; SÁ, 2010). Já em 2000, o Programa Dáder é criado como seguimento farmacoterapêutico e em 2002, o Segundo Consenso de Granada ajustou as definições de PRMs, assim como seu conceito (MENESES; SÁ, 2010). Posteriormente, em 2017, é realizado o Terceiro Consenso de Granada, cujo qual, as definições de PRMs são novamente modificadas e são criadas as definições de Resultados Negativos a Medicamentos (RNM) (MENESES; SÁ, 2010).

No Brasil, de acordo com Meneses & Sá (2010) em 2002 foi publicada a obra *Atenção Farmacêutica no Brasil: trilhando Caminhos* que reúne até o seu ano de publicação, trabalhos elaborados que visassem a promoção da atenção farmacêutica. Este trabalho é composto de recomendações e métodos que facilitam o incentivo à prática da atenção farmacêutica, por meio do engajamento do farmacêutico e da elaboração de políticas nacionais de medicamentos (MENESES; SÁ, 2010).

Ainda no Brasil, em 1988, a Secretaria de Saúde do Estado do Ceará foi precursora da implantação da organização da Assistência Farmacêutica (MENESES; SÁ, 2010). Posteriormente, em 1993 também no Ceará, de acordo com Meneses & Sá (2010) foi criado o Sistema Integral de Assistência Farmacêutica, o que gerou,

através de profissionais farmacêuticos, a organização da atuação desses profissionais. Além disso, o estado do Ceará torna-se pioneiro, também, ao consolidar princípios e conceitos quando realizou um trabalho sobre como desenvolver a atenção farmacêutica no Brasil (MENESES; SÁ, 2010). Este trabalho, por sua vez, tornou-se um marco na expansão e implementação das ações de atenção farmacêutica (MENESES; SÁ, 2010).

A atenção farmacêutica engloba atividades farmacêuticas como a dispensação de medicamentos, acompanhamento farmacêutico, atendimento e orientação farmacêutica (MENESES; SÁ, 2010). Estes autores também destacam que, estas atividades, por sua vez, compõem estratégias que se destinam a alcançar terapias medicamentosas mais eficientes e seguras.

Na dispensação, o farmacêutico é o profissional de saúde capaz de intervir no uso irracional de medicamentos (OLIVEIRA; FARHAT; FEGADOLLI, 2012). Isto porque, de acordo com a RDC nº 44 de 2009 (ANVISA, 2009), o farmacêutico tem o papel de orientar, quando na dispensação, a importância do cumprimento da posologia, interação medicamentosa à alimentos e a outros fármacos, o adequado armazenamento do produto farmacêutico, além desse profissional ser capaz de identificar uma reação adversa. Além dessas funções, o paciente deve ter quaisquer dúvidas sobre sua farmacoterapia sanadas, pois a adesão ao tratamento e a redução de falhas na administração ficam prejudicadas se a assistência farmacêutica não foi satisfatória (OLIVEIRA; FARHAT; FEGADOLLI, 2012).

De acordo com Galato et al. (2008), o paciente espera ser bem acolhido pelo farmacêutico, de forma que os dois indivíduos estabeleçam uma relação de confiança. Para isso, esse profissional deve propiciar um ambiente privado e usar uma tonalidade de fala apropriada (GALATO et al., 2008). Além disso, Oliveira, Farhat e Fegadolli (2012) apontam a importância do paciente sair do atendimento farmacêutico, compreendendo por completo, todas as orientações dadas pelo profissional farmacêutico. Por fim, ainda de acordo com essas autoras, o estabelecimento de um relacionamento entre farmacêutico e o paciente, faz com que este volte a procurar os serviços farmacêuticos.

4.4.3 Atenção farmacêutica para o idoso

Com o aumento da expectativa de vida e conseqüentemente da população idosa, há crescimento das taxas de doenças crônicas e uso de medicamentos (MENESES; SÁ, 2010). Além disso, devido a polifarmácia e mudanças farmacocinéticas e farmacodinâmicas, os idosos são mais propensos a apresentarem interações medicamentosas e reações adversas (MENESES; SÁ, 2010). Devido a isso, os autores (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2015), destacam que intervenções farmacêuticas fornecidas a idosos e/ou seus acompanhantes, familiares e médicos causam diminuição do risco de possíveis RNMs, além de promover orientações para um regime terapêutico adequado.

Devido a dificuldade dos idosos em seguirem a terapia medicamentosa adequadamente, os autores Meneses & Sá (2010) demonstram possíveis abordagens ao idoso para que este receba a atenção farmacêutica apropriada.

É de conhecimento que o uso racional de medicamentos deve ser praticado por toda a população independente de sua idade. Todavia, os idosos apresentam modificações metabólicas que interferem na ação de um fármaco em seu organismo (MENESES; SÁ, 2010). A toxicidade causada por medicamentos pode ser muito mais prejudiciais aos idosos devido ao declínio renais e hepáticos, fazendo com que haja interferência na farmacoterapia (AGUIAR et al., 2008). Além disso, os idosos estão muito mais propensos a apresentar reações adversas, por utilizarem até cinco medicamentos simultaneamente (AGUIAR et al., 2008).

4.5 Principais e frequentes RNMs encontrados na farmacoterapia da DM e trombose

4.5.1 RNMs na farmacoterapia da DM

Devido ao fato de que a DM é uma doença de elevada prevalência e, geralmente, associada à outras comorbidades, o controle glicêmico da DM é essencial

para evitar complicações relacionadas à essa doença (MARCZYNSKI et al., 2016). Entretanto, para Nathan et al. (2008), alguns fatores negativos como a não aderência ao tratamento e estilo de vida pouco saudável são prejudiciais ao tratamento adequado da DM, especialmente a de tipo 2. Ainda, Huri e Ling (2013) e Roozendaal e Krass (2009) apontam que a alta prevalência de problemas relacionados a medicamentos na DM relacionam-se, principalmente, à polifarmácia e grande número de comorbidades.

Um estudo feito por Marczyński et al. (2016) indicou que entre os fatores associados ao controle insatisfatório da glicemia estavam: a idade avançada, histórico familiar de DM, problemas negativos relacionados a medicamentos antidiabéticos e presença de outras terapias associadas ao tratamento da DM. Além disso, apesar da idade avançada ser considerada um fator de risco para o diagnóstico de DM, verificou-se que adultos, com média de idade de 50 anos, obtiveram controle inadequado da glicemia (MARCZYNSKI et al., 2016). Esses autores ainda destacaram que o aumento das taxas de mortalidade de indivíduos com DM elevou-se consideravelmente dos 18 aos 60 anos ou mais, porque há alta prevalência de adultos que não controlavam adequadamente a doença.

Apesar dos autores Thompson et al. (2014) terem destacado que as condições econômicas, presença de comorbidades, polifarmácia, efeitos adversos, uso de antidiabéticos injetáveis e funções cognitivas prejudicadas são condições limitantes ao controle glicêmico adequado, o estudo feito por Marczyński et al. (2016) demonstrou controvérsias à essas afirmações. Isto porque esses autores afirmaram que para os indivíduos estudados, os fatores indicados acima não foram totalmente associados à falta de manejo da DM. Por outro lado, neste estudo, o controle satisfatório da DM foi associado à utilização de antidiabéticos em terapia combinada e diminuição de resultados negativos a medicamentos (MARCZYNSKI et al, 2016).

Ainda no estudo feito por Marczyński et al. (2016) verificou-se que na população estudada, a metformina e a insulina humana recombinante (NPH) eram os fármacos mais prescritos para o tratamento da DM. Além disso, constatou-se que pacientes com o controle glicêmico adequado, a monoterapia utilizando apenas metformina foi a mais prescrita (MARCZYNSKI et al, 2016). Considerando também o estudo feito por esses autores, verificou-se que pacientes que faziam uso de dois ou

mais agentes antidiabéticos possuíam maior risco de não obter o controle adequado da doença.

A Tabela 2 mostra os medicamentos prescritos para pacientes diabéticos que apresentam controle satisfatório ou insatisfatório da DM.

Tabela 2 – Frequência de fármacos prescritos para DM tipo 2 de acordo com controle glicêmico

Fármacos	Satisfatório	Insatisfatório
Biguanida		
Metformina	32	47
Sulfonilureia		
Glibenclamida	2	3
Glicazida	5	10
Glimepirida	5	3
Inibidores α-glicosidase		
Acarbose	1	0
Gliptina		
Vildagliptina	1	4
Insulinas		
Insulina NPH	25	36
Insulina Regular	6	18
Total de pacientes	77	121

Fonte: (MARCZYNSKI et al, 2016)

Portanto, analisando a Tabela 2, foi possível verificar que dos 198 indivíduos diabéticos estudados por Marczyński et al. (2016), 77 pacientes apresentaram controle adequado da DM, representando 39%. Por outro lado, 121 indivíduos apresentaram controle insatisfatório o que equivale a 61% do total de pacientes estudados.

De acordo com Marczyński et al. (2016), observou-se que a farmacoterapia utilizada em indivíduos que apresentaram controle glicêmico satisfatório, foi a administração da monoterapia com a metformina e a combinação da metformina com a insulina NPH, enquanto que no grupo de pacientes com controle insatisfatório de glicemia, a farmacoterapia observada foi a combinação de metformina e alguma sulfoniluréia e também, a combinação de metformina com a insulina NPH (MARCZYNSKI et al, 2016). Por consequência, neste estudo, o uso de insulina NPH e metformina mostrou-se eficiente em reduzir os níveis glicêmicos de pacientes diabéticos, entretanto também se verificou que essa farmacoterapia esteve associada ao controle insatisfatório da doença, de acordo com a Tabela 3.

Tabela 3 – Quantidade de pacientes com controle satisfatório ou insatisfatório da DM, de acordo com tipo de farmacoterapia.

	Satisfatório	Insatisfatório
Monoterapia		
Metformina	14	5
Insulina NPH	8	3
Associação de dois agentes antidiabéticos		
Metformina + Sulfonilureia	3	12
Metformina + Insulina NPH	9	12
Metformina + Vildagliptina	0	4
Insulina regular + NPH	2	6
Insulina NPH + Sulfonilureia	1	0
Total de pacientes	37	42

Fonte: (MARCZYNSKI et al, 2016).

Analisando a Tabela 3, verificou-se que dos 37 pacientes do estudo de Marczyński et al. (2016), 14 apresentaram um controle adequado da DM, utilizando apenas a metformina como monoterapia e 9 adquiriram adequados valores glicêmicos, com a administração da associação entre metformina e insulina NPH. Por outro lado, de acordo com os dados desses autores, houve também um controle insatisfatório da DM relacionada ao uso de metformina e insulina NPH. Isto porque, quase 30% de pacientes com valores glicêmicos insatisfatoriamente controlados, relataram o uso de metformina e insulina NPH. Verificou-se também pela Tabela 3, que indivíduos utilizando a combinação metformina e sulfoniluréia também representaram quase 30% de diabéticos inadequadamente controlados (MARCZYNSKI et al, 2016). Uma explicação, de acordo com Marczyński et al. (2016), da combinação metformina e insulina NPH terem sido relacionadas tanto ao controle satisfatório quanto ao insatisfatório, é elevada quantidade de prescrições destes dois fármacos.

Além disso, Marczyński et al. (2016) apontaram que a falta de atividade física e hábitos alimentares não saudáveis explicaram, em parte, os resultados encontrados no estudo no qual aproximadamente 50% dos pacientes estudados apresentam algum resultado negativo a medicamento. Além disso, Chua et al. (2014) e Jarab et al. (2014) afirmaram que o controle da DM, é extremamente importante para explicar o gerenciamento adequado dessa doença. Sendo assim, quando os níveis glicêmicos na DM não estarem controlados, umas das principais causas podem ter sido os

resultados negativos a medicamentos ou a não aderência correta à farmacoterapia prescrita.

Ainda considerando o estudo feito por Marczyński et al. (2016), observou-se que o principal RNM no grupo com controle da glicemia inadequada, trata-se de ineficácia quantitativa do medicamento. Isto porque, esse grupo não cumpria com a frequência e/ou doses diárias dos medicamentos (MARCZYNSKI et al, 2016). Além disso, uma ineficácia não quantitativa do medicamento pode estar relacionada à interações medicamentosas que reduzem a eficácia dos agentes antidiabéticos como a associação de insulina com betabloqueadores e levotiroxina (MARCZYNSKI et al, 2016).

Tendo em vista que, de acordo com o estudo feito por Marczyński et al. (2016), a metformina e as insulinas foram os fármacos mais prescritos, tem-se também observado mais relatos de efeitos adversos relacionados a esses fármacos (tabela 4).

Tabela 4 – Caracterização de reações adversas aos fármacos de acordo com o controle glicêmico

Fármacos	Efeito adverso	Satisfatório	Insatisfatório
Metformina	Dor abdominal, diarréia, náusea e azia	10	17
Insulina regular e/ou NPH	Crises de hipoglicemia	0	2
Total		10	19

Fonte: (MARCZYNSKI et al, 2016).

Com relação as interações medicamentosas, a insulina foi considerada o principal agente hipoglicemiante com maior chance de causar RNMs relacionados à inefetividade e segurança, no estudo feito por Marczyński et al. (2016). Isto é devido a insulina ter sido associada a crises de hipoglicemia devido a interações medicamentosas (MARCZYNSKI et al, 2016). Por outro lado, a metformina foi o antidiabético mais associado a efeitos adversos e de todos os casos de efeitos adversos presentes no estudo de Marczyński et al. (2016), um terço eram consequentes do uso de antidiabéticos orais e insulina. Adicionalmente, Huri e Wee (2013) perceberam em seu estudo que os principais problemas relacionados a medicamentos na farmacoterapia da DM foi a falta de conhecimento da própria

doença, problemas de dosagem, interações medicamentosas e a escolha dos agentes antidiabéticos.

Considerando novamente o estudo feito por Marczynski et al. (2016), os eventos adversos com relação à segurança, eram principalmente os sintomas gastrointestinais associados à metformina. Além disso, os autores Valerón e Pablos-Velasco (2013) confirmam essa informação e verificaram em seu estudo que os efeitos gastrointestinais são considerados os efeitos adversos mais importantes relacionados ao uso da metformina. E, finalmente, através do estudo realizado por Marczynski et al. (2016), indivíduos apresentando algum RNM, devem ser priorizados quanto ao recebimento de intervenções pelo farmacêutico e médico responsáveis. Além disso, esses autores apontam a importância de se avaliar os aspectos pessoais de cada paciente a fim de promover a melhor intervenção que cause em melhora dos hábitos de vida desse paciente.

Thompson et al. (2014) apontaram que limitações econômicas também se tratavam de empecilhos para o controle glicêmico adequado de idosos com DM. Desta forma, esses autores também destacaram a importância do custo que os agentes hipoglicemiantes possuem para o tratamento de idosos com DM. A polifarmácia, além de poder causar interações medicamentosas e reações adversas, também é capaz de causar impacto adicional na economia do idoso com orçamento limitado.

A tabela 5 mostra as limitações da farmacoterapia utilizada em idosos diabéticos, considerando também o alto custo dos fármacos.

Tabela 5 – Limitações da farmacoterapia da DM em idosos

Classe dos fármacos	Aspectos a serem considerados
Biguanidas	<ul style="list-style-type: none"> • Ajuste da dose na disfunção renal • Efeitos adversos no trato gastrointestinal • Deficiência de vitamina B12 • Contradições sobre qual nível de disfunção renal, essa classe de fármaco deve ser contraindicada
Sulfonilureias	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglicemia • Gliburida: evitar se a depuração de creatinina é menor que 50 mL/min

Classe dos fármacos	Aspectos a serem considerados
Tiazolidinediona	<ul style="list-style-type: none"> • Edema • Rosiglitazona: risco cardiovascular • Pioglitazona: câncer de bexiga • Fraturas
	<ul style="list-style-type: none"> • Custo • Ajuste da dose na disfunção renal
Inibidores da α -glicosidase	<ul style="list-style-type: none"> • Efeitos adversos no trato gastrointestinal • Interações entre medicamentos
Sequestradores de ácidos biliares	<ul style="list-style-type: none"> • Efeitos adversos no trato gastrointestinal • Alta quantidade de administração de pílulas, por dia.
Agonistas de GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> • Custo • Emagrecimento • Exenatida: evitar se a depuração de creatinina é menor que 30 mL/min • É necessária injeção subcutânea
Miméticos de amilina	<ul style="list-style-type: none"> • Custo • Risco de hipoglicemia • É necessária injeção subcutânea • Múltiplas doses diárias
Insulina	<ul style="list-style-type: none"> • É necessária injeção subcutânea • Monitoramento constante da glicemia • Risco de hipoglicemia • Comprometimento funcional

Fonte: (THOMPSON et al., 2014)

4.5.2 RNMs na farmacoterapia da trombose

Os autores Robert-Ebadi, Gal e Righini (2009) apontam considerações relevantes quando se prescreve um anticoagulante a idosos. Primeiramente, a idade avançada já é considerada um fator de risco independente de acontecimentos de hemorragias tendo em vista todos os tratamentos anticoagulantes (SCHULMAN et al., 2008). Devido a isso, os principais RNMs na farmacoterapia com anticoagulantes, diz respeito a riscos hemorrágicos.

Utilizando heparina não fracionada como tratamento inicial, identificou-se que a taxa de sangramento cresce exponencialmente em pacientes idosos acima de 72 anos (ROBERT-EBADI; GAL; RIGHINI, 2009). Além disso, esses autores destacam que mudanças fisiológicas em idosos, como fatores de coagulação, peso e composição corporal, afetam a farmacodinâmica da heparina não fracionada. Isto porque, verificou-se que a população idosa precisa de doses baixas de heparina, para se atingir o objetivo terapêutico desejado (ROBERT-EBADI; GAL; RIGHINI, 2009). Por sua vez, a heparina é um fármaco que se liga facilmente à muitas proteínas plasmáticas e por isso se doses padrões forem administradas em idosos, há risco de hemorragia. Sendo assim, é necessário realizar um controle de dose da heparina e diminuir o risco de um RNM de insegurança quantitativa.

Um dos efeitos adversos mais graves decorrentes do uso de heparina não fracionada é a trombocitopenia induzida por heparina (ELALAMY et al., 2008). Este efeito adverso caracteriza-se por redução da contagem de plaquetas em até 50% ou menos e pode aparecer em 4 a 14 dias após o início da farmacoterapia com heparina não fracionada (ELALAMY et al., 2008). Ainda de acordo com Elalamy et al. (2008), este tipo de trombocitopenia tem uma reação imune que gera anticorpos contra várias quimionas como o fator plaquetário 4, interleucina 8 ou ativação de neutrófilos peptídicos 2. Entretanto, o alvo antigênico mais comum é o complexo heparina-fator plaquetário 4 que induz a produção de epítomos antigênicos (ELALAMY et al., 2008). Considerando que as imunoglobulinas G são os anticorpos mais encontrados, estes por sua vez, conduzem à geração de trombina sistêmica através da ativação de plaquetas, células endoteliais e monócito. (ELALAMY et al., 2008). Apesar da baixa contagem de plaquetas, os autores Elalamy et al. (2008) indicam que trombocitopenia induzida por heparina é uma síndrome pró-trombótica. Por fim, é importante destacar que o tratamento a esse efeito adverso da heparina precisa ser feito o mais rápido possível, através da retirada da heparina e substituição por outro fármaco (ELALAMY et al., 2008). Portanto, a heparina não fracionada pode acarretar em um RNM de insegurança não quantitativa por causar possível trombocitopenia.

As heparinas de baixo peso molecular são relacionadas a menores taxas de hemorragia podendo causar trombocitopenia induzida por heparina e por isso são preferidas, em vez da heparina não fracionada (ROBERT-EBADI; GAL; RIGHINI, 2009). Os autores Hirsh et al. (2008) explicam que essas heparinas de baixo peso

molecular ligam-se com menor avidéz a proteínas plasmáticas e por isso, causam menos risco de hemorragia se comparado à heparinas não fracionadas. Já o fármaco “fondaparinux”, se administrado em doses terapêuticas de 7.5 mg/dia, possui chances similares de causar sangramento comparando à heparina não fracionada e à heparina de baixo peso molecular (ROBERT-EBADI; GAL; RIGHINI, 2009). Esses autores ainda destacam que ao administrar esses medicamentos em idosos, é importante verificar as funções renais desses para reduzir o risco de hemorragias.

De acordo com Alquwaizani et al. (2013), a hemorragia é o principal problema associado ao uso de heparina de baixo peso molecular. Por outro lado, Schulman et al. (2008) observaram que as taxas de hemorragia fatal são reportadas em apenas 0,8% dos pacientes em seu estudo. Além disso, a trombocitopenia induzida pela heparina também pode ocorrer através do uso de heparinas de baixo peso molecular (ALQUWAIZANI et al., 2013). Todavia, esses autores destacam que, os riscos de um diagnóstico de trombocitopenia utilizando heparina de baixo peso molecular são dez vezes menores do que com heparina não fracionada. Como tratamento de escolha para esse tipo de trombocitopenia, utiliza-se inibidores direto de trombina (WARKENTIN et al., 2008). Ademais, apesar de ocorrer com menos frequência do que durante o uso de heparina não fracionada, as heparinas de baixo peso molecular podem estar associadas ao aparecimento de osteoporose (GARCIA et al., 2012). Por sua vez, os autores Alquwaizani et al. (2013) reforçam que o fondaparinux não deve ser administrado em pacientes com insuficiência renal grave, assim como não devem ser utilizados como profilaxia em pacientes com peso corporal abaixo de 50 kg.

A varfarina é um fármaco anticoagulante extensivamente prescrito, mas pode apresentar sérias complicações hemorrágicas (ROBERT-EBADI; GAL; RIGHINI, 2009). Além disso, por apresentar interações medicamentosas diversas, torna-se um desafio do profissional da saúde avaliar e manter a segurança da anticoagulação durante a farmacoterapia (ROBERT-EBADI; GAL; RIGHINI, 2009). A população idosa, por sua vez, possui maiores taxas de hemorragia através do uso da varfarina, de acordo com, Schulman et al. (2008). Além disso, Robert-Ebadi, Gal e Righini (2009) verificaram que pacientes idosos com mais de 80 anos, tinham risco aumentado de ter uma hemorragia intracraniana, mesmo sem o uso de varfarina. Já Hylek et al. (2007) observaram que os índices de hemorragia devido ao uso de varfarina aumentam em quase três vezes para pacientes com idade ≥ 80 anos durante o

primeiro ano de tratamento com este fármaco. Portanto, considerando os riscos hemorrágicos, idosos que utilizam varfarina podem apresentar um RNM de insegurança não quantitativa.

Ademais, outro aspecto importante ao prescrever anticoagulantes orais a pacientes idosos é evitar hipercoagulação enquanto se espera diminuir o risco de hemorragias (ROBERT-EBADI; GAL; RIGHINI, 2009). Esses autores destacam que alguns clínicos superestimam o risco de hemorragia em idosos e acabam se sentindo responsáveis pelas possíveis complicações hemorrágicas do que tratar as complicações tromboembólicas devido à ausência de um tratamento antitrombótico adequado. Devido a isso, a população idosa que não recebe o tratamento anticoagulante apropriado pode sofrer de um RNM de necessidade, no qual sofre um problema de saúde por não receber a medicação que necessita.

4.6 Elaboração do fluxograma farmacêutico

O fluxograma proposto para idosos se inicia com o requerimento de exames pela equipe médica para diagnosticar as doenças DM e trombose. Os exames de glicose plasmática em jejum, glicemia após 2 horas de ingestão de 75 g de glicose ou HbA1c são os indicados para se ter um diagnóstico de Diabetes de acordo com a World Health Organization (2016). Por outro lado, para diagnosticar a trombose, se deve considerar o exame físico, score de Wells, teste D-dímero e os diagnósticos de imagem: Eco Doppler Colorido e Tomografia Computadorizada (CALÓGERO PRESTI, 2015). Após identificado que o idoso possui essas comorbidades, o fluxograma propõe que seja realizado um tratamento multidisciplinar. Isto porque, se considera que farmacêuticos, médicos, nutricionistas, enfermeiros e fisioterapeutas trabalhem em conjunto para fornecer o tratamento mais adequado ao paciente idoso diabético e com trombose.

Para o tratamento dessas comorbidades, deve-se preferencialmente dispor da farmacoterapia contida na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018), uma vez que, essa lista visa no âmbito SUS, diminuir o uso irracional de medicamentos e garantir seu acesso. Para idosos com

DM, de acordo com os medicamentos considerados mais adequados pelos autores Cho et al. (2013) e Chentli, Azzoug e Mahgoun (2015), os encontrados na lista do RENAME (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018) estão: metformina, gliclazida e as insulinas humanas NPH e regular. Enquanto que para idosos que apresentam trombose, o RENAME (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018) dispõe dos seguintes fármacos considerados apropriados, de acordo com os autores Robert-Ebadi, Gal e Righini (2009) e a American Geriatrics Society (2015): heparina sódica e varfarina. Com embasamento neste relatório do Ministério da Saúde foi desenvolvido o fluxograma para este trabalho.

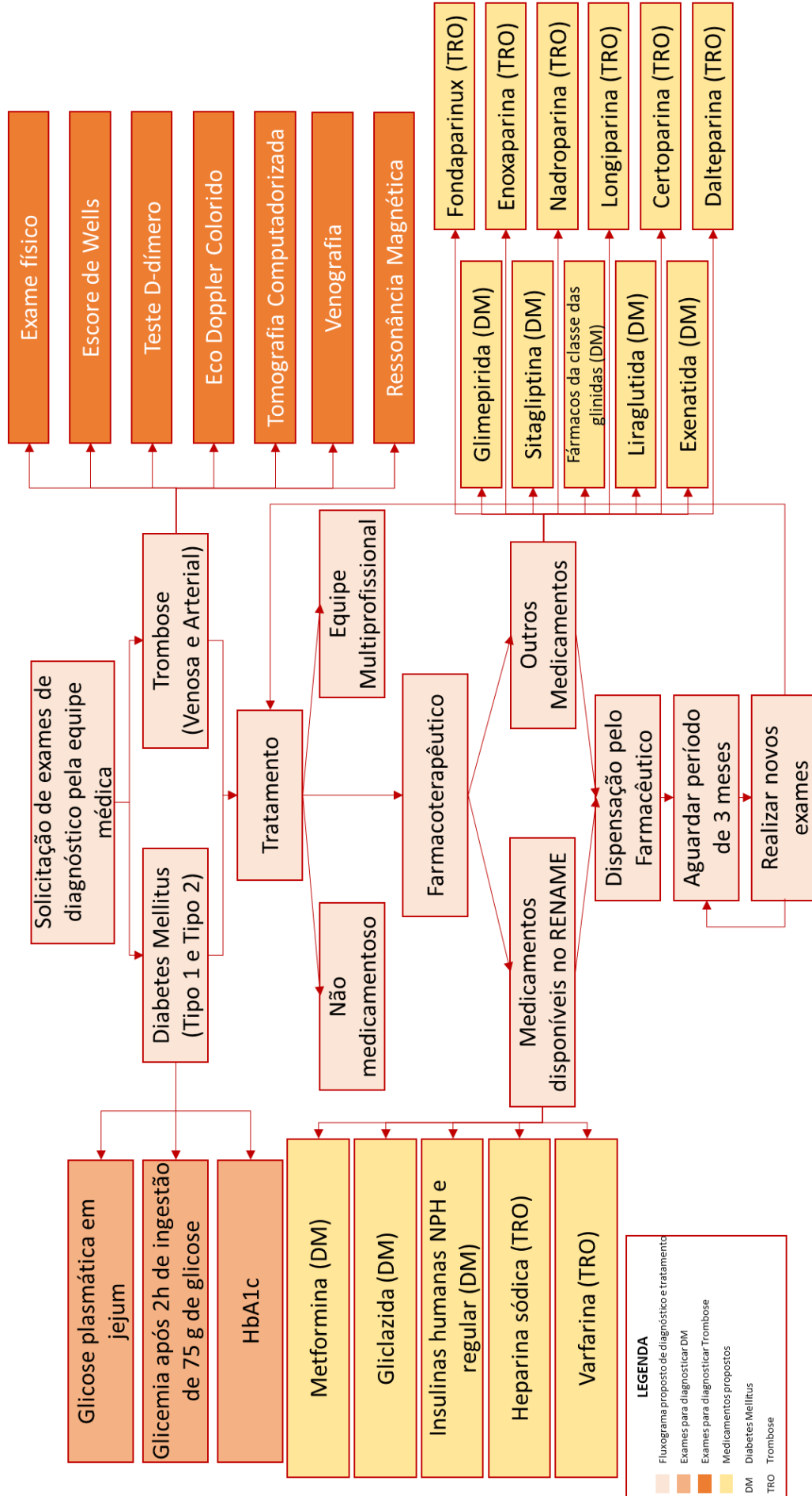
Além da farmacoterapia disponibilizada pelo RENAME (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018), há outros medicamentos que são também indicados para o tratamento da DM em idosos. Para Chentli, Azzoug e Mahgoun (2015), a glimepirida é sulfonilureia de curta duração que pode ser utilizada pelos idosos. Enquanto que para Cho et al. (2013), a sitagliptina (inibidor de enzima dipeptidil dipeptidase) e fármacos da classe das glinidas também podem participar da farmacoterapia para essa doença. Além disso, apesar do alto custo, os autores Duarte et al. (2013) apontam que os medicamentos liraglutida e exenatida (agonistas de GLP-1) podem apresentar benefícios adicionais ao idosos diabéticos, além de controlar a glicemia. Similarmente, há medicamentos para o tratamento da trombose que não estão contidos na lista do RENAME (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018), são estes: o fondaparinux e heparinas de baixo peso molecular como a enoxaparina, nadroparina, longiparina, certoparina e dalteparina (ROBERT-EBADI; GAL; RIGHINI, 2009).

De acordo com os autores Nunes, Lopes e Fonteles (2012) foi possível observar que após 3 meses recebendo o serviço de atenção farmacêutica, houve aumento do número de pacientes que obtiveram níveis adequados de HbA1c (< 7,0%). Ainda de acordo com esses autores, após 6 meses do recebimento desse serviço farmacêutico, foi verificado um aumento ainda maior de pacientes com controle adequado da HbA1c. Portanto, o fluxograma proposto neste trabalho visa mostrar a importância da assistência e da atenção farmacêutica como serviços relevantes para o controle da DM e outras comorbidades, sendo esses serviços oferecidos a uma frequência trimestral.

Conforme indicado anteriormente, após o acompanhamento de 3 meses é feito um novo contato com o paciente para identificar se o tratamento proposto está

apropriado, com base em exames. De acordo com os respectivos resultados, deve-se verificar se a DM e a trombose do idoso estão controladas. Isto porque, se isso ocorrer, o tratamento farmacoterapêutico é mantido. Caso isto não ocorra, o fluxograma sugere que a equipe multidisciplinar reavalie o caso do paciente. Do ponto de vista farmacêutico, medicamentos que não constam na lista RENAME (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018), devem ser considerados.

Com relação aos RNMs, de acordo com o critério Starting And Stopping Medication In The Elderly (2011), criar uma lista de fármacos que devem ser evitados pelos idosos é complexo. Algumas listas como o critério de Beers e o Starting And Stopping Medication In The Elderly não conseguem reduzir de forma efetiva, a mortalidade e morbidade dos idosos causadas por eventos adversos a medicamentos. Além disso, esses critérios apenas ajudam a identificar sinais de alerta que requerem intervenções, mas isso não deve substituir a observação do paciente, pelo profissional da saúde, como indivíduo com suas próprias crenças e dificuldades (STARTING AND STOPPING MEDICATION IN THE ELDERLY, 2011).



5 CONCLUSÃO

Com a realização desse trabalho foi possível observar que escolher o tratamento mais apropriado para o paciente idoso, requer uma atenção mais individualizada por parte dos profissionais da saúde. Isto porque, o paciente idoso apresenta certas limitações quanto a resposta adequada a um medicamento. As modificações metabólicas, o uso incorreto de medicamentos e a polifarmácia são alguns exemplos dessas limitações.

Baseando-se nos materiais encontrados, foi possível desenvolver um fluxograma de atendimento a pacientes idosos que apresentam DM e trombose. Esse fluxograma demonstra quais são os principais exames de diagnóstico para essas duas doenças, além auxiliar na escolha do tratamento farmacoterapêutico, considerando os medicamentos disponíveis ou não no RENAME. Ademais, é também destacado, a importância de uma equipe multidisciplinar no tratamento desses pacientes, bem como a realização de novos exames para o acompanhamento trimestral.

Ao longo dos anos, o surgimento de novos estudos científicos e desenvolvimento e melhoramento de fármacos antidiabéticos e antitrombóticos trará alternativas de tratamento para pacientes idosos com DM e trombose. Desta forma, torna-se cada vez mais relevante a individualização da farmacoterapia desses pacientes, cabendo aos profissionais da saúde a análise e mitigação da ocorrência de RNMs.

REFERÊNCIAS

AGENO, W. et al. Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism: A Meta-Analysis. **Circulation**, [s.l.], v. 117, n. 1, p.93-102, 1 jan. 2008. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

<http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.107.709204>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18086925>. Acesso em: 13 fev. 2018.

AGUIAR, Patrícia M. et al. Avaliação da Farmacoterapia de Idosos Residentes em Instituições Asilares no Nordeste do Brasil. **Latin American Journal Of Pharmacy**, São Paulo, v. 27, n. 3, p.454-459, 10 maio 2008. Disponível em:

<http://www.latamjpharm.org/trabajos/27/3/LAJOP_27_3_3_3_Z8FICZMB32.pdf>. Acesso em: 11 abr. 2018.

ALQUWAIZANI, Mohammed et al. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. **Current Emergency And Hospital Medicine Reports**, [s.l.], v. 1, n. 2, p.83-97, 21 abr. 2013. Springer Nature.

<http://dx.doi.org/10.1007/s40138-013-0014-6>. Disponível em: <link.springer.com/article/10.1007/s40138-013-0014-6>. Acesso em: 01 abr. 2018.

ALTABAS, V.. Diabetes, Endothelial Dysfunction, and Vascular Repair: What Should a Diabetologist Keep His Eye on?. **International Journal Of Endocrinology**, [s.l.], v. 2015, p.1-14, 2015. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/848272>.

Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4452196/>. Acesso em: 20 fev. 2018.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Standards of Medical Care in Diabetes. Estados Unidos da América, 21 ago. 2017. Disponível em: <care.diabetesjournals.org>. Acesso em: 21 ago. 2017.

AMERICAN GERIATRICS SOCIETY. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **Journal Of The American Geriatrics Society**, [s.l.], v. 63, n. 11, p.2227-2246, 8 out. 2015. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.13702>. Disponível em:

<www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26446832>. Acesso em: 12 fev. 2018.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 44, de 2009. **Rdc Nº 44, de 17 de Agosto de 2009**. Distrito Federal, BRASÍLIA, Disponível em: <www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/legislacao/item/rdc-44-2009>. Acesso em: 10 mar. 2018.

AG, Bayer. **Formação de um Trombo**. Disponível em: <<https://www.thrombosisadviser.com/formacao-de-um-trombo/>>. Acesso em: 16 mar. 2019.

BAGOT, Catherine N.; ARYA, Roopen. Virchow and his triad: a question of attribution. **British Journal Of Haematology**, [s.l.], v. 143, n. 2, p.180-190, out. 2008. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07323.x>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18783400>. Acesso em: 5 mar. 2018.

BATES, Shannon M. et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest**. Hamilton, p. 351-418. 23 jan. 2012. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278048/?tool=pmcentrez>. Acesso em: 11 fev. 2018.

BENROUBI, Marian. Fear, guilt feelings and misconceptions: Barriers to effective insulin treatment in type 2 diabetes. **Diabetes Research And Clinical Practice**, [s.l.], v. 93, p.97-99, ago. 2011. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8227\(11\)70021-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8227(11)70021-3). Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21864760>. Acesso em: 25 fev. 2018.

BIKDELI, Behnood; SHARIF-KASHANI, Babak. Venous Thromboembolism: A Persian Perspective to Prevention, Diagnosis, and Treatment. **North American Thrombosis Forum**. Tehran, p. 1-6. ago. 2010. Disponível em: <<http://cl-natf-001.masstechnology.com/media/15133/persianvteperspectiveformat.pdf>>. Acesso em: 04 mar. 2018.

CALÓGERO PRESTI (Brasil) (Org.). **Trombose Venosa Profunda Diagnóstico e Tratamento**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular, 2015. 35 p. Disponível em: <www.sbacv.org.br/lib/media/pdf/diretrizes/Trombose-venosa-profunda.pdf>. Acesso em: 4 fev. 2018.

CÂNDIDO, Flávia; BRESSAN, Josefina. Vitamin D: Link between Osteoporosis, Obesity, and Diabetes?. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 15, n. 12, p.6569-6591, 17 abr. 2014. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms15046569>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24747593>. Acesso em: 18 fev. 2018.

CASPERSEN, Carl J. et al. Aging, Diabetes, and the Public Health System in the United States. **American Journal Of Public Health**, [s.l.], v. 102, n. 8, p.1482-1497, ago. 2012. American Public Health Association. <http://dx.doi.org/10.2105/ajph.2011.300616>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3464829/>. Acesso em: 14 fev. 2018.

CHARLESWORTH, Christina J. et al. Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988–2010. **The Journals Of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, [s.l.], v. 70, n. 8, p.989-995, 1 mar. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glv013>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733718>. Acesso em: 12 fev. 2018.

CHENTLI, Farida; AZZOUG, Said; MAHGOUN, Souad. Diabetes mellitus in elderly. **Indian Journal Of Endocrinology And Metabolism**, [s.l.], v. 19, n. 6, p.744-752, dez. 2015. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.167553>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4673801/>. Acesso em: 18 fev. 2018.

CHEW, H. K. et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [s.l.], v. 6, n. 4, p.601-608, abr. 2008. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02908.x>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18208538>. Acesso em: 13 fev. 2018.

CHO, Nam Han et al. International Diabetes Federation Managing Older People with Type 2 Diabetes: Global Guideline. Brussels: **International Diabetes Federation, 2013**. Disponível em: <idf.org/e-library/guidelines/78-global-guideline-for-managing-older-people-with-type-2-diabetes.html>. Acesso em: 25 fev. 2018.

CHUA, Siew-siang et al. Effects of a pharmaceutical care model on medication adherence and glycemetic control of people with type 2 diabetes. **Patient Preference And Adherence**, [s.l.], p.1185-1194, set. 2014. Dove Medical Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2147/ppa.s66619>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25214772>. Acesso em: 15 mar. 2018.

CLARK, Michelle A. et al. **Farmacologia Ilustrada**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed Editora Ltda, 2013. 622 p.

COMISSÃO DE GERONTOLOGIA E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA AO IDOSO (Rio Grande do Sul). Conselho Regional de Farmácia. **Protocolo de Atendimento Farmacêutico ao Idoso**. 2016. Disponível em: <www.cfrfs.org.br/portal/pdf/comissoes/comissao-de-gerontologia/8-12-protocolo-de-atendimento-farmacutico-ao-idoso.pdf>. Acesso em: 4 fev. 2018.

CONSENSO, ComitÉ de. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). **Ars Pharm**. Granada, p. 5-17. jan. 2007. Disponível em: <<http://www.saude.sp.gov.br/resources/ipgg/assistencia-farmacutica/tercerconsensodegranadasobreproblemasrelacionadosconmedicamentosprmyresultadosnegativosasociadosalamedicacionrnm.pdf>>. Acesso em: 16 mar. 2019.

CUSHMAN, Mary. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. **Seminars In Hematology**, [s.l.], v. 44, n. 2, p.62-69, abr. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2007.02.004>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17433897>. Acesso em: 09 mar. 2018.

DAVIDOFF, Amy J. et al. Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Using the 2012 Beers Criteria. **Journal Of The American Geriatrics Society**, [s.l.], v. 63, n. 3, p.486-500, mar. 2015. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.13320>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25752646>. Acesso em: 12 fev. 2018.

DE PAULA, Eric V. **Tromboses Venosas e Arteriais**, Hemocentro da UNICAMP. Disponível em: <https://www.hemocentro.unicamp.br/doencas-de-sangue/Tromboses-venosas-e-arteriais/>. Acesso em 21 de Mar de 2019.

DEKOVEN, Mitch et al. Real-World Cost-Effectiveness: Lower Cost of Treating Patients to Glycemic Goal with Liraglutide versus Exenatide. **Advances In Therapy**, [s.l.], v. 31, n. 2, p.202-216, 30 jan. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-014-0098-8>. Disponível em: <<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12325-014-0098-8.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2019.

DUARTE, A.i. et al. Crosstalk between diabetes and brain: Glucagon-like peptide-1 mimetics as a promising therapy against neurodegeneration. **Biochimica Et Biophysica Acta (bba) - Molecular Basis Of Disease**, [s.l.], v. 1832, n. 4, p.527-541, abr. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.01.008>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23314196>. Acesso em: 25 fev. 2018.

ELALAMY, Ismail et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia: An Estimate of the Average Cost in the Hospital Setting in France. **Clinical And Applied Thrombosis/hemostasis**, [s.l.], v. 15, n. 4, p.428-434, 10 jun. 2008. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1076029608319441>. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1076029608319441>>. Acesso em: 01 abr. 2018.

ENGBERS, M. J.; VLIEG, A. van Hylckama; ROSENDAAL, F. R.. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [s.l.], v. 8, n. 10, p.2105-2112, 9 jul. 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03986.x>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20629943>. Acesso em: 13 fev. 2018.

FIGUEIREDO, Danielly Mesquita; RABELO, Flávia Lúcia Abreu. Diabetes insipidus: principais aspectos e análise comparativa com diabetes mellitus. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 30, n. 2, p.155-162, dez. 2009. Disponível em: <www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/viewFile/4344/3648>. Acesso em: 10 fev. 2018.

GABRIEL, Francisco et al. Usefulness of thrombophilia testing in venous thromboembolic disease: findings from the RIETE registry. **Sage Journal**. Valencia, p. 42-47. 12 fev. 2013. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22327823>. Acesso em: 11 fev. 2018.

GALANAUD, J.-p.; LAROCHE, J.-p.; RIGHINI, M.. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [s.l.], v. 11, n. 3, p.402-411, mar. 2013. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.12127>. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.12127/epdf>>. Acesso em: 4 mar. 2018.

GALATO, Dayani et al. A dispensação de medicamentos: uma reflexão sobre o processo para prevenção, identificação e resolução de problemas relacionados à farmacoterapia. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [s.l.], v. 44, n. 3, p.465-475, set. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-93322008000300017>. Disponível em: www.scielo.br/pdf/rbcf/v44n3/a17v44n3.pdf>. Acesso em: 26 fev. 2018.

GARCIA, David A. et al. Parenteral Anticoagulants. **Chest**, [s.l.], v. 141, n. 2, p.24-43, fev. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2291>. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315264>. Acesso em: 01 abr. 2018.

GARCIA, Flávio Luís; RAMALLI JÚNIOR, Edvaldo Luiz; PICADO, Celso Hermínio Ferraz. Distúrbios de coagulação em pacientes com osteonecrose da cabeça femoral. **Acta Ortopédica Brasileira**, [s.l.], v. 21, n. 1, p.43-45, fev. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-78522013000100009>. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/aob/v21n1/v21n1a09.pdf>>. Acesso em: 17 nov. 2018.

GORZONI, Milton Luiz; FABBRI, Renato Moraes Alves; PIRES, Sueli Luciano. Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. **Rev Assoc Med Bras**, São Paulo, v. 4, n. 58, p.442-446, fev. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v58n4/v58n4a14.pdf>>. Acesso em: 28 abr. 2019.

GU, Qiuping; DILLON, Charles F.; BURT, Vicki L.. **Prescription Drug Use Continues to Increase: U.S. Prescription Drug Data for 2007-2008**. 42. ed. Hyattsville: National Center For Health Statistics, 2010. 8 p. Disponível em: www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db42.pdf>. Acesso em: 4 fev. 2018.

GRANT, P. J.. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. **Journal Of Internal Medicine**, [s.l.], v. 262, n. 2, p.157-172, ago. 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01824.x>. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17645584>. Acesso em: 05 fev. 2018.

HEIT, J. A. et al. Is Diabetes Mellitus an Independent Risk Factor for Venous Thromboembolism?: A Population-Based Case-Control Study. **Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology**, [s.l.], v. 29, n. 9, p.1399-1405, 18 jun. 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1161/atvbaha.109.189290>. Disponível em:
<www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2735343/pdf/nihms131281.pdf>. Acesso em: 13 fev. 2018.

HEIT, John A.; SPENCER, Frederick A.; WHITE, Richard H.. The epidemiology of venous thromboembolism. **Journal Of Thrombosis And Thrombolysis**, [s.l.], v. 41, n. 1, p.3-14, jan. 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-015-1311-6>. Disponível em:
<www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4715842/?report=reader>. Acesso em: 09 mar. 2018.

HERMANIDES, J. et al. Venous thrombosis is associated with hyperglycemia at diagnosis: a case-control study. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [s.l.], v. 7, n. 6, p.945-949, jun. 2009. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03442.x>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19422464>. Acesso em: 5 fev. 18.

HIRSH, Jack et al. Parenteral Anticoagulants. **Chest**, [s.l.], v. 133, n. 6, p.141-159, jun. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0689>. Disponível em:
<www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574264>. Acesso em: 28 mar. 2018.

HORNICK, Thomas; ARON, David C.. Managing diabetes in the elderly: Go easy, individualize. **Cleveland Clinical Journal Of Medicine**, Cleveland, v. 75, n. 1, p.70-78, jan. 2018. Disponível em:
<http://gero.usc.edu/AgeWorks/spring_session2015/tdl/gero510/diseases_b_lect/ManagingDiabetesintheElderly.pdf>. Acesso em: 18 fev. 2018.

HURI, Hasniza Zaman; LING, Lee Chai. Drug-related problems in type 2 diabetes mellitus patients with dyslipidemia. **Bmc Public Health**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.1-13, dez. 2013. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-13-1192>. Disponível em:
<www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24341672>. Acesso em: 11 mar. 2018.

HURI, Hasniza Zaman; WEE, Hoo Fun. Drug related problems in type 2 diabetes patients with hypertension: a cross-sectional retrospective study. **Bmc Endocrine Disorders**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.1-12, 7 jan. 2013. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6823-13-2>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23289895>. Acesso em: 18 mar. 2018.

HUISMAN, M. V.; KLOK, F. A.. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, [s.l.], v. 11, n. 3, p.412-422, mar. 2013. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.12124>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23294863>. Acesso em: 12 fev. 2018.

HYLEK, E. M. et al. Major Hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year of Therapy Among Elderly Patients With Atrial Fibrillation. **Circulation**, [s.l.], v. 115, n. 21, p.2689-2696, 14 maio 2007. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.106.653048>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515465>. Acesso em: 31 mar. 2018.

JARAB, Anan S. et al. Predictors of non-adherence to pharmacotherapy in patients with type 2 diabetes. **International Journal Of Clinical Pharmacy**, [s.l.], v. 36, n. 4, p.725-733, 8 maio 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-014-9938-5>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24805800>. Acesso em: 15 mar. 2018.

KAHN, C. Ronald et al. **Diabetes Melito**. 14. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. 1224 p. Disponível em: <srvd.grupoa.com.br/uploads/imagensExtra/legado/K/KAHN_C_Ronald/Diabetes_Melito_14Ed/Liberado/Cap_01.pdf>. Acesso em: 08 ago. 2017.

KARAMANOU, Marianna et al. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. **World Jornal Of Diabetes..** Atenas, p. 1-7. 10 jan. 2016. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707300/>. Acesso em: 15 ago. 2017.

KATZUNG, Bertram G.; MASTERS, Susan B.; TREVOR, Anthony J.. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12. ed. Porto Alegre: Amgh Editora Ltda, 2014. 1244 p.

KISHIMOTO, Takashi Kei et al. Contaminated Heparin Associated with Adverse Clinical Events and Activation of the Contact System. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 358, n. 23, p.2457-2467, 5 jun. 2008. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa0803200>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1843464>. Acesso em: 26 mar. 2018.

LAKHTAKIA, Ritu. The History of Diabetes Mellitus. **Sultan Qaboos University Medical Journal**. Muscat, p. 368-370. 25 jun. 2013. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3749019/>. Acesso em: 15 ago. 2017.

LIMA, Luciano R; FUNGHETTO, Silvana S; VOLPE, Cris RG; SANTOS, Walterlânia S; FUNEZ, Mani I; STIVA, Marina M. **Qualidade de vida e o tempo do diagnóstico do diabetes mellitus em idosos**. Rev. Bras. Geriatr. Gerontol., Rio de Janeiro, 2018; v. 21, n.2, p.180-190

LIPPI, Giuseppe; FRANCHINI, Massimo. Pathogenesis of Venous Thromboembolism: When the Cup Runneth Over. **Seminars In Thrombosis And Hemostasis**, [s.l.], v. 34, n. 08, p.747-761, nov. 2008. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1145257>. Disponível em: <www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0029-1145257.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2018.

LOWE, Gordon D. O.. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. **British Journal Of Haematology**, [s.l.], v. 140, n. 5, p.488-495, mar. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06973.x>. Disponível em: <onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2141.2007.06973.x>. Acesso em: 12 jan. 2019.

MARCZYNSKI, Maria Aparecida et al. Unsatisfactory glycemic control in type 2 Diabetes mellitus patients: predictive factors and negative clinical outcomes with the use of antidiabetic drugs. **Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [s.l.], v. 52, n. 4, p.801-812, dez. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1984-82502016000400026>. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1984-82502016000400801&script=sci_abstract>. Acesso em: 11 mar. 2018.

MCPHEE, Stephen J.; GANONG, William F.. **Fisiopatologia da Doença: Uma Introdução à Medicina Clínica**. 5. ed. Porto Alegre: Amgh, 2011. 651 p.

MENDES, Telma de Almeida Busch et al. **Diabetes mellitus: fatores associados à prevalência em idosos, medidas e práticas de controle e uso dos serviços de saúde em São Paulo, Brasil**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 27, n.6, p:1233-1243, jun, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v27n6/20.pdf>.

MENESES, André Luis Lima de; SÁ, Maria Lúcia Barreto. Atenção farmacêutica ao idoso: fundamentos e propostas: Pharmaceutical care of the elderly: basis and proposals. **Revista Brasileira de Geriatria & Gerontologia**, Fortaleza, v. 3, n. 4, p.154-161, 15 out. 2010. Disponível em: http://crfce.org.br/novo/images/stories/artigos/Dr.Andre_Meneses.SBGG.2010.2011.revistas_13_indices_104.pdf. Acesso em: 03 abr. 2018.

MILECH, Adolfo et al. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016)**. São Paulo: A.c. Farmacêutica, 2016. 348 p. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>. Acesso em: 4 fev. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasília). Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2018**. 2018. Disponível em: <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2018/11/RENAME-2018.pdf>. Acesso em: 26 mar. 2019.

MORAES, Edgar Nunes de. **Atenção à saúde do Idoso: Aspectos Conceituais**. Brasília: Organização Pan-americana da Saúde – Representação Brasil, 2012. 98 p. Disponível em: <http://bibliodigital.unijui.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/5574/aten%C3%A7%C3%A3o%20a%20saude%20do%20idoso.pdf?sequence=1>. Acesso em: 27 maio 2019.

MOREIRA, Analice M. et al. Fatores de risco associados a Trombose em pacientes do estado do Ceará. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Fortaleza, v. 3, n. 31, p.132-136, mar. 2009. Disponível em: www.scielo.br/pdf/rbhh/v31n3/aop4409. Acesso em: 15 abr. 2018.

NATHAN, D. M. et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 32, n. 1, p.193-203, 22 out. 2008. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-9025>. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2606813/. Acesso em: 11 mar. 2018.

NETTO, Augusto Pimazoni et al. Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, p. 31-48. fev. 2009. Disponível em: <www.scielo.br/pdf/jbpml/v45n1/07.pdf>. Acesso em: 14 abr. 2018.

NUNES, Luciana Macatrão Nogueira; LOPES, Nadja Mara de Sousa; FONTELES, Marta Maria de França. Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes diabéticos tipo 2 e fatores de risco associados. **Revista Brasileira de Farmácia**, Fortaleza, v. 2, n. 93, p.196-203, maio 2012. Disponível em: <<http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2012-93-2-11.pdf>>. Acesso em: 24 mar. 2019.

OLIVEIRA, Tamires Cristina Albuquerque de; FARHAT, Fátima Cristiane Lopes Goularte; FEGADOLLI, Claudia. Implantação de protocolo de orientação farmacêutica para indivíduos com Diabetes mellitus em farmácia comunitária. **Revista Brasileira de Farmácia**, São Paulo, v. 93, n. 3, p.379-384, 02 jul. 2012. Disponível em: <www.rbfarma.org.br/files/rbf-2012-93-3-19.pdf>. Acesso em: 26 fev. 2018.

PEREIRA, Leonardo Régis Leira; FREITAS, Osvaldo de. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Ribeirão Preto, v. 44, n. 4, p.601-612, dez. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v44n4/v44n4a06>>. Acesso em: 04 fev. 2018.

PORETSKY, Leonid (Ed.). **Principles of Diabetes Mellitus**. 2. ed. New York: Springer, 2010. 1054 p. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=i0qojvF1SpUC&pg=PA126&lpg=PA126&dq=principles+of+diabetes+mellitus+by+leonid+poretsky+pdf&source=bl&ots=7dbwqRJYhf&sig=D6zplZ0OB6ACCjld6Bp5_U6JrX8&hl=pt-PT&sa=X&ved=0ahUKEwivtP-D2evYAhXBlpAKHbtZCTUQ6AEIVDAG#v=onepage&q=principles of diabetes mellitus by leonid poretsky pdf&f=false>. Acesso em: 10 fev. 2018.

POTTIER, P. et al. Immobilization and the risk of venous thromboembolism. A meta-analysis on epidemiological studies. **Thrombosis Research**, [s.l.], v. 124, n. 4, p.468-476, set. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2009.05.006>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19481781>. Acesso em: 13 fev. 2018.

PREVITALI, Emanuele; PAOLO, Bucciarelli. Risk factors for venous and arterial thrombosis. **Blood Transfusion**, [s.l.], p.120-138, 2011. Edizioni SIMTI. <http://dx.doi.org/10.2450/2010.0066-10>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3096855/pdf/blt-09-120.pdf>. Acesso em: 02 fev. 2019.

ROBERT-EBADI, Helia; GAL, Grégoire Le; RIGHINI, Marc. Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendations. **Dove Press: Clinical Interventions in Aging**. Geneva, p. 165-177. 14 maio 2009. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2685237/?report=classic. Acesso em: 22 mar. 2018.

RODRÍGUEZ-MORÁN, Martha et al. The role of magnesium in type 2 diabetes: A brief based-clinical review. **Magnesium Research**, [s.l.], v. 24, n. 4, p.156-162, dez. 2011. John Libbey Eurotext. <http://dx.doi.org/10.1684/mrh.2011.0299>. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22198525. Acesso em: 18 fev. 2018.

ROMANI, Nikolaus; BRUNNER, Patrick M.; STINGL, Georg. Changing Views of the Role of Langerhans Cells. **Journal Of Investigative Dermatology**. Viena, p. 872-881. mar. 2012. Disponível em: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15356293. Acesso em: 10 fev. 2018.

ROOZENDAAL, Bob W.; KRASS, Ines. Development of an evidence-based checklist for the detection of drug related problems in type 2 diabetes. **Pharmacy World & Science**, [s.l.], v.n. 5, p.580-595, 23 jul. 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-009-9312-1>. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19626455. Acesso em: 11 mar. 2018.

SANTOS, Francisca Alana de Lima et al. **Hospitalizações por diabetes em adultos e idosos no Ceará, 2001-2012**. Epidemiologia e Serviços de Saúde, [s.l.], v. 23, n. 4, p.655-663, dez. 2014. Instituto Evandro Chagas. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742014000400007>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2237-96222014000400655&script=sci_abstract&tlng=en. Acesso em: 9 mar. 2019.

SANTOS, Henrique Mateus et al. **Introdução ao Seguimento Farmacoterapêutico**. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/resources/ipgg/assistencia-farmacologica/gicuf-introducaoaooseguimentofarmacoterapeutico.pdf>. Acesso em: 23 mar. 2019.

SANTOS, José Sebastião dos et al. **Protocolos clínicos e de regulação: acesso à rede de saúde**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 1360 p. Disponível em: <researchgate.net/profile/Jose_Santos19/publication/274718850_Protocolo_para_Acesso_a_Medicamentos_e_a_Assistencia_Farmaceutica/links/5691958e08aee91f69a51f4b/Protocolo-para-Acesso-a-Medicamentos-e-a-Assistencia-Farmaceutica.pdf>. Acesso em: 4 fev. 2018.

SCHULMAN, Sam et al. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment. **Chest**, [s.l.], v. 133, n. 6, p.257-298, jun. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0674>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2685237/pdf/cia-4-165.pdf>. Acesso em: 24 mar. 2018

SECOLI, Silvia Regina. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Revista Brasileira de Enfermagem**, São Paulo, v. 63, n. 1, p.136-140, 10 jan. 2010. Disponível em: <www.producao.usp.br/handle/BDPI/3980>. Acesso em: 04 fev. 2018.

SEGAL, J. B. et al. Review of the Evidence on Diagnosis of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. **The Annals Of Family Medicine**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.63-73, 1 jan. 2007. Annals of Family Medicine. <http://dx.doi.org/10.1370/afm.648>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17261866>. Acesso em: 12 fev. 2018.

SINCLAIR, Alan et al. Diabetes Mellitus in Older People: Position Statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. **Journal Of The American Medical Directors Association**, [s.l.], v. 13, n. 6, p.497-502, jul. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2012.04.012>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748719>. Acesso em: 24 fev. 2018.

SOARES, Maria Augusta Moraes; GERELLI, Anacira Maria; AMORIM, Andréia Sousa. **Enfermagem: Cuidados básicos ao indivíduo hospitalizado**. Porto Alegre: Artmed Editora Ltda, 2010. 481 p. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?hl=en&lr=&id=peGI5lpWAIUC&oi=fnd&pg=PA3&dq=hospitaliza%C3%A7%C3%A3o+Trombose&ots=kLwEf1NeiW&sig=rQzTzVjhxKy4Jh8XD0p-BIX6O18#v=onepage&q=Trombose&f=false>>. Acesso em: 16 mar. 2019.

STARTING AND STOPPING MEDICATION IN THE ELDERLY. Stockton: Therapeutic Research Center, set. 2011. Disponível em: <www.halton.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=96300>. Acesso em: 12 fev. 2018.

THOMPSON, Angela M. et al. Glycemic Targets and Medication Limitations for Type 2 Diabetes Mellitus in the Older Adult. **The Consultant Pharmacist**, [s.l.], v. 29, n. 2, p.110-123, 1 fev. 2014. American Society of Consultant Pharmacists. <http://dx.doi.org/10.4140/tcp.n.2014.110>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24513421>. Acesso em: 14 mar. 2018.

TYROVOLAS, Stefanos et al. Diabetes mellitus and its association with central obesity and disability among older adults: A global perspective. **Experimental Gerontology**, [s.l.], v. 64, p.70-77, abr. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2015.02.010>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25688991>. Acesso em: 18 fev. 2018.

VALERÓN, Pino Fuente; PABLOS-VELASCO, Pedro L. de. Limitaciones de los fármacos dependientes de insulina para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. **Medicina Clínica**, [s.l.], v. 141, p.20-25, set. 2013. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7753\(13\)70059-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7753(13)70059-9). Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24444520>. Acesso em: 18 mar. 2018.

VEIGA, Alessandro Gabriel M. et al. Tromboembolismo venoso: Como Diagnosticar e Tratar. **Revista Brasileira de Medicina**, Jaú, v. 70, n. 10, p.335-341, out. 2013. Disponível em: <www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=5508>. Acesso em: 11 fev. 2018.

WARKENTIN, Theodore E. et al. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia. **Chest**, [s.l.], v. 133, n. 6, p.340-380, jun. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0677>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574270>. Acesso em: 01 abr. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Diabetes 2008 (Fact Sheet, 312)**. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html> (acessado em 22/Out/2009). Acesso em: 21 de março de 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Report on Diabetes**. Geneva: Who Press, 2016. 88 p. Disponível em: <www.who.int/diabetes/publications/grd-2016/en/>. Acesso em: 22 ago. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project**. Disponível em: <who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>. Acesso em: 25 fev. 2018.

YABE, Daisuke et al. Short-term impacts of sodium/glucose co-transporter 2 inhibitors in Japanese clinical practice: considerations for their appropriate use to avoid serious adverse events. **Expert Opinion On Drug Safety**, [s.l.], v. 14, n. 6, p.795-800, 7 abr. 2015. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2015.1034105>. Disponível em: <www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25851664>. Acesso em: 25 fev. 2018.

ZIMMET, Paul Z et al. Diabetes: a 21st century challenge. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, [s.l.], v. 2, n. 1, p.56-64, jan. 2014. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(13\)70112-8](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(13)70112-8). Disponível em: <www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213858713701128>. Acesso em: 14 fev. 2018.