

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**Fatores associados ao controle glicêmico e seu
impacto em idosos com diabetes, dados do
Estudo SABE (Saúde, Bem-Estar e
Envelhecimento)**

Paula Martins Santucci

**Tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Epidemiologia,
nível doutorado, para obtenção do
título de Doutora em Ciências.**

**Orientadora: Profa. Dra. Yeda
Aparecida de Oliveira Duarte**

**São Paulo
2023**

Fatores associados ao controle glicêmico e seu impacto em idosos com diabetes, dados do Estudo SABE (Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento)

Paula Martins Santucci

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Yeda Aparecida de Oliveira Duarte

**Versão Corrigida
São Paulo
2023**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a)
Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

Santucci, Paula Martins

Fatores associados ao controle glicêmico e seu impacto em idosos com diabetes, dados do Estudo SABE (Saúde, Bem Estar e Envelhecimento) / Paula Martins Santucci; orientadora Yeda Aparecida de Oliveira Duarte. -- São Paulo, 2023.

119 p.

Tese (Doutorado) -- Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2023.

1. Envelhecimento. 2. Diabetes. 3. Controle glicêmico. 4. Uso de medicamentos. 5. Farmacoepidemiologia. I. de Oliveira Duarte, Yeda Aparecida, orient. II. Título.

Dedicatória

Ao Pedro, o monstrinho que eu criei e que, a seu modo e de maneira brilhante, segue meus passos na vida acadêmica.

Agradecimentos

Eu tenho tanto a agradecer que já peço perdão antecipadamente se me esquecer de mencionar alguém... Foram tantas pessoas, tantas experiências, tantos aprendizados que me trouxeram até aqui que não sei nem por onde começar.

Do começo, agradeço à espiritualidade maior que me ampara sempre e que, em meio a esse processo todo, se fez mais presente e essencial.

Agradeço também à minha família, pai, mãe e irmãs pelo suporte, afeto e cuidado durante toda uma vida.

Ao Pedro, meu filho e pessoa preferida, você me inspira diariamente! Não dizem que os filhos são a nossa versão melhorada? O PP levou isso muito a sério!

À Professora Yeda Aparecida de Oliveira Duarte, minha orientadora, sempre assertiva na condução deste trabalho, me desenvolveu a autonomia e segurança para seguir na pesquisa. Obrigada pela oportunidade e confiança, aprendi e aprendo todos os dias com os idosos do SABE.

Ao Professor Michel Satya Naslavsky, meu co-orientador extraoficial, seu entusiasmo e dedicação são contagiantes. Obrigada por me apresentar ao mundo da farmacogenética e por não desistir de mim.

Aos amigos do SABE Bruno, Monaliza, Ygor, Pamela, Tatiana, Tânia, Márcia e tantos outros companheiros de jornada, das aflições da pós-graduação e dos momentos de decompressão.

À Marcela e ao Reyce, por estarem ao meu lado nesse finzinho de ciclo, por compartilharem a paixão pelas estatísticas de saúde e a angústia com a bioestatística

básica, por todas as nossas trocas e aprendizados nesse último ano. Podem contar sempre comigo! Em nome deles, eu aproveito para agradecer a tantos outros amigos e colegas que passaram pela FSP nesses quase 6 anos e foram, cada qual em seu momento, um pedacinho dessa minha trajetória. Sou muito grata por compartilhar essas experiências e aprendizados com pessoas como vocês.

Aos colegas do programa e colaboradores do Departamento de Epidemiologia, e especialmente à Renilda, uma querida, sempre solícita, dedicada e cuidadosa com todos nós.

Às professoras e professores da Faculdade de Saúde Pública, do Departamento de Epidemiologia e do Instituto de Biociências. Em especial à Professora Cleide Lavieri Martins por todo apoio na realização do Programa PAE, e às Professoras Cláudia Bogus, Carinne Magnago e Professor Paulo Frazão. Muito obrigada mesmo!

Ao Professor Jair Lício Santos por toda ajuda com os bancos e as análises, suas dicas são preciosas e sua boa vontade e pronta disposição em compartilhar seus conhecimentos foram um verdadeiro alento.

A todos os amigos e colegas que me apoiaram e acompanharam esse longo caminho do doutorado, desde a turma da Prefeitura Municipal de Mairinque, Departamento de Vigilância em Saúde e da Secretaria de Saúde, passando pela Santa Casa de São Roque, Núcleo Estadual do Ministério da Saúde em São Paulo, Instituto da Criança e do Adolescente - HCFMUSP, Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde - CIEVS-SES/SP e chegando (ou retornando) às unidades básicas de saúde da região do Campo Limpo, São Paulo. Quanto aprendizado, quanta diversidade, quanta gente bacana que tive o prazer de encontrar,

seria injusto nomear apenas alguns, mas tenham certeza de que sou muito grata a cada um e a todos! Vocês fazem parte da profissional que eu sou hoje!

Aos amigos e familiares pela compreensão e apoio em diversos momentos.

Às amigas queridas Juliana e Milena que me acompanham desde o mestrado.

Ao Ro, principalmente pela paciência, mas por todo seu amor, cuidado e preocupação em ficar TUDO bem por aqui. Ah, e também por toda sua disponibilidade em produzir vídeos, formatar apresentações e toda revisão de gráficos, textos e imagens.

À memória da Professora Maria Lúcia Lebrão. Não tive a oportunidade de conhecê-la, mas sinto-me lisonjeada por seguir esse legado deixado por ela.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Os jovens andam em bando, os adultos, em duplas
e os mais velhos, sozinhos.

(Desconheço autoria)

Resumo

Santucci, P. M. **Fatores associados ao controle glicêmico e seu impacto em idosos com diabetes, dados do Estudo SABE (Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento)** Tese - Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

O rápido envelhecimento populacional observado no Brasil marca a transição demográfica e epidemiológica devido à baixa mortalidade e à alta prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, como o diabetes mellitus tipo 2 (DM2). O DM2 é uma doença metabólica caracterizada por elevados níveis de açúcar no sangue e alta morbidade em idosos, associada ao risco cardiovascular. O controle dos níveis glicêmicos é essencial para prevenir complicações agudas e crônicas, evitando prejuízos à capacidade funcional, autonomia e qualidade de vida do indivíduo. As recomendações para o controle glicêmico no DM2 envolvem ações não farmacológicas, como mudanças no estilo de vida (dieta, perda de peso e atividade física regular), e terapia medicamentosa. Os idosos são os maiores consumidores de medicamentos no país, e a polifarmácia, combinada com as mudanças fisiológicas típicas do envelhecimento, torna essa parte da população mais suscetível a problemas relacionados aos medicamentos, que podem afetar o sucesso da terapêutica. Nos últimos anos, estudos em farmacogenômica, uma área que explora a variação interindividual da resposta a medicamentos, demonstraram a associação de variantes em genes com o metabolismo de medicamentos, evidenciando interações farmacogenéticas em diversas classes de antidiabéticos orais. Este estudo buscou compreender os diferentes fatores que influenciam o controle glicêmico em idosos com diabetes referida, residentes no município de São Paulo, participantes do Estudo Saúde, Bem-estar e Envelhecimento (SABE), no período de 2010 a 2015. Foram delineados três artigos que analisaram as características socioeconômicas, aspectos de saúde, estilo de vida e aqueles relacionados ao DM2, como manejo da hiperglicemia e a variabilidade genética na resposta a medicamentos e o controle glicêmico, e seu impacto no desenvolvimento de complicações decorrentes do DM2. O artigo 1 descreve os perfis farmacoepidemiológico e farmacogenético dos idosos. O segundo artigo avalia os fatores associados ao controle glicêmico inadequado, enquanto o artigo 3 estima o risco de desenvolvimento de complicações em 5 anos. A metformina, antidiabético oral da classe das biguanidas e primeira escolha para o tratamento do DM2, foi o medicamento mais utilizado pelos idosos da amostra (61,3%), em monoterapia (35,2%), em mais da metade das associações de 2 AD e em todos os esquemas com 3 AD. Das variantes genéticas associadas à eficácia do tratamento com metformina estudadas, portadores do genótipo TT da variante **rs2252281** (SLC47A1) apresentaram maior chance de controle glicêmico inadequado (OR = 4,19 IC 1,22; 14,36). Esse fenômeno foi observado em 32,1% dos idosos e estava associado à utilização de dois ou três antidiabéticos (OR = 2,89 IC 95% 1,47; 5,67), ao tempo de duração do DM2 (OR = 1,46 IC 95% 0,68; 3,12) e à presença de doença cardíaca (OR = 2,02 IC 95% 1,02; 4,01). Problemas nos olhos (RR= 2,13 IC 95% 1,24; 3,66), retinopatia diabética (RR = 3,18 IC 95% 1,05; 9,61) e episódios agudos de hipoglicemia (RR = 2,28 IC 95% 1,49; 3,49) e hiperglicemia (RR = 2,78 IC 95% 1,65; 4,68) tiveram risco aumentado em idosos com controle glicêmico

inadequado. Estes resultados reforçam a necessidade de uma abordagem abrangente e individualizada para o manejo da hiperglicemia nos idosos. O controle glicêmico nesta parcela da população é desafiador, e suas implicações no desenvolvimento de complicações do DM2 destacam a importância de manter os níveis de glicose no sangue dentro de faixas saudáveis. A pactuação de metas glicêmicas menos rígidas pode evitar situações adversas, como a hipoglicemia, e a adoção de esquemas terapêuticos menos complexos pode contribuir significativamente para melhora na adesão.

Palavras-chave: diabetes, controle glicêmico, envelhecimento, uso de medicamentos, farmacoepidemiologia, farmacogenômica

Abstract

Santucci, P. M. [Factors associated with glycemic control and their impact on older people with diabetes, data from the SABE Study (Health, Well-Being, and Aging)]. 2023. Thesis - Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023. Portuguese.

The rapid aging of the population observed in Brazil marks the demographic and epidemiological transition due to low mortality and a high prevalence of non-communicable chronic diseases, such as type 2 diabetes mellitus (TDM2). TDM2 is a metabolic disease characterized by elevated blood sugar levels and high morbidity in the elderly, associated with cardiovascular risk. Controlling glycemic levels is essential to prevent acute and chronic complications, avoiding impairments to functional capacity, autonomy, and quality of life. Recommendations for glycemic control in TDM2 involve non-pharmacological actions, such as lifestyle changes (diet, weight loss, and regular physical activity), and drug therapy. Elderly individuals are the largest consumers of medications in the country, and polypharmacy, combined with the physiological changes typical of aging, makes this population more susceptible to medication-related problems that can affect the success of therapy. In recent years, studies in pharmacogenomics, an area that explores interindividual variation in drug response, have demonstrated the association of genetic variants with drug metabolism, highlighting pharmacogenetic interactions in various classes of oral antidiabetics. This study aimed to understand the different factors influencing glycemic control in elderly individuals with reported diabetes living in São Paulo city, participants in the Health, Well-being, and Aging Study (SABE) from 2010 to 2015. Three articles were outlined, analyzing socioeconomic characteristics, health aspects, lifestyle, and those related to TDM2, such as hyperglycemia management and genetic variability in drug response and glycemic control, and its impact on the development of complications from TDM2. Article 1 describes the pharmacoepidemiological and pharmacogenetic profiles of the elderly. The second article evaluates factors associated with inadequate glycemic control, while the third article estimates the risk of developing complications over 5 years. Metformin, an oral antidiabetic of the biguanide class and the first choice for TDM2 treatment, was the most used medication by the elderly in the sample (61.3%), either in monotherapy (35.2%) or in more than half of the combinations of 2 antidiabetic drugs and all regimens with 3 drugs. Among the studied genetic variants associated with metformin treatment effectiveness, carriers of the TT genotype of the **rs2252281** variant (SLC47A1) had a higher chance of poor glycemic control (OR = 4.19 CI 1.22; 14.36). Poor glycemic control was observed in 32.1% of the elderly and was associated with the use of two or three antidiabetics (OR = 2.89 CI 95% 1.47; 5.67), the duration of TDM2 (OR = 1.46 CI 95% 0.68; 3.12), and the presence of heart disease (OR = 2.02 CI 95% 1.02; 4.01). Problems with eyes (RR = 2.13 CI 95% 1.24; 3.66), diabetic retinopathy (RR = 3.18 CI 95% 1.05; 9.61), and acute episodes of hypoglycemia (RR = 2.28 CI 95% 1.49; 3.49) and hyperglycemia (RR = 2.78 CI 95% 1.65; 4.68) had an increased risk in elderly individuals with poor glycemic control. These results emphasize the need for a comprehensive and individualized approach to hyperglycemia management in the elderly. Glycemic control in this population segment is challenging, and its implications for the development of DM2 complications underscore the importance of maintaining blood glucose levels within healthy ranges. Agreeing on less stringent glycemic targets

can prevent adverse situations such as hypoglycemia, and the adoption of less complex therapeutic regimens can significantly contribute to improved adherence.

Keywords: diabetes, glycemic control, aging, drug utilization, pharmacoepidemiology, pharmacogenomics

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	16
2	INTRODUÇÃO	19
2.1	Envelhecimento populacional e transição epidemiológica	19
2.2	Diabetes Mellitus	21
2.3	Uso de medicamentos e A FARMACOGENÉTICA	25
3	OBJETIVOS	30
3.1.	Objetivo Geral	30
3.2.	Objetivos Específicos	30
4	MÉTODOS	31
4.1	Estudo saúde, bem-estar e envelhecimento	31
4.2	Tipo de estudo	34
4.3	Amostra, Período e local de estudo	34
4.4	Variáveis de estudo	35
4.5	Análise dos resultados	39
4.6	Aspectos éticos	42
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	43
5.1	Artigo 1	43
5.2	Artigo 2	65
5.3	Artigo 3	84
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	97
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100
	ANEXO I – Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa	110
	APÊNDICE 1 – Comprovante de submissão de artigo	116
	APÊNDICE 2 – Currículo lattes – Paula Martins Santucci	118
	APÊNDICE 3 – Currículo lattes – Professora Yeda Aparecida de Oliveira Duarte	119

Lista de Figuras

- Figura 4.1.1. Cidades participantes do Estudo SABE. América Latina e Caribe, 2000. _____ 32
- Figura 4.1.2. Visão geral do Estudo Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento, realizado no município de São Paulo em 2000, 2006, 2010 e 2015. _____ 33
- Figura 5.1.1. Uso de medicamentos para o DM2 e distribuição das classes terapêuticas segundo esquema adotado, Estudo SABE, 2010. _____ 52
- Figura 5.1.2. Uso de medicamentos para o DM2 e distribuição das classes terapêuticas segundo esquema adotado, Estudo SABE (2010). _____ 53
- Figura 5.1.3. Associações de medicamentos antidiabéticos utilizados em terapia dupla e tripla pelos idosos do Estudo SABE, 2010. _____ 54

Lista de Quadros

Quadro 4.4.1. Medicamentos usados no diabetes por idosos do Estudo SABE (2010) agrupados por classe terapêutica, segundo classificação ATC/DDD. _____	37
Quadro 4.4.2. Classificação ATC/DDD para medicamentos utilizados no diabetes – subgrupo químico. _____	37
Quadro 5.1.1. Medicamentos usados no diabetes por idosos do Estudo SABE (2010), segundo classificação ATC/DDD. _____	46
Quadro 5.1.2. Anotações clínicas de variantes associadas à resposta terapêutica de antidiabéticos orais conforme nível de evidência e fenótipo (PharmGKB, 2021). __	47
Quadro 5.1.3. Variantes genéticas associadas à resposta terapêutica de antidiabéticos orais na amostra do Estudo SABE (2010)._____	48
Quadro 5.2.1. Descrição das variáveis do estudo. _____	70

Lista de Tabelas

Tabela 5.1.1. Análise descritiva dos idosos com DM2, segundo controle glicêmico inadequado do Estudo SABE, 2010. _____	51
Tabela 5.1.2. Distribuição de frequências do genótipo das variantes associadas à resposta terapêutica segundo o controle glicêmico em idosos com DM2 do Estudo SABE, 2010. _____	56
Tabela 5.1.3. Razão de chances de controle glicêmico inadequado em usuários de biguanidas, segundo genótipo. Estudo SABE, 2010. _____	58
Tabela 5.2.1. Análise descritiva das variáveis independentes segundo controle glicêmico em idosos com DM2 do Estudo SABE, 2010. _____	74
Tabela 5.2.2. Razão de chances de controle glicêmico inadequado segundo fatores de exposição em idosos com DM2 do Estudo SABE, 2010. _____	76
Tabela 5.2.3. Modelo final de regressão logística múltipla dos fatores associados ao controle glicêmico inadequado em idosos com DM2 do Estudo SABE, 2010. _____	77
Tabela 5.3.1. Análise descritiva do <i>baseline</i> segundo a presença de complicações do DM2 em idosos do Estudo SABE, 2010. _____	88
Tabela 5.3.2. Prevalência de complicações relacionadas ao DM2 em idosos do Estudo SABE, segundo controle glicêmico inadequado, 2010. _____	89
Tabela 5.3.3. Prevalência de complicações relacionadas ao DM2 em idosos do Estudo SABE, segundo controle glicêmico inadequado, 2015. _____	91
Tabela 5.3.4. Razão de risco de complicações relacionadas ao DM2 em idosos com controle glicêmico inadequado ($HbA1c \geq 7,5\%$), SABE 2010-2015. _____	91

1 APRESENTAÇÃO

Este trabalho de pesquisa foi realizado no Núcleo de Pesquisa do SABE (NAPSABE), coordenado pela Professora Yeda Aparecida de Oliveira Duarte que, junto ao Professor Jair Lício dos Santos, conduz atualmente as múltiplas coortes do Estudo Saúde, Bem-estar e Envelhecimento no município de São Paulo.

A tese intitulada “FATORES ASSOCIADOS AO CONTROLE GLICÊMICO E SEU IMPACTO EM IDOSOS COM DIABETES, DADOS DO ESTUDO SABE (SAÚDE, BEM-ESTAR E ENVELHECIMENTO)” é o produto do Doutorado em Epidemiologia e foi organizada no formato de coletânea de artigos científicos buscando compreender por diversos ângulos a complexidade do controle glicêmico em pessoas com diabetes.

A população idosa, usualmente polimedicada e com multimorbidade, torna-se o centro da investigação por ser mais suscetível ao desenvolvimento de incapacidades que acompanham o processo do envelhecimento e que, no caso do diabetes, pode ser agravado por eventos agudos e crônicos resultantes de níveis elevados de açúcar no sangue.

Cientes da necessidade de se controlar os níveis glicêmicos na população idosa e diabética a fim de evitar o surgimento de complicações e garantir a manutenção da qualidade de vida no envelhecimento, nos deparamos com barreiras para a adesão ao tratamento, farmacológico ou não. Levantamos inclusive a hipótese da existência de interações farmacogenéticas que poderiam conferir falha terapêutica a uma parcela da população portadora de variantes genéticas associadas à resposta terapêutica aos medicamentos antidiabéticos orais.

Desta forma, conhecer o perfil dos idosos com diabetes, as estratégias para manejo da terapia medicamentosa, incluindo a variabilidade na resposta aos medicamentos, e os demais fatores associados ao controle glicêmico e ao desenvolvimento de complicações decorrentes do diabetes contribuem para ampliar o debate acerca das abordagens das equipes de saúde, doentes e cuidadores.

O referencial teórico apresentado na introdução aborda aspectos do envelhecimento em meio a transição epidemiológica e traz um panorama do diabetes, sua epidemiologia, etiologia e perspectivas de manejo. O tratamento medicamentoso para o diabetes e o uso de medicamentos em idosos é enriquecido pela possibilidade de otimização da terapêutica por meio da farmacogenômica, que é conceituada e exemplificada nesta seção.

O objetivo geral foi construído de modo abrangente, contemplando os objetivos específicos que resultaram nos três artigos que compõem essa coletânea.

Na seção Métodos, o Estudo SABE é brevemente apresentado desde a sua concepção até a decisão de seguimento de múltiplas coortes e a inclusão, em 2010, do sequenciamento genético completo dos idosos participantes.

Informações gerais do delineamento dos estudos que compõem esta tese também são apresentados na seção Métodos e uma descrição detalhada pode ser conferida na seção Resultados e Discussões que apresenta os três artigos completos que compõem a coletânea.

O artigo 1, “FARMACOGENÉTICA EM IDOSOS COM DIABETES DO ESTUDO SABE: TERAPIA MEDICAMENTOSA E VARIANTES GENÉTICAS ASSOCIADAS À RESPOSTA FARMACOLÓGICA”, descreve as classes terapêuticas

utilizadas pelos idosos do Estudo SABE e o tipo de resposta esperado com base no genótipo das variantes associadas à eficácia do tratamento.

O segundo artigo, “DIABETES E ENVELHECIMENTO: CONTROLE GLICÊMICO INADEQUADO E FATORES ASSOCIADOS EM IDOSOS DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO, DADOS DO ESTUDO SABE (SAÚDE, BEM-ESTAR E ENVELHECIMENTO)”, foi submetido para publicação na Revista Brasileira de Epidemiologia, uma publicação editada pela Associação Brasileira de Saúde Coletiva. Neste artigo, exploramos a ocorrência de controle glicêmico inadequado segundo as características dos idosos, estabelecendo as associações com maiores chances do desfecho negativo.

O artigo 3 fecha essa coletânea apresentando “CONTROLE GLICÊMICO INADEQUADO E RISCO DE COMPLICAÇÕES EM IDOSOS COM DIABETES DO ESTUDO SAÚDE, BEM-ESTAR E ENVELHECIMENTO, BRASIL 2010-2015” em que foi avaliado risco da ocorrência de complicações decorrentes do diabetes a partir da exposição ao controle glicêmico.

E por fim, as considerações finais trazem uma reflexão a partir dos resultados obtidos em cada etapa do estudo, conectando os principais achados, a experiência de profissional de saúde na atenção primária e as percepções da farmacêutica-sanitarista-epidemiologista.

2 INTRODUÇÃO

2.1 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL E TRANSIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

O aumento da proporção de idosos na estrutura etária de uma população resultante da diminuição das taxas de mortalidade e de fecundidade e do aumento da expectativa de vida, caracteriza o envelhecimento populacional. Este fenômeno é observado no mundo todo, entretanto, não se dá ao mesmo tempo ou na mesma velocidade em todos os países ou regiões (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2015; REIS; NORONHA; WAJNMAN, 2016).

Os avanços tecnológicos e as consequentes melhorias nas condições de vida e de saúde das pessoas possibilitam um ganho considerável no tempo de vida da humanidade e a maioria das pessoas pode esperar viver bem mais de 60 anos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2015; VERAS; OLIVEIRA, 2018).

Relatório das Nações Unidas estimou que cerca de 16% da população mundial em 2050 será de pessoas com 65 anos ou mais, aproximadamente 1,5 bilhão de idosos. Segundo o mesmo relatório, eram mais de 19 milhões de brasileiros com 65 anos ou mais em 2019 com projeção de crescimento para 52 milhões em 2050. O envelhecimento em ritmo acelerado no Brasil foi citado em alguns estudos que consideraram adultos com 60 anos ou mais e um crescimento de 600% em 50 anos

(BEZERRA; ALMEIDA; NÓBREGA-THERRIEN, 2012; UNITED NATIONS, 2020; VERAS; OLIVEIRA, 2018).

O último Censo, realizado em 2022 no Brasil, atualizou nossas estimativas anteriores e contou mais de 32 milhões de pessoas com 60 anos ou mais, cerca de 15,6% dos brasileiros, representando um aumento de 56% com relação ao Censo 2010 (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2023).

O envelhecimento populacional é uma realidade e como tal traz desafios como o aumento dos gastos com saúde, a redução da força de trabalho, maior demanda por serviços sociais e de saúde, necessidade de repensar a previdência social e até condições de trabalho para as pessoas mais velhas (MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016; UNITED NATIONS, 2020; VERAS; OLIVEIRA, 2018).

Simultaneamente, a transição epidemiológica no Brasil revela uma tripla carga de doenças, caracterizada pela coexistência de doenças infecciosas e parasitárias, juntamente com causas externas e doenças e agravos crônicos não transmissíveis. As doenças crônicas e seus fatores de risco estão associados às principais causas de mortalidade e à crescente prevalência e morbidade na população idosa (REIS; NORONHA; WAJNMAN, 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023b).

Envelhecer é um privilégio, mas para que os idosos possam de fato usufruir desse privilégio, é preciso garantir autonomia, acesso à saúde e qualidade de vida a partir do interesse comum de governos, prestadores de serviços, instituições de ensino e da sociedade (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; UNITED NATIONS, 2020).

Já foi possível verificar o aumento de estudos nessa área, aprofundando o conhecimento das condições de vida e saúde dessa população, avanços na proteção social e discussão de modelos de cuidado, entretanto, a utilização dessas informações

para tomada de decisão e implementação das melhores evidências no dia a dia parecem ainda enfrentar barreiras para um envelhecimento tranquilo e com mais qualidade de vida (BEZERRA; ALMEIDA; NÓBREGA-THERRIEN, 2012; LEBRÃO *et al.*, 2019; VERAS; OLIVEIRA, 2018).

2.2 DIABETES MELLITUS

O diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica de longa duração resultante de defeitos na secreção ou ação da insulina resultando em níveis elevados de açúcar no sangue, sendo necessários, portanto, cuidados contínuos para prevenção de complicações agudas e crônicas (CHATTERJEE; KHUNTI; DAVIES, 2017; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021; ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2023).

Sua etiologia é multifatorial, em que componentes genéticos, sociodemográficos e ambientais que aliados ao sedentarismo, obesidade e uma dieta pouco saudável contribuem para o surgimento da doença (COBAS *et al.*, 2022; ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2023; SINCLAIR *et al.*, 2020).

Foram classificados três tipos principais de DM: tipo 1 está relacionado a um processo autoimune onde o corpo produz pouca ou nenhuma insulina; tipo 2, a forma mais comum do DM que afeta majoritariamente a população adulta e está associado ao envelhecimento e à obesidade, onde observa-se uma resistência à insulina; e o diabetes gestacional, normalmente diagnosticado no primeiro trimestre de gestação

(ELSAYED; ALEPPO; ARODA; BANNURU; BROWN; BRUEMMER; COLLINS; HILLIARD; ISAACS; JOHNSON ERIC L.; *et al.*, 2023; RODACKI *et al.*, 2022).

O DM é caracterizado pela hiperglicemia crônica e, portanto, requer cuidados contínuos para manutenção dos níveis glicêmicos em faixas saudáveis. Destaca-se também, pela alta morbidade associada às diversas complicações que os altos níveis de glicose no sangue podem causar, como eventos micro e macrovasculares (PITITTO *et al.*, 2022; SILVA FILHO *et al.*, 2022).

Epidemiologia

A Federação Internacional do Diabetes (IDF) estimou que 537 milhões de adultos (20 – 79 anos) viviam com DM no mundo em 2021, com uma previsão de crescimento de 46% em 25 anos! Mais, estima-se que um em cada dois adultos tenham níveis de glicose compatíveis com o diagnóstico de DM e não saibam, são perto de 240 milhões de pessoas não diagnosticadas (IDF, 2021).

Na Região das Américas, relatório recente da Organização Panamericana da Saúde (OPS) apresentou prevalência de DM padronizada pela idade de 8,3% (OPS, 2023). No Brasil, são 15,7 milhões de adultos diabéticos (20-79 anos) ocupando a 6° posição na classificação dos países com maior prevalência dessa doença, segundo ranqueamento da IDF (2021).

O DM, segundo estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) (2023), causou 2 milhões de mortes em 2019 e, ao contrário das demais doenças crônicas, observou um aumento de 3% entre 2000 e 2019. Dados mais recentes disponíveis no Sistema de Informações sobre Mortalidade brasileiro, registrou 78.258 óbitos por DM (Grupo CID-10: Diabetes mellitus) em 2021 (BRASIL, 2021).

Na ausência de um sistema nacional que monitore as doenças crônicas no Brasil, diversos estudos vêm sendo conduzidos nacional e regionalmente, entretanto, diferenças metodológicas podem enviesar o número total de pessoas vivendo com DM no país. A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS 2013) estimou a prevalência de DM em 6,2% da população adulta (18 anos ou mais), estratificando por idade, o percentual aumenta 60-64 anos (14,5%), 65-74 anos (19,9%) e 75 anos ou mais (19,6%) (BRASIL, 2013).

Pesquisa nacional conduzida em 2008 apontava uma prevalência de DM em adultos (> 20 anos) de 7,5% (FLOR; CAMPOS, 2017); para o Vigitel Brasil 2021, inquérito telefônico realizado nas 26 capitais e no Distrito Federal, a prevalência de DM foi de 9,1% em adultos (\geq 18 anos), aumentando consideravelmente com o avanço da idade 55 a 64 anos (17,1%) e 65 e mais (28,4%) (BRASIL, 2022).

Na população idosa (\geq 50 anos) acompanhada pelo Estudo Longitudinal da Saúde dos Idosos Brasileiros (ELSI), a prevalência de DM foi de 15,8% em 2013 (LIMA-COSTA *et al.*, 2018). No município de São Paulo, estudo com base nos dados do Inquérito de Saúde (ISA-Capital), apontou um aumento da razão prevalências de DM (ajustada por sexo e idade) em idosos (\geq 60 anos) de 15% em 2003 para 29% em 2015 (STOPA *et al.*, 2018), aumento também observado em estudo baseado nos dados do Estudo Saúde, Bem-estar e Envelhecimento (SABE) em que a prevalência em 2000, ano do início do projeto, era 16,7%, e subiu para 25% em 2010 (FERREIRA *et al.*, 2019).

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e os idosos

A alta prevalência de DM2 e suas complicações em idosos é um desafio para os sistemas de saúde e as sociedades globalmente, o Brasil, inclusive, figura como um dos países com maior aumento nos últimos anos. Além disso, o diagnóstico em idosos pode ser dificultado quando os sintomas são confundidos com as alterações do envelhecimento resultando em indivíduos com DM2 não diagnosticados, sem tratamento, e com maior risco de complicações (SANTOS *et al.*, 2021; SINCLAIR *et al.*, 2020).

Diferentemente da DM nos jovens, a abordagem terapêutica em idosos deve levar em conta a presença de outras doenças concomitantes, dependência funcional, fragilidade, demência ou aqueles que estão em fim de vida (MENEILLY *et al.*, 2018).

As recomendações para manejo da hiperglicemia após o diagnóstico de DM2 envolvem mudanças no estilo de vida dos doentes, como prática de atividades físicas, redução de peso e adequação da dieta, e a introdução de medicamentos (MOURA *et al.*, 2022; SILVA FILHO *et al.*, 2022; SILVA JUNIOR *et al.*, 2022).

O cuidado para evitar tratamento excessivo dos idosos frágeis, prevenindo episódios de hipoglicemia, passam pela escolha da terapia farmacológica e a pactuação de metas glicêmicas menos rigorosas (ELSAYED *et al.*, 2023; MENEILLY *et al.*, 2018; MOURA *et al.*, 2022).

Lipska e colegas (2016) realizaram um estudo de revisão e pontuaram a escassez de evidências de qualidade sobre o controle glicêmico em idosos, mas puderam concluir que para a maioria dos idosos, uma meta de hemoglobina glicada (HbA1c) entre 7,5% e 9,0% trazem mais benefícios que prejuízos no tratamento medicamentoso.

2.3 USO DE MEDICAMENTOS E A FARMACOGENÉTICA

O processo de envelhecimento causa diversas alterações fisiológicas no corpo dos indivíduos, afetando, por exemplo, o metabolismo dos fármacos. Alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas podem fazer com que os idosos sofram mais com efeitos adversos e redução da eficácia terapêutica, muitas vezes aliadas a outros fatores como desidratação e estado nutricional comprometido (ANDRES *et al.*, 2019; CASSONI *et al.*, 2014; NEVES *et al.*, 2013; VRDOLJAK; BOROVIAC, 2015).

O consumo de medicamentos também é mais elevado entre os idosos, inclusive daqueles considerados inadequados, e o uso simultâneo de vários medicamentos aumenta as chances de ocorrerem problemas relacionados ao uso de medicamentos (MASNOON *et al.*, 2017; MONTEIRO *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Guttier e colegas (2023) reportaram a necessidade de ajuda para administrar as doses de medicamentos em idosos, levada por esquecimento, dificuldade para manusear as embalagens, e a polifarmácia (uso de 4 ou mais medicamentos concomitantes).

Dentre as dificuldades e problemas no uso de medicamentos, a adesão ao tratamento farmacológico para o controle do DM2 tem sido reportada como um dos principais componentes da falha em atingir as metas terapêuticas (CAPOCCIA;

ODEGARD; LETASSY, 2016; MUTH *et al.*, 2019; TOMINAGA; MORISKY; MOCHIZUKI, 2021).

Diversos mecanismos podem interferir na resposta aos medicamentos, desde interações medicamentosas, problemas relacionados à adesão, e falhas que envolvem fatores genéticos explorados pela farmacogenômica (RELLING; GIACOMINI, 2012; RODEN *et al.*, 2019).

A farmacogenômica é a área da farmacogenética que estuda as variantes genéticas envolvidas na resposta aos fármacos. O conhecimento de marcadores genômicos para determinado medicamento permite prever o tipo de resposta esperado com o tratamento medicamentoso (RELLING; EVANS, 2015; THOMPSON; THOMPSON, 2008).

Essas variantes estão associadas a polimorfismos, que são variações na sequência do DNA, em genes que afetam a farmacocinética ou a farmacodinâmica dos medicamentos. As variantes genéticas mais comuns são os polimorfismos de substituições de um único nucleotídeo (SNP) (RELLING; EVANS, 2015; RELLING; GIACOMINI, 2012).

Nos últimos anos, estudos de farmacogenômica têm demonstrado a associação de variantes em genes com o metabolismo dos medicamentos e evidenciado interações farmacogenéticas em diversas classes de antidiabéticos (AD) orais (CHRISTENSEN *et al.*, 2011; DAMANHOURI *et al.*, 2023; DAWED *et al.*, 2023; DELLA-MORTE *et al.*, 2014; GUO; PRIEFER, 2021; PEARSON, 2019; SANTORO *et al.*, 2018; SINGH; USMAN; BANERJEE, 2016; VENKATACHALAPATHY *et al.*, 2021).

Grupos populacionais de diferentes ancestralidades parecem variar na prevalência de diabetes, nos diferentes riscos de desenvolver doenças cardiovasculares e com diferentes respostas aos medicamentos usados no controle

da doença (AAMBO; KLEMSDAL, 2017; DELLA-MORTE *et al.*, 2014; FLANNICK *et al.*, 2017).

Estudo conduzido em uma população chinesa encontrou risco para diabetes nos genes PPAR- γ 2 (rs1801282) e PTPRD (rs17584499) e associação destes à eficácia terapêutica da pioglitazona (PEI *et al.*, 2013) e em um estudo de revisão, pesquisadores discutiram o papel da farmacogenética e da farmacogenômica das tiazolidinedionas e encontraram variações genéticas envolvidas na resposta ao tratamento com esta classe terapêutica, especialmente em seus efeitos colaterais (DELLA-MORTE *et al.*, 2014).

Berstein e colegas (2013) encontraram associação positiva na resposta à metformina em mulheres diabéticas pós menopausa com ou sem câncer, com variantes genéticas associadas aos efeitos metabólicos e anticancerígenos da metformina divergindo entre a população do estudo e Maruthur e colegas em estudo de revisão sistemática realizado em 2014, encontraram evidências de interações farmacogenéticas para diversas classes de antidiabéticos orais.

A metformina, medicamento AD da classe das biguanidas, é o tratamento de primeira escolha para o DM2. De eficácia e segurança bem estabelecidas é largamente utilizado pelos portadores da doença, entretanto, a falha terapêutica é comum, ocasionando a necessidade de inclusão de outros medicamentos AD no esquema terapêutico (DAMANHOURI *et al.*, 2023; MAZER-AMIRSHAHI; POURMAND, 2018; SILVA FILHO *et al.*, 2022).

Estudos que utilizam novas tecnologias como estratégia para manejo da terapia medicamentosa, em um contexto de medicina personalizada, contribuem para ampliar o conhecimento e o potencial da farmacogenética e da farmacogenômica na

individualização do tratamento, evitando os problemas relacionados aos medicamentos, o que facilita a adesão, e otimizando a resposta individual aos medicamentos.

Repositórios de farmacogenes

Os resultados de muitos destes estudos podem ser consultados em bancos de dados dedicados à coleta, organização e disseminação de informações relacionadas à farmacogenômica como o *Pharmacogenomics Knowledgebase* (PharmGKB), repositório que é uma fonte de informações pública com anotações das variantes associadas a resposta terapêutica (ALTMAN, 2007; MCDONAGH *et al.*, 2011).

O PharmGKB coleta e agrega dados de estudos sobre as variantes genéticas fornecendo informações detalhadas que relacionam as variações genéticas a fenótipos como a metabolização de um medicamento, a ocorrência de efeitos colaterais ou a eficácia terapêutica (BARBARINO *et al.*, 2018; GONG; WHIRL-CARRILLO; KLEIN, 2021a; TILLEMANN *et al.*, 2019a).

Destaca-se ainda, pela integração com outras fontes como dados de ensaios clínicos e de pesquisas genômicas, pelo acesso público, permitindo que profissionais de saúde e pesquisadores tenham acesso a informações clínicas como guia de doses e recomendações terapêuticas, além de manter a curadoria permanente dos dados que garante atualizações regulares acompanhando as últimas descobertas (GONG; WHIRL-CARRILLO; KLEIN, 2021b; TILLEMANN *et al.*, 2019b)..

Dentre os processos para curadoria das informações, o PharmGKB utiliza um sistema de classificação para descrever os níveis de evidência dos estudos em relação à associação entre variantes genéticas e a resposta a medicamentos, de

modo que a confiabilidade e robustez do estudo permitam avaliar a força da evidência e apoiar a tomada de decisões para apoiar a prática clínica. É utilizado um sistema de escore para as anotações clínicas que considera as anotações de variantes e de protocolos clínicos, o desenho do estudo, tamanho da amostra e efeito (PHARMGKB, 2021).

3 OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Analisar os fatores associados à falta de controle glicêmico em pessoas idosas (60+) com diabetes autorreferido e os desfechos obtidos em 5 anos.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar a existência de variantes genéticas associadas ao uso de medicamentos e estimar sua ocorrência nos idosos da amostra;
- Descrever os perfis farmacoepidemiológico e farmacogenético dos idosos com diabetes;
- Identificar os fatores associados ao controle glicêmico inadequado;
- Estimar o risco de complicações nos idosos com controle glicêmico inadequado.

4 MÉTODOS

4.1 ESTUDO SAÚDE, BEM-ESTAR E ENVELHECIMENTO

Idealizado pela Organização Panamericana de Saúde no ano 2000, o Estudo Saúde, Bem-estar e Envelhecimento (SABE) foi conduzido para investigar as condições de saúde da população idosa residente na zona urbana de sete países na América Latina e Caribe (Argentina, Barbados, Brasil, Cuba, Chile, México, Uruguai) (ALBALA *et al.*, 2005; ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2001).

A pesquisa transversal e multicêntrica foi realizada simultaneamente em cidades selecionadas (Figura 4.1.1) que representavam as diferentes etapas do processo de envelhecimento populacional da região e seus resultados contribuíram para promover o avanço nos estudos de saúde pública e envelhecimento (ALBALA *et al.*, 2005).

Foram entrevistados idosos a partir dos 60 anos de idade e a amostragem por conglomerados teve como base pesquisas locais que forneceram dados recentes sobre a população. A distribuição da amostra por estrato geográfico ou socioeconômico foi determinada por uma alocação proporcional ao tamanho da população idosa, de modo que fosse representativa da mesma com ajustes e ponderações realizados localmente (ALBALA *et al.*, 2005).



Figura 4.1.1. Cidades participantes do Estudo SABC. América Latina e Caribe, 2000.
Fonte: Elaborado utilizando Google Maps (<https://www.google.com/maps>)

O instrumento de coleta dos dados era composto por onze seções: informações pessoais, avaliação cognitiva, estado de saúde, estado funcional, medicamentos, uso e acesso a serviços, rede de apoio familiar e social, história de trabalho e fontes de receita, características da moradia, antropometria, mobilidade e flexibilidade (LEBRÃO; LAURENTI, 2005).

A coleta dos dados foi realizada através de entrevistas domiciliares por equipe capacitada e composta por profissionais de saúde que visitavam o endereço em duas

etapas: localização dos idosos e aplicação do questionário e realização da antropometria (LEBRÃO; DUARTE, 2003).

No Brasil, a cidade de São Paulo foi selecionada para a realização do estudo por possuir maior diversidade dentro de sua população idosa e o maior número absoluto de idosos. A amostragem foi realizada por conglomerados sob o critério de partilha proporcional ao tamanho, com sobreamostra para 75 anos e mais, totalizando 5.882 domicílios visitados e 2.143 entrevistas realizadas (LEBRÃO; DUARTE, 2008).

Como o desenho inicial do estudo possibilitava o seguimento dessa população, optou-se pelo estudo longitudinal, revisitando os entrevistados no ano 2000, nos anos de 2006, 2010 e 2015, e para acompanhar a evolução das coortes no tempo e que o estudo continue a ser representativo da população de idosos, novas coortes foram acrescentadas na base da escala de idade, conforme esquematizado na figura 4.1.2 (LEBRÃO *et al.*, 2019; LEBRÃO; DUARTE, 2008).

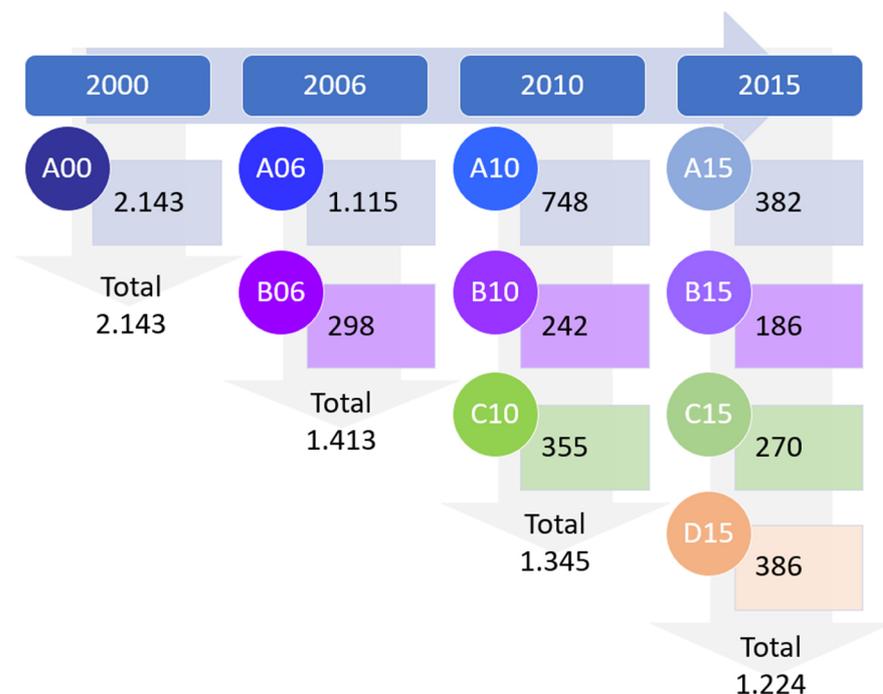


Figura 4.1.2. Visão geral do Estudo Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento, realizado no município de São Paulo em 2000, 2006, 2010 e 2015.

Fonte: Elaboração própria adaptado de LEBRÃO *et al.*, 2019.

O Centro de Estudos do Genoma Humano e Células-Tronco (HUG-CELL) da Universidade de São Paulo foi responsável pela obtenção do sequenciamento genético completo (*WGS*) dos indivíduos do SABE. Dos 1.345 idosos incluídos na terceira onda do estudo, em 2010, amostras de 1.200 atenderam aos critérios de qualidade e foram submetidas ao *WGS*. Indivíduos aparentados (29) foram excluídos, resultando em 1.171 idosos (NASLAVSKY *et al.*, 2022).

4.2 TIPO DE ESTUDO

Os artigos 1 e 2 apresentaram delineamento transversal e o artigo 3 apresentou um estudo de delineamento longitudinal.

4.3 AMOSTRA, PERÍODO E LOCAL DE ESTUDO

A amostra do estudo compreende pessoas idosas (≥ 60 anos) residentes na zona urbana do município de São Paulo, pertencentes ao Estudo SABE, que participaram das ondas realizadas nos anos de 2010 e 2015.

Para os propósitos deste estudo, uma subamostra de idosos com dados completos do *WGS*, que referiram DM2 e apresentaram resultado de hemoglobina glicada (HbA1c) foi selecionada e os dados dos 272 indivíduos foram a linha de base

dos três artigos.

O terceiro artigo utilizou, ainda, os dados da quarta onda do Estudo SABE (ABC15). Dos 272 indivíduos que relataram DM2 e apresentaram HbA1c em 2010, 165 idosos foram revisitados e entrevistados. As perdas foram por óbito (n=75), recusas, institucionalizações, não localização ou mudança de endereço (n=32). Foram excluídos 10 indivíduos que não responderam às questões referentes ao DM2 e outros 8 indivíduos que não apresentaram resultado de HbA1c em 2015, restando 147 idosos no seguimento.

4.4 VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis de interesse foram obtidas a partir das respostas aos questionários aplicados na terceira (ABC10) e quarta (ABC15) ondas do Estudo SABE. Algumas variáveis foram categorizadas ou recategorizadas para que fossem obtidas distribuições mais homogêneas entre os grupos de observações, elas foram descritas, bem como os critérios utilizados, nos respectivos artigos e podem ser consultadas no capítulo correspondente.

De forma abrangente, foram analisados dados referentes ao DM2 e suas possíveis complicações, utilização de medicamentos para o controle glicêmico, condições clínicas e hábitos de vida, além das informações socioeconômicas, a partir das seguintes seções dos questionários:

✓ Seção A – Informações Pessoais: sexo, idade, escolaridade, cor da pele e estado marital e moradia.

✓ Seção C – Estado de Saúde: hipertensão, diabetes, tempo de duração da doença, autopercepção de controle glicêmico, tratamento medicamentoso, adoção de mudanças na alimentação, acompanhamento nos serviços de saúde, hospitalização por causa do diabetes, e complicações decorrentes do diabetes, câncer, doença crônica pulmonar (asma, bronquite ou enfisema), doença cardíaca (congestiva, coronariana ou infarto), doença cerebrovascular (derrame, isquemia, aneurisma, acidente vascular cerebral), doença articular (artrite, reumatismo, artrose), osteoporose, problema nervoso ou psiquiátrico, depressão, consumo de álcool, tabagismo, realização de atividades físicas leves, moderadas e vigorosas.

✓ Seção E – Medicamentos: medicamentos em uso atualmente.

Os medicamentos utilizados pelos idosos do SABE foram relacionados segundo a classificação do Sistema *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC/DDD-WHO) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023a) até o 5º nível – substância química e agrupados segundo o subgrupo químico (Quadro 4.4.1).

A classificação de medicamentos pelo sistema ATC/DDD-WHO, desenvolvida pelo *Norwegian Medicinal Depot* (NMD) e adotado pelo *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*, é comumente empregada em estudos de utilização de medicamentos pois confere uniformidade na apresentação dos resultados e comparabilidade entre os estudos (CASTRO, 2000).

Quadro 4.4.1. Medicamentos usados no diabetes por idosos do Estudo SABE (2010) agrupados por classe terapêutica, segundo classificação ATC/DDD.

Código ATC/DDD	Subgrupo químico (4º nível)	Substância química (5º nível)
A10AC01	Insulinas e análogos	insulina humana
A10BA02	Biguanidas (BI)	metformina
A10BB01	Sulfoniluréias (SU)	glibenclamida
A10BB02		clorpropamida
A10BB04		glibornurida
A10BB09		gliclazida
A10BB12		glimepirida
A10BD02	Combinações de antidiabéticos orais (CO)	metformina_sulfonilureia
A10BD08		metformina_vildagliptina
A10BF01	Inibidores de alfa-glicosidase	acarbose
A10BH01	Inibidores de dipeptidil peptidase 4 (DPP-4)	sitagliptina
A10BH03		saxagliptina

Os esquemas terapêuticos foram descritos conforme a quantidade de medicamentos utilizados para o controle do diabetes (monoterapia, terapia dupla ou tripla) e as associações referidas no Estudo SABE foram descritas pelo subgrupo químico (4º nível), conforme apresentado no quadro 4.4.2.

Quadro 4.4.2. Classificação ATC/DDD para medicamentos utilizados no diabetes – subgrupo químico.

Grupo anômico principal (1º nível)	A – Trato alimentar e metabolismo
Subgrupo terapêutico (2º nível)	A10 – Drogas usadas no tratamento do diabetes
Subgrupo farmacológico (3º nível)	A10A – Insulinas e análogos A10B – Medicamentos para baixar a glicose no sangue, exceto insulinas
Subgrupo químico (4º nível)	A10BA – Biguanidas A10BB – Sulfoniluréias A10BD – Combinações de medicamentos orais para redução da glicose (dose fixa combinada) A10BF – Inibidores de alfa-glicosidase A10BH – Inibidores de dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) A10BJ – Análogos de peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1)

Também foram incluídos neste estudo parâmetros bioquímicos (hemoglobina glicada, glicemia de jejum, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides) e dados

antropométricos (peso, altura, circunferência abdominal), além dos dados do WGS a partir da seleção das variantes em genes relacionados à variabilidade na resposta aos medicamentos antidiabéticos.

A variável dependente nos artigos 1 e 2 foi o controle glicêmico, construída a partir dos valores de HbA1c, categorizado em adequado ($HbA1c < 7,5\%$) e inadequado ($HbA1c \geq 7,5\%$) conforme Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) para idosos saudáveis (PITITTO *et al.*, 2022).

Os desfechos de interesse no artigo 3 foram a presença de ao menos uma das seguintes complicações referidas pelos idosos a partir das seguintes questões: “Como consequência do seu Diabetes o Sr(a) teve ou tem algumas das seguintes complicações” (problemas circulatórios, nos rins, nos olhos e/ou nos pés), “Nos últimos 12 meses, o(a) Sr.(a) precisou ser hospitalizado por PELO MENOS UMA NOITE por causa de seu diabetes?”, “O(A) Sr(a) já apresentou HIPOGLICEMIA ou açúcar baixo no sangue?”, “O(A) Sr(a) já apresentou HIPERGLICEMIA ou açúcar elevado no sangue?” e “Alguma vez um médico ou enfermeira lhe disse que o(a) sr(a) tem RETINOPATIA DIABÉTICA (quando o diabetes atinge os olhos)?”, esta última verificada apenas no questionário de 2015.

Uma descrição completa das demais variáveis independentes utilizadas em cada um dos estudos encontra-se no respectivo artigo.

4.5 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os procedimentos de análises dos dados foram detalhados em cada um dos artigos que compõem esta coletânea e serão apresentadas de uma maneira geral, as estratégias que foram utilizadas para as análises dos resultados.

Análise descritiva

As variáveis quantitativas (discretas e contínuas) foram apresentadas segundo a média e o desvio padrão (DP) e para comparação entre os grupos do desfecho de interesse foi utilizado o teste generalizado de Wald (H_0 : não existem diferenças significativas entre os grupos e H_a : existem diferenças significativas entre os grupos) com nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

As variáveis qualitativas (dicotômicas e categóricas) foram descritas a partir da distribuição de frequências absolutas e relativas. A homogeneidade entre os grupos em cada categoria foi verificada pelo teste Qui-quadrado de Pearson com correção de Rao-Scott, devido ao delineamento amostral, (H_0 : a distribuição das frequências é igual entre os grupos e H_a : a distribuição de frequências é diferente significativas entre os grupos) com nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Análise estatística

Os diferentes desenhos de estudo que foram empregados nos artigos exigiram diferentes medidas de associação para estudar os efeitos do controle glicêmico. Para os estudos de delineamento transversal, artigos 1 e 2, as medidas de associação utilizadas foram as razões de chances, *odds ratio*, (OR) com os respectivos intervalos de confiança (IC) a 95%. Já para o artigo 3 que avaliou o impacto do controle glicêmico inadequado na presença de complicações relacionadas ao DM2, de delineamento longitudinal, foram utilizadas as razões de riscos (RR) também com os respectivos IC a 95%.

Nos artigos 1 e 2, para analisar a ocorrência de associação entre as variáveis independentes (exposições) e a dependente (desfecho) e estimar as OR e os respectivos IC 95% foram conduzidas análises de regressão logística simples para cada uma das variáveis independentes para verificar, através dos coeficientes, a probabilidade de associação com a variável dependente ao nível de significância de 5% por meio do teste t ($H_0: p > 0,05$, não tem associação; $H_a: p < 0,05$, tem associação). As OR de ocorrer o desfecho foram estimadas no modelo simples exponenciando os coeficientes e seus respectivos IC 95%.

Para responder aos objetivos do artigo 2, foi necessário o ajuste de um modelo de regressão logística múltiplo. Desta forma, foram selecionadas as variáveis independentes com valor de $p < 0,10$ na análise bivariada. Os modelos de regressão logística múltipla foram ajustados utilizando o método *stepwise (forward selection)* em que a ordem de entrada das variáveis independentes foi estabelecida através do valor de p obtido na análise bivariada (do menor para o maior) e em caso de valores iguais, aquela que tivesse a maior OR foi inserida primeiro. A permanência de cada variável

no modelo foi decidida quando houve associação significativa no modelo ($p < 0,05$) ou se a variável inserida provocasse queda na OR anterior de mais de 10%. O modelo foi ajustado por idade e a qualidade do ajuste foi verificada pelo teste de Hosmer-Lemeshow, em que valores de $p > 0,05$ indicavam um bom ajuste do modelo.

O artigo 3, de delineamento longitudinal, foi conduzido para avaliar o impacto do controle glicêmico (exposição) na presença de ao menos uma das complicações relacionadas ao DM2 (desfecho) após 5 anos. Neste estudo, diversos tipos de complicações foram analisadas individualmente com relação à exposição e a regressão binomial foi utilizada para estimar as RR não enviesadas, uma vez que foram observados desfechos com frequências menores de 10% ao mesmo tempo que outros apresentaram frequências maiores de 30%. As RR e seus respectivos IC 95% foram verificadas ao nível de significância de 5% por meio do teste t (H_0 : $p > 0,05$, não tem associação; H_a : $p < 0,05$, tem associação) no modelo simples exponenciando os coeficientes e seus respectivos IC 95%.

Todas as análises foram realizadas utilizando o comando *survey* no *software* STATA/MP 14.0 para atribuição de pesos relativos ao delineamento amostral, de modo que os resultados dos estudos fossem representativos da população idosa residente do município de São Paulo.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa é parte do Estudo SABE – Saúde, Bem-estar e Envelhecimento, aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP (Parecer nº 315/99). O prosseguimento do estudo, com a realização da segunda, terceira e quarta ondas, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo – COEP em 2006 (Parecer nº 83/06), em 2010 (Parecer nº 23/10), e em 2015 (Parecer nº 3.600.782/19).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ARTIGO 1

FARMACOGENÉTICA EM IDOSOS COM DIABETES DO ESTUDO SABE: TERAPIA MEDICAMENTOSA E VARIANTES GENÉTICAS ASSOCIADAS À RESPOSTA FARMACOLÓGICA

Introdução

A farmacogenética estuda as variantes genéticas envolvidas na resposta aos fármacos. O conhecimento de marcadores genômicos para determinado medicamento permite prever o tipo de resposta esperado com a terapia farmacológica [1,2]. Essas variantes estão associadas a polimorfismos, que são variações na sequência do DNA, em genes que afetam a farmacocinética ou a farmacodinâmica dos medicamentos. As variantes genéticas mais comuns são os polimorfismos de substituições de um único nucleotídeo (SNP) [1,3]. Nos últimos anos, estudos de farmacogenética têm demonstrado a associação de variantes genéticas com o metabolismo dos medicamentos e evidenciado interações fármaco-gene em diversas classes de antidiabéticos (AD) orais [4–12]. Os resultados de muitos destes estudos podem ser consultados em repositórios como o Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB), que é uma fonte de informações pública com

anotações clínicas das variantes associadas a resposta terapêutica, contribuindo tanto para a aplicação clínica, quanto para ampliar o escopo da pesquisa acadêmica e a descoberta de novas drogas [13–15]. O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica de alta prevalência na população idosa (≥ 60 anos), caracterizado pela hiperglicemia crônica, está associado à ocorrência de eventos cardiovasculares agudos e crônicos e requer controle dos níveis glicêmicos a fim de evitar o desenvolvimento de complicações [16–21]. A metformina, AD da classe biguanida (BI), é o medicamento de escolha para o tratamento do DM2 e largamente utilizado pela população, entretanto, também apresenta grande variabilidade na resposta entre os indivíduos e a falha terapêutica é bastante comum, levando à inclusão de outros AD no esquema terapêutico para melhorar o controle glicêmico [8,20,22,23]. Conhecer a frequência de distribuição de variantes genéticas com anotação clínica para a eficácia no tratamento do DM2 e o impacto destas variantes na resposta terapêutica em uma população altamente miscigenada, como a brasileira, pode contribuir para ampliar a aplicabilidade de condutas personalizadas evitando problemas relacionados com medicamentos e potencializando os resultados no controle glicêmico.

Objetivos

Descrever a farmacoterapia para o controle glicêmico dos idosos com diabetes do Estudo SABE e a ocorrência de variantes genéticas relacionadas à resposta aos medicamentos antidiabéticos orais.

Método

Estudo transversal que utilizou os dados de idosos pertencentes a terceira onda do Estudo SABE, Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento. O Estudo SABE teve início no ano 2000 como estudo multicêntrico para conhecer as condições de vida e de saúde da população idosa residente na zona urbana de sete capitais da América Latina e Caribe. No Brasil, a cidade de São Paulo foi selecionada devido à diversidade da população e maior número absoluto de idosos. Desta forma, para garantir a representatividade da população idosa (≥ 60 anos) em diferentes fases do envelhecimento, uma amostra probabilística por conglomerados foi realizada, detalhes do processo de amostragem podem ser conferidos em publicações prévias e como o desenho do estudo permitia o seguimento, optou-se por seguir com o estudo longitudinal de múltiplas coortes, com a reposição da faixa etária da base (60-64 anos) a cada nova onda [24–27]. Dos 1.345 idosos incluídos na terceira onda do estudo, em 2010, amostras de 1.200 atenderam aos critérios de qualidade e foram submetidas ao sequenciamento genético completo (WGS), indivíduos aparentados (29) foram excluídos, resultando em 1.171 idosos no conjunto de dados filtrado [28]. Para os propósitos deste estudo, uma subamostra de idosos que referiram DM2 e apresentaram resultado de hemoglobina glicada (HbA1c), além do WGS, foi selecionada (n=272). Os medicamentos usados no DM2, referidos na Seção E do questionário ABC10, foram agrupados segundo o subgrupo químico (Quadro 5.1.1), conforme classificação do Sistema *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC/DDD-WHO) [29]. As variantes genéticas associadas com a resposta terapêutica aos AD

foram identificadas a partir de busca na plataforma PharmGKB [13,14] – seção de anotações clínicas para os medicamentos utilizados no diabetes [30].

Quadro 5.1.1. Medicamentos usados no diabetes por idosos do Estudo SABE (2010), segundo classificação ATC/DDD.

Código ATC/DDD	Subgrupo químico (4º nível)	Substância química (5º nível)
A10AC01	Insulinas e análogos	insulina humana
A10BA02	Biguanidas (BI)	metformina
A10BB01	Sulfoniluréias (SU)	glibenclamida
A10BB02		clorpropamida
A10BB04		glibornurida
A10BB09		gliclazida
A10BB12		glimepirida
A10BD02	Combinações de antidiabéticos orais (CO)	metformina_sulfonilureia
A10BD08		metformina_vildagliptina
A10BF01	Inibidores de alfa-glucosidase (IAG)	acarbose
A10BH01	Inibidores de dipeptidil peptidase 4 (IDPP-4)	sitagliptina
A10BH03		saxagliptina

Relatório obtido em 02/08/2021 resultou em 23 anotações clínicas, nas quais 22 variantes presentes em 16 genes foram associadas à resposta terapêutica de três AD utilizados pelos idosos do Estudo SABE (Quadro 5.1.2). O nível de evidência dessas associações, no entanto, era baixo (3 e 4) por serem baseados em um único estudo com resultados significativos ou em vários estudos sem evidências claras de associação [31].

Quadro 5.1.2. Anotações clínicas de variantes associadas à resposta terapêutica de antidiabéticos orais conforme nível de evidência e fenótipo (PharmGKB, 2021).

Variante	Gene	Nível de evidência	Categoria fenótipo	Medicamento
<i>rs5219</i>	KCNJ11	3	Eficácia	gliclazida
<i>rs5219</i>	KCNJ11	3	Eficácia	metformina;sulfonamidas, derivados de ureia
<i>rs12943590</i>	SLC47A2	3	Eficácia	metformina
<i>rs5030868</i>	G6PD	3	Toxicidade	glibenclamida
<i>rs2162145</i>	CPA6	3	Eficácia	metformina
<i>rs57081354</i>	NBEA	3	Eficácia	metformina
<i>rs254271</i>	PRPF31	3	Eficácia	metformina
<i>rs10494366</i>	NOS1AP	3	Toxicidade	glibenclamida
<i>rs622342</i>	SLC22A1	3	Eficácia	metformina
<i>rs11212617</i>	ATM;C11orf65	4	Eficácia	metformina
<i>rs10747673</i>		3	Eficácia	metformina
<i>rs36056065</i>	SLC22A1	3	Toxicidade	metformina
<i>rs3792269</i>	CAPN10	3	Eficácia	metformina
<i>rs628031</i>	SLC22A1	3	Eficácia	metformina
<i>rs2289669</i>	SLC47A1	3	Eficácia	metformina
<i>rs2252281</i>	SLC47A1	3	Eficácia	metformina
<i>rs7541245</i>	FMO5	3	Eficácia	metformina
<i>rs2683511</i>	SP1	3	Eficácia;Metabolismo/ Farmacocinética	metformina
<i>rs784892</i>	AMHR2	3	Eficácia;Metabolismo/ Farmacocinética	metformina
<i>rs149711321</i>	PPARA	3	Eficácia;Metabolismo/ Farmacocinética	metformina
<i>rs8192675</i>	SLC2A2	3	Eficácia	metformina
<i>rs594709</i>	SLC22A1	3	Eficácia	metformina
<i>rs784888</i>	SP1	3	Eficácia;Metabolismo/ Farmacocinética	metformina

Fonte: PharmGKB® (<https://www.pharmgkb.org/chemical/PA164712711/clinicalAnnotation>)

Das variantes selecionadas, 18 foram identificadas no repositório Arquivo Brasileiro Online de Mutações (AbraOM) que contém as variantes obtidas com o WGS dos idosos do Estudo SABE, presentes em 14 genes [28]. As variantes *rs5030868* e *rs10494366* foram excluídas deste estudo por não estarem relacionadas à resposta terapêutica dos medicamentos [32,33] (Quadro 5.1.3).

Quadro 5.1.3. Variantes genéticas associadas à resposta terapêutica de antidiabéticos orais na amostra do Estudo SABE (2010).

Variante	Alelo REF/ALT	Associação
rs784892 (AMHR2)	G/A	O alelo G está associado à diminuição dos níveis pós-HbA1c quando tratado com metformina em pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2, em comparação com o alelo A.
rs784888 (SP1)	G/C	O alelo G está associado à diminuição da gravidade da hiperglicemia quando tratado com metformina em pessoas com diabetes mellitus tipo 2, em comparação com o alelo C.
rs11212617 (ATM, C11orf65)	C/A	O alelo C está associado ao aumento do sucesso do tratamento quando tratado com metformina em pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2, em comparação com o alelo A.
rs3792269 (CAPN10)	A/G	O alelo G está associado à diminuição da resposta à metformina em pessoas com Diabetes Mellitus em comparação com o alelo A.
rs5219 (KCNJ11)	T/C	O alelo T está associado ao aumento da probabilidade de falha do tratamento quando tratado com metformina e sulfonamidas, derivados de ureia em pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2, em comparação com o alelo C.
rs57081354 (NBEA)	T/C	O alelo C está associado à diminuição da resposta à metformina em pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2, em comparação com o alelo T.
rs149711321 (PPARA)	T/C	O alelo T está associado à diminuição dos níveis pós-HbA1c quando tratado com metformina em pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2, em comparação com o alelo C.
rs254271 (PRPF31)	C/G	O alelo C está associado à diminuição da resposta à metformina em pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2, em comparação com o alelo G.
rs594709 (SLC22A1)	G/A	Os genótipos AA + AG estão associados ao aumento da resposta à metformina em pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2 em comparação ao genótipo GG.
rs622342 (SLC22A1)	C/A	Os genótipos AC + CC estão associados à diminuição da resposta à metformina em pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2 em comparação com o genótipo AA. O genótipo AC está associado ao aumento da resposta à metformina em pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2 em comparação aos genótipos AA + CC.
rs628031 (SLC22A1)	A/G	O alelo A está associado à diminuição da resposta à metformina em pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2, em comparação com o alelo G.
rs8192675 (SLC2A2)	T/C	O alelo C está associado ao aumento da resposta à metformina em pessoas com Diabetes Mellitus em comparação com o alelo T.
rs2252281 (SLC47A1)	T/C	O genótipo CC está associado ao aumento da resposta à metformina quando tratado com metformina em pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2 em comparação com os genótipos CT + TT.
rs2289669 (SLC47A1)	G/A	O genótipo AA está associado ao aumento da resposta à metformina em pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2 em comparação aos genótipos AG + GG. O alelo A está associado à diminuição da resposta à metformina em pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2 em comparação ao alelo G. O genótipo GG está associado ao aumento da resposta à metformina em pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2 em comparação aos genótipos AA + AG. O genótipo AA está associado à diminuição da depuração da metformina em pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2 em comparação com os genótipos AG + GG.
rs12943590 (SLC47A2)	G/A	Os genótipos AA + AG estão associados ao aumento da resposta à metformina em pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2 em comparação ao genótipo GG. O genótipo AA está associado à diminuição da resposta à metformina em pessoas com Diabetes Mellitus em comparação aos genótipos AG + GG.
rs2683511 (SP1)	C/T	O alelo C está associado à diminuição dos níveis pós-HbA1c quando tratado com metformina em pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2, em comparação com o alelo T.

Fonte: PharmGKB® (<https://www.pharmgkb.org/chemical/PA164712711/variantAnnotation>)

A amostra foi caracterizada por idade (em anos completos), sexo (feminino, masculino), cor da pele (branca, não branca), índice de massa corporal (IMC) calculado a partir do peso (em quilos) dividido pela altura (em metros) elevada ao

quadrado, circunferência de cintura (CC) (em centímetros), HbA1c (%), glicemia de jejum (mg/dL) e tempo de duração da doença (em anos). A farmacoterapia foi verificada pelo uso de medicamentos (não, sim), tipo de tratamento (antidiabético oral, insulina, antidiabético oral + insulina), esquema terapêutico adotado (monoterapia, terapia dupla, terapia tripla), classes terapêuticas utilizadas e associações entre elas. Os indivíduos foram categorizados conforme o controle glicêmico adequado (HbA1c < 7,5%) ou inadequado (HbA1c ≥ 7,5%). As variáveis quantitativas foram apresentadas pela média e desvio padrão (DP) e comparadas pelo teste generalizado de Wald. As variáveis qualitativas foram apresentadas a partir da distribuição de frequências absolutas e relativas e comparadas por teste qui-quadrado com correção de Rao-Scott. Os indivíduos foram descritos, ainda, quanto ao genótipo de cada uma das 16 variantes genéticas incluídas no estudo, e para verificar se existiam diferenças entre os grupos de usuários de BI e não usuários de BI e o genótipo de cada variante selecionada, foram comparados por teste qui-quadrado com correção de Rao-Scott. Na análise de regressão logística, foram estimadas as razões de chance, *odds ratio* (OR), de controle glicêmico inadequado nos idosos que referiram uso de BI segundo o genótipo de cada variante, com intervalos de confiança (IC) a 95% e nível de significância de 0,05. A categoria de referência foi o genótipo que carregava o alelo de menor frequência em homozigose, exceto para variante **rs149711321**, com ausência de observações do genótipo CC (alelo C apresentou menor frequência alélica) a referência foi o genótipo CT. As variantes **rs784892**, **rs784888**, **rs57081354** e **rs2683511** apresentaram colinearidade entre os genótipos, sendo excluídas da análise de regressão. Pesos relativos ao delineamento amostral foram atribuídos utilizando o comando *survey* no *software* STATA/MP 14.0.

Resultados

Mulheres (62,7%) brancas (54,9%) com média de 70,6 anos de idade (DP 8,1), apresentaram, em média, IMC de 29,3 e 97,5 cm de CC. O tempo médio de diagnóstico da DM2 foi de 10,4 anos (DP 8,68) e a média da glicemia de jejum foi superior a 100mg/dL (129mg/dL, DP 57,2), por outro lado, os níveis de HbA1c foram de 7,2% (DP 1,6) em média, em que 67,9% da amostra foi classificada com controle glicêmico adequado (HbA1c < 7,5%) (Tabela 5.1.1). A grande maioria dos idosos (85,1%) referiu usar medicamentos para o tratamento do DM2. A farmacoterapia, muitas vezes inevitável para a pessoa portadora de DM2, e amplamente observada na amostra, variou quanto ao tipo de tratamento: AD oral (83,7%), insulina (5,4%) ou AD oral + insulina (10,9%), e quanto ao esquema terapêutico com associação ou não de medicamentos AD (1 AD - 58,6%, 2 AD - 38,4% ou 3 AD - 2,9%). O uso de medicamento da classe das biguanidas (BI) foi observado em 61,3% dos idosos. Quando comparados os grupos segundo o controle glicêmico, observou-se diferenças estatisticamente significativas na média da glicemia de jejum ($p < 0,001$) e do tempo de duração da doença ($p < 0,001$), que foram maiores no grupo com controle inadequado que as médias da amostra toda. A farmacoterapia ($p < 0,001$), o tipo de medicamento ($p = 0,014$) e o esquema terapêutico adotado ($p < 0,001$) também apresentaram diferenças entre os idosos com controle adequado e inadequado. O controle glicêmico inadequado foi observado em 31,5% dos idosos em tratamento medicamento, com antidiabético oral (27,8%) em terapia dupla (19,3%). O uso de metformina não apresentou diferenças significativas, embora 21,5% dos idosos usuários de metformina apresentaram HbA1c $\geq 7,5\%$.

Tabela 5.1.1. Análise descritiva dos idosos com DM2, segundo controle glicêmico inadequado do Estudo SABE, 2010.

Variáveis quantitativas	Total		Controle glicêmico inadequado			
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	p-valor*	
Idade (em anos)	272	70,65	8,07	69,56	6,59	0,09
IMC (kg/m ²)	259	29,29	5,58	29,02	4,73	0,675
Circunferência da cintura (cm)	259	97,54	12,74	97,75	12,79	0,881
Glicemia de jejum (mg/dL)	272	129,01	57,17	173,99	67,92	<0,001
HbA1c (%)	272	7,18	1,62	9,04	1,46	<0,001
Tempo de DM2 (em anos)	272	10,39	8,68	13,42	8,88	<0,001
Variáveis qualitativas	n	%	n	%	p-valor**	
Sexo						
Feminino	272	185	62,68%	59	21,11	0,543
Masculino		87	37,32%	24	11,02	
Cor da pele						
Branca	271	154	54,93%	44	17,25	0,78
Não branca		117	45,07%	39	14,93	
Controle glicêmico						
Adequado (HbA1c < 7,5%)	272	189	67,86%			
Inadequado (HbA1c ≥ 7,5%)		83	32,14%			
Tratamento medicamentoso						
Não	272	39	14,92%	2	0,59	<0,001
Sim		233	85,08%	81	31,54	
Tipo de medicamento						
Antidiabético oral		194	83,69%	58	27,83	0,014
Insulina	233	14	5,36%	8	3,28	
Ambos		25	10,95%	15	5,96	
Esquema terapêutico						
Monoterapia		130	58,64%	32	14,5	<0,001
Terapia dupla	221	83	38,44%	38	19,3	
Terapia tripla		8	2,92%	5	2,04	
Uso de biguanidas						
Não	272	109	38,67%	29	10,64	0,214
Sim		163	61,33%	54	21,5	

*Teste de Wald; **Teste qui-quadrado (Rao-Scott)

A figura 5.1.1 apresenta a distribuição das classes terapêuticas na farmacoterapia dos idosos com DM2 e os esquemas terapêuticos utilizados. A metformina, medicamento mais utilizado pelos idosos, está presente em todos os esquemas terapêuticos, assim como as sulfonilurêias e as insulinas em menores proporções. O uso de metformina em monoterapia (35,2%), é seguido pelo de sulfonilurêias (17,1%) e de insulinas (5,6%). Nas associações com 2 AD, novamente a metformina foi a mais prevalente (37,6%), as sulfonilurêias (31,7%) e as insulinas

(6,6%) tiveram um aumento na proporção de uso em terapia dupla. A terapia tripla teve uma baixa prevalência entre os idosos do estudo, ainda assim, a metformina estava presente em todos os esquemas com 3 AD.

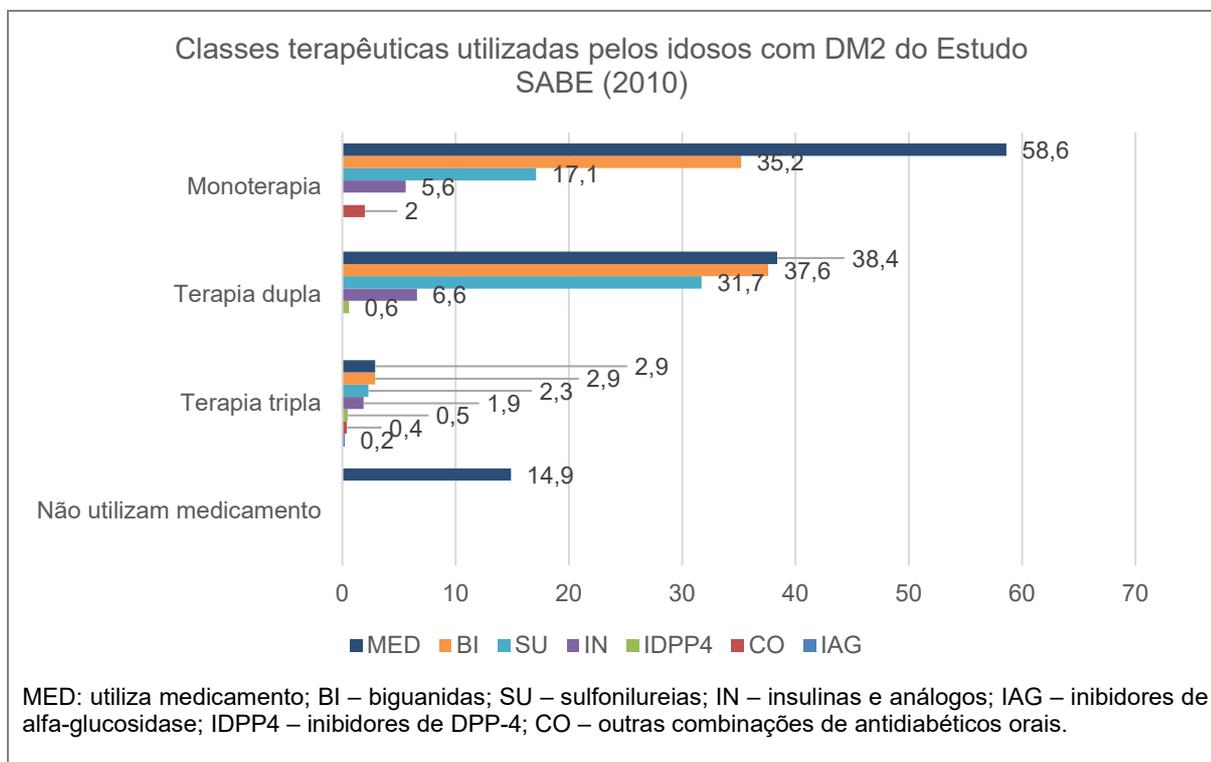


Figura 5.1.1. Uso de medicamentos para o DM2 e distribuição das classes terapêuticas segundo esquema adotado, Estudo SABE, 2010. (Elaboração própria)

A figura 5.1.2 ilustra a proporção das classes terapêuticas utilizadas em cada esquema e dá uma dimensão da variabilidade dos esquemas terapêuticos dos idosos do estudo. Por exemplo, inibidores de DPP-4 só foram utilizados em terapia dupla ou tripla e os inibidores de alfa-glucosidase só foram utilizados em terapia tripla.

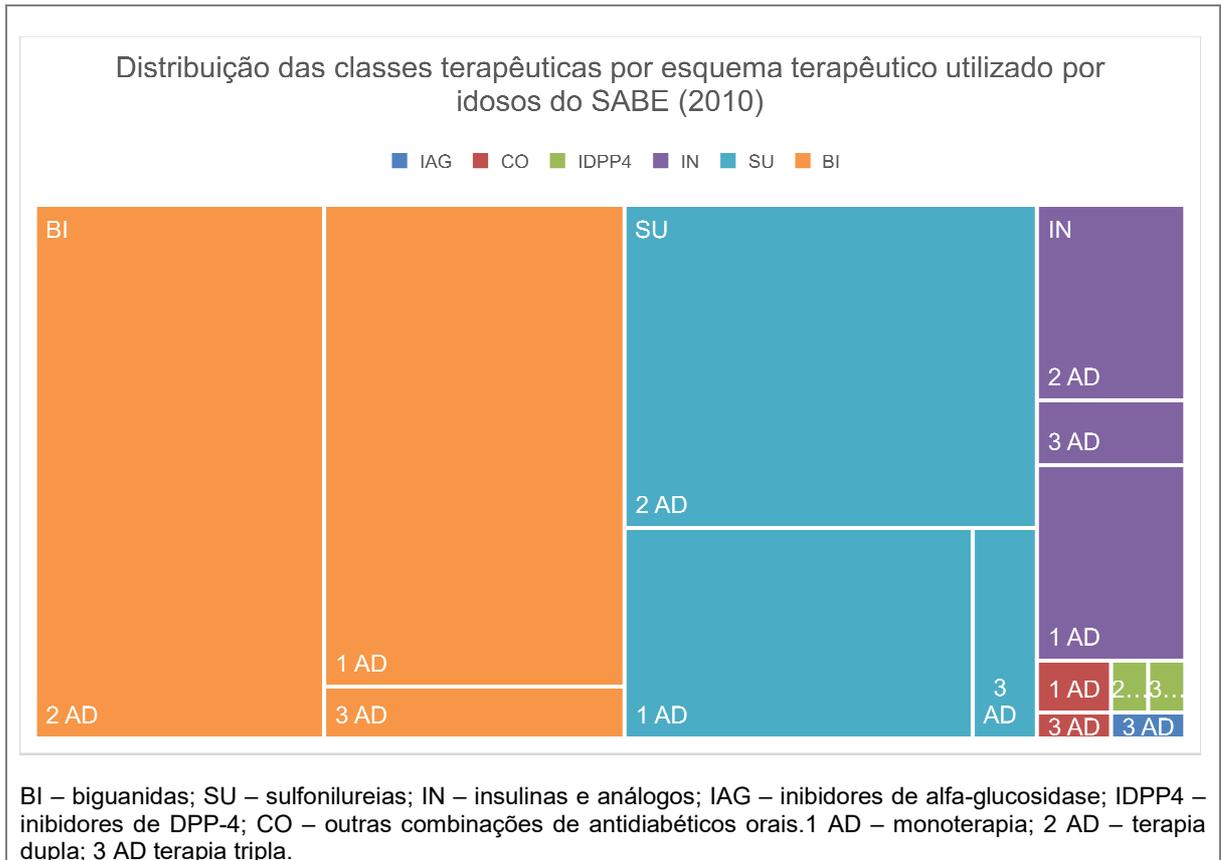


Figura 5.1.2. Uso de medicamentos para o DM2 e distribuição das classes terapêuticas segundo esquema adotado, Estudo SABE (2010).
(Elaboração própria)

As associações entre 2 e 3 AD foram representadas na figura 5.1.3, em que foi possível verificar a maior prevalência de esquemas de terapia dupla associando BI e sulfoniluréias (SU) (80,4%) e BI e insulinas (IN) (16,1%) e entre os esquemas de terapia tripla, associações de metformina com IN e outro AD foram mais prevalentes, BI+IN+SU (43%) e BI+IN e inibidores de DPP-4 (22,1%).

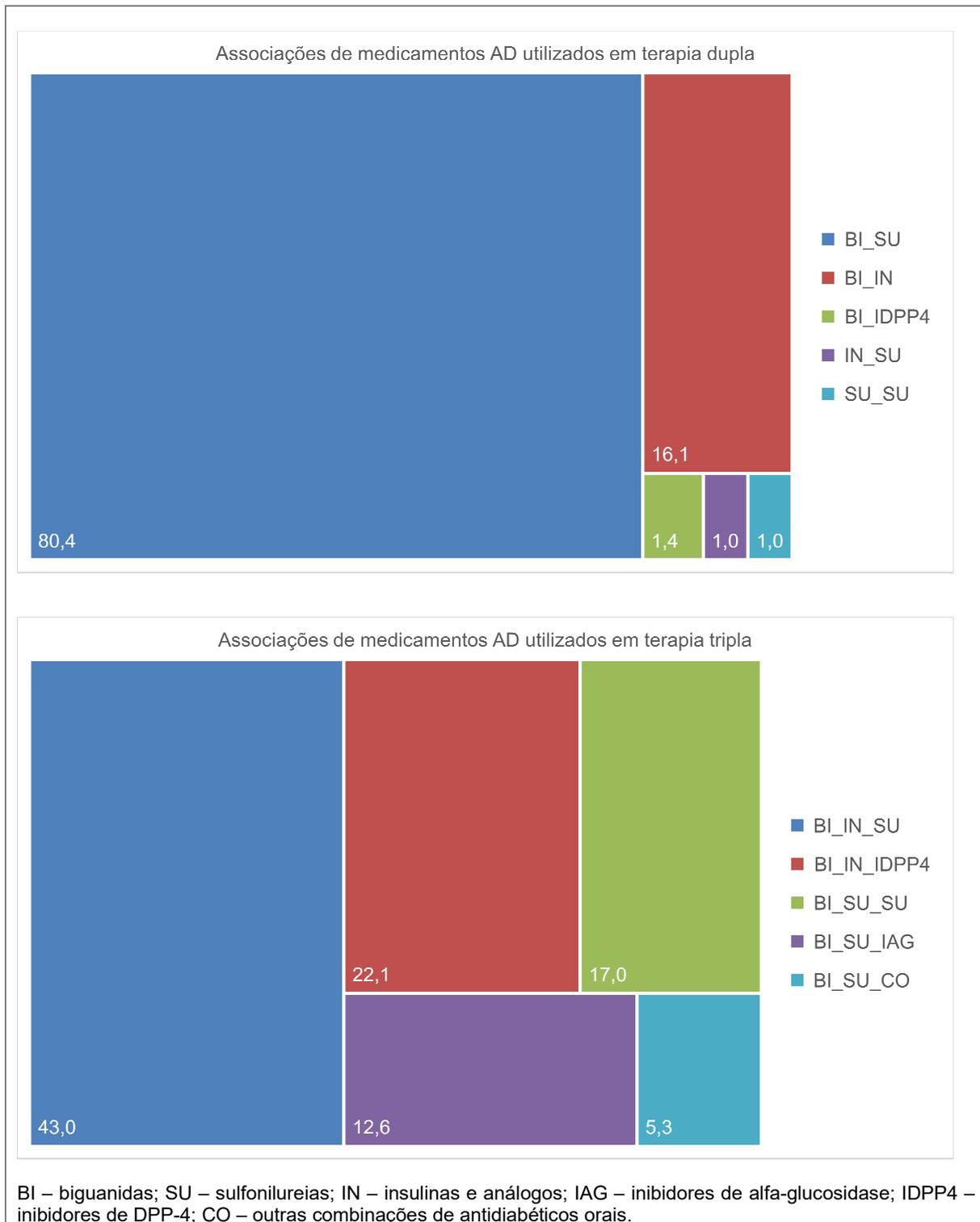


Figura 5.1.3. Associações de medicamentos antidiabéticos utilizados em terapia dupla e tripla pelos idosos do Estudo SABE, 2010.
(Elaboração própria)

A tabela 5.1.2, abaixo, apresenta a distribuição de frequências dos genótipos e alelos de cada variante na amostra. Com base nas anotações clínicas consultadas, as variantes **rs784892**, **rs784888**, **rs3792269**, **rs5219**, **rs57081354**, **rs149711321**, **rs254271**, **rs594709**, **rs628031**, **rs2683511**, apresentaram uma distribuição de frequências do alelo associado à melhor resposta às BI maior, ou seja, o alelo de melhor resposta é mais comum na amostra que o alelo associado à diminuição da resposta. Por outro lado, nas variantes **rs11212617**, **rs8192675**, **rs2252281**, o alelo associado a diminuição da resposta era mais frequente, entretanto, quando analisado o genótipo, a maior frequência é de indivíduos heterozigotos, que carregam ambos os alelos. Já para as variantes **rs622342**, **rs2289669**, **rs12943590**, as anotações clínicas podem ser contraditórias, em que um estudo identificou um determinado alelo como associado ao aumento da resposta e outro estudo apontou o mesmo alelo associado à diminuição da resposta. Quando comparados os genótipos dos idosos em uso de BI ou não segundo o controle glicêmico, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, à exceção da variante **rs149711321** ($p = 0,007$) que, entretanto, não apresentava indivíduos com o genótipo CC.

Tabela 5.1.2. Distribuição de frequências do genótipo das variantes associadas à resposta terapêutica segundo o controle glicêmico em idosos com DM2 do Estudo SABE, 2010.

Genótipo /alelo	Total	n (%)	CGA		CGI		p-valor
			BI n (%)	não BI n (%)	BI n (%)	não BI n (%)	
rs784892 (AMHR2)							
GG		227 (83,6)	95 (35,04)	65 (22,76)	44 (17,14)	23 (8,65)	0,295
AG		41 (14,77)	14 (4,79)	12 (4,02)	9 (3,98)	6 (1,98)	
AA	272	4 (1,63)	0	3 (1,25)	1 (0,38)	0	
G		495 (90,99)	204 (53,97)	142 (37,57)	97 (58,43)	52 (31,33)	
A		49 (0,09)	14 (3,7)	18 (4,76)	11 (6,63)	6 (3,61)	
rs784888 (SP1)							
GG		218 (80,09)	88 (32,16)	64 (22,26)	43 (17,02)	23 (8,65)	0,366
CG		48 (17,73)	21 (7,67)	12 (4,24)	10 (4,11)	5 (1,72)	
CC	272	6 (2,17)	0	4 (1,53)	1 (0,38)	1 (0,26)	
G		484 (88,97)	197 (52,12)	140 (37,04)	96 (57,83)	51 (30,72)	
C		60 (11,03)	21 (5,56)	20 (5,29)	12 (7,23)	7 (4,22)	
rs11212617 (ATM, C11orf65)							
CC		65 (23,05)	20 (7,61)	24 (7,98)	12 (4,42)	9 (3,04)	0,418
AC		134 (50,9)	58 (22,11)	37 (13,78)	25 (9,54)	14 (5,47)	
AA	272	73 (26,05)	31 (10,1)	19 (6,27)	17 (7,55)	6 (2,13)	
C		264 (48,53)	98 (25,93)	85 (22,49)	49 (29,52)	32 (19,28)	
A		280 (51,47)	120 (31,75)	75 (19,84)	59 (35,54)	26 (15,66)	
rs3792269 (CAPN10)							
AA		220 (80,1)	87 (31,09)	67 (23,16)	44 (17,74)	22 (8,11)	0,89
AG		47 (18,26)	20 (8,17)	11 (4,24)	9 (3,32)	7 (2,53)	
GG	272	5 (1,64)	2 (0,56)	2 (0,64)	1 (0,44)	0	
A		487 (89,52)	194 (51,32)	145 (38,36)	97 (58,43)	51 (30,72)	
G		57 (10,48)	24 (6,35)	15 (3,97)	11 (6,63)	7 (4,22)	
rs5219 (KCNJ11)							
TT		30 (10,46)	12 (4,67)	6 (1,52)	8 (2,79)	4 (1,48)	0,599
CT		113 (43,18)	43 (15,81)	36 (14,42)	23 (8,9)	11 (4,04)	
CC	272	129 (46,36)	54 (19,35)	38 (12,09)	23 (9,81)	14 (5,11)	
T		173 (31,8)	67 (17,72)	48 (12,7)	39 (23,49)	19 (11,45)	
C		371 (68,2)	151 (39,95)	112 (29,63)	69 (41,57)	39 (23,49)	
rs57081354 (NBEA)							
TT		240 (88,45)	101 (36,77)	68 (24,15)	45 (17,97)	26 (9,55)	0,162
CT		30 (10,43)	6 (1,93)	12 (3,88)	9 (3,53)	3 (1,09)	
CC	272	2 (1,12)	2 (1,12)	0	0	0	
T		510 (93,75)	208 (55,03)	148 (39,15)	99 (59,64)	55 (33,13)	
C		34 (6,25)	10 (2,65)	12 (3,17)	9 (5,42)	3 (1,81)	
rs149711321 (PPARA)							
TT		253 (93,38)	105 (38,45)	71 (24,97)	53 (21,2)	24 (8,76)	0,007
CT		19 (6,62)	4 (1,37)	9 (3,07)	1 (0,3)	5 (1,88)	
CC	272	0	0	0	0	0	
T		525 (96,51)	214 (56,61)	151 (39,95)	107 (64,46)	53 (31,93)	
C		19 (3,49)	4 (1,06)	9 (2,38)	1 (0,6)	5 (3,01)	
rs254271 (PRPF31)							
CC		23 (8,88)	6 (2,04)	7 (2,12)	5 (3,12)	5 (1,6)	0,312
CG		103 (39,27)	43 (15,74)	32 (13,29)	20 (7,38)	8 (2,86)	
GG	272	146 (51,85)	60 (22,04)	41 (12,63)	29 (10,99)	16 (6,18)	
C		149 (27,39)	55 (14,55)	46 (12,17)	30 (18,07)	18 (10,84)	
G		395 (72,61)	163 (43,12)	114 (30,16)	78 (46,99)	40 (24,1)	

Continua...

... Continuação

Genótipo /alelo	Total	n (%)	CGA		CGI		p-valor
			BI n (%)	não BI (%)	BI n (%)	não BI n (%)	
rs594709 (SLC22A1)							
GG		31 (13,41)	18 (7,54)	5 (1,8)	6 (3,34)	2 (0,73)	0,227
AG		128 (44,75)	51 (19)	41 (12,89)	23 (8,64)	13 (4,21)	
AA	272	113 (41,85)	40 (13,28)	34 (13,34)	25 (9,52)	14 (5,7)	
G		190 (34,93)	87 (23,02)	51 (13,49)	35 (21,08)	17 (10,24)	
A		354 (65,07)	131 (34,66)	109 (28,84)	73 (43,98)	41 (24,7)	
rs622342 (SLC22A1)							
CC		31 (11,66)	10 (3,67)	8 (2,29)	8 (3,57)	5 (2,1)	0,189
AC		120 (46)	58 (22,12)	29 (11,63)	23 (8,76)	10 (3,49)	
AA	272	121 (42,34)	41 (14)	43 (14,12)	23 (9,17)	14 (5,04)	
C		182 (33,46)	78 (20,63)	45 (11,9)	39 (23,49)	20 (12,05)	
A		362 (66,54)	140 (37,04)	115 (30,42)	69 (41,57)	38 (22,89)	
rs628031 (SLC22A1)							
AA		26 (11,24)	14 (6,07)	4 (1,21)	7 (3,47)	1 (0,5)	0,182
AG		128 (44,76)	52 (19,16)	41 (13,07)	22 (8,46)	13 (4,07)	
GG	272	118 (44,01)	43 (14,6)	35 (13,75)	25 (9,58)	15 (6,07)	
A		180 (33,09)	80 (21,16)	49 (12,96)	36 (21,69)	15 (9,04)	
G		364 (66,91)	138 (36,51)	111 (29,37)	72 (43,37)	43 (25,9)	
rs8192675 (SLC2A2)							
TT		95 (34,56)	43 (15,1)	24 (8,74)	21 (8,26)	7 (2,47)	0,831
CT	272	132 (48,58)	50 (18,69)	42 (13,93)	24 (9,95)	16 (6)	
CC		45 (16,87)	16 (6,04)	14 (5,37)	9 (3,29)	6 (2,17)	
T		322 (59,19)	136 (35,98)	90 (23,81)	66 (39,76)	30 (18,07)	
C		222 (40,81)	82 (21,69)	70 (18,52)	42 (25,3)	28 (16,87)	
rs2252281 (SLC47A1)							
TT		94 (37,24)	33 (13,12)	27 (9,49)	25 (11,48)	9 (3,15)	0,149
CT		114 (50,19)	43 (18,89)	35 (14,66)	21 (9,77)	15 (6,87)	
CC	238	30 (12,57)	17 (6,58)	8 (4,34)	4 (1,37)	1 (0,28)	
T		302 (63,44)	109 (33,44)	89 (27,3)	71 (47,33)	33 (22)	
C		174 (36,55)	77 (23,62)	51 (13,49)	29 (19,33)	17 (11,33)	
rs2289669 (SLC47A1)							
GG		112 (41,77)	39 (14,49)	39 (13,83)	26 (10,78)	8 (2,67)	0,161
AG		120 (44,62)	53 (19,86)	31 (11,05)	18 (7,05)	18 (6,67)	
AA	272	40 (13,61)	17 (5,47)	10 (3,16)	10 (3,67)	3 (1,3)	
G		344 (63,23)	131 (34,66)	109 (28,84)	70 (42,17)	34 (20,48)	
A		200 (36,76)	87 (23,02)	51 (13,49)	38 (22,89)	24 (14,46)	
rs12943590 (SLC47A2)							
GG		111 (40,41)	48 (18,49)	33 (10,94)	17 (6,49)	13 (4,5)	0,331
AG		124 (47,02)	48 (17,9)	34 (12,45)	31 (12,4)	11 (4,26)	
AA	272	37 (12,57)	13 (3,44)	13 (4,65)	6 (2,6)	5 (1,88)	
G		346 (63,6)	144 (38,1)	100 (26,46)	65 (39,16)	37 (22,29)	
A		198 (36,4)	74 (19,58)	60 (15,87)	43 (25,9)	21 (12,65)	
rs2683511 (SP1)							
CC		228 (84,1)	95 (35,04)	65 (22,76)	44 (17,14)	24 (9,16)	0,317
CT		40 (14,27)	14 (4,79)	12 (4,02)	9 (3,98)	5 (1,48)	
TT	272	4 (1,63)	0	3 (1,25)	1 (0,38)	0	
C		496 (91,78)	204 (53,97)	142 (37,57)	97 (58,43)	53 (31,93)	
T		48 (8,82)	14 (3,7)	18 (4,76)	11 (6,63)	5 (3,01)	

CGA: controle glicêmico adequado; CGI: controle glicêmico inadequado; BI: usuário de biguanidas; não BI: não é usuário de biguanidas.

*Teste Qui-quadrado com correção Rao-Scott

A tabela 5.1.3 traz as OR de controle glicêmico inadequado em usuários de BI quanto ao genótipo de cada variante. Também foram incluídas na tabela as funções associadas ao genótipo para facilitar a interpretação dos dados.

Tabela 5.1.3. Razão de chances de controle glicêmico inadequado em usuários de biguanidas, segundo genótipo. Estudo SABE, 2010.

Função	Variantes	Usuários de BI (n=163)		
		OR	IC 95%	p-valor
↓	rs11212617 (ATM, C11orf65)	CC	1	
		AC	0,74	0,33; 1,69
		AA	1,29	0,53; 3,13
↑	rs3792269 (CAPN10)	GG	1	
		AG	0,52	0,04; 7,12
		AA	0,74	0,06; 8,49
↑	rs5219 (KCNJ11)	TT	1	
		CT	0,94	0,31; 2,89
		CC	0,85	0,28; 2,57
↑	rs149711321 (PPARA)	CC	-	
		CT	1	
		TT	2,49	0,25; 25,3
↑	rs254271 (PRPF31)	CC	1	
		CG	0,31	0,06; 1,46
		GG	0,33	0,08; 1,35
↑	rs594709 (SLC22A1)	GG	1	
		AG	1,03	0,29; 3,57
		AA	1,62	0,51; 5,09
↑↓	rs622342 (SLC22A1)	CC	1	
		AC	0,41	0,11; 1,49
		AA	0,68	0,2; 2,33
↑	rs628031 (SLC22A1)	AA	1	
		AG	0,77	0,24; 2,45
		GG	1,15	0,37; 3,54
↓	rs8192675 (SLC2A2)	CC	1	
		CT	0,97	0,35; 2,7
		TT	1	0,33; 3,05
↓	rs2252281 (SLC47A1)	CC	1	
		CT	2,48	0,72; 8,51
		TT	4,19	1,22; 14,36
↑↓	rs2289669 (SLC47A1)	AA	1	
		AG	0,53	0,21; 1,32
		GG	1,11	0,42; 2,95
↑↓	rs12943590 (SLC47A2)	AA	1	
		AG	0,91	0,31; 2,73
		GG	0,46	0,13; 1,61

BI: biguanidas; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; Valor de p do teste t.

↑ aumento na resposta (em relação ao alelo menos frequente);

↓ diminuição na resposta (em relação ao alelo menos frequente)

Dentre as variantes que apresentaram o genótipo mais frequente na amostra associado à diminuição da resposta às BI, a **rs11212617** (OR = 1,29 IC 95% 0,53; 3,13) foi associada ao controle glicêmico inadequado, mas essa associação não foi significativa. Do mesmo modo, as variantes com genótipos mais frequentes que foram associados ao aumento da resposta às BI, **rs149711321** (OR = 2,49 IC 95% 0,25; 25,3), **rs594709** (OR = 1,62 IC 95% 0,51; 5,09) e **rs628031** (OR = 1,15 IC 95% 0,37; 3,54) e **rs2289669** (OR = 1,11 IC 95% 0,42; 2,95) também não foram estatisticamente significativas. Idosos com o genótipo CT da variante **rs2252281**, tinham chance de controle glicêmico inadequado 2,48 vezes (IC 95% 0,72; 8,51) as chances daqueles com genótipo CC, mas essa associação não foi significativa, porém, nos idosos com o genótipo TT para a mesma variante, as chances de controle glicêmico inadequado era ainda maior (OR = 4,19 IC 95% 1,22; 14,36) quando comparados com aqueles que carregavam o genótipo CC. Também foram observados que portadores do alelo A da variante **rs3792269**, seja heterozigotos (OR 0,52 IC 95% 0,04; 7,12) seja homozigotos (OR 0,74 IC 95% 0,06; 8,49) parecem reduzir as chances do desfecho negativo, mas essas associações não foram estatisticamente significativas.

Discussão

A farmacoterapia no DM2 é praticamente inevitável, a dificuldade no controle glicêmico apenas com mudanças no estilo de vida levam a introdução gradativa de medicamentos antidiabéticos. A escolha do melhor fármaco, entretanto, passa por diretrizes clínicas e protocolos terapêuticos publicados pelas entidades médicas especialistas de cada área, mas também pelo forte apelo comercial dos laboratórios farmacêuticos [34]. É comum a publicação de guias para prescrição considerando

alguns pontos chave no tratamento, entretanto, no DM2, as condutas personalizadas que considerem as particularidades de cada indivíduo vem sendo fortemente recomendadas [20,35]. A prevalência no uso de medicamentos para controle do DM2 em idosos brasileiros (≥ 60 anos) era de 83,1% em 2013 [36]. Para Taderegew e colegas, foi de 77,3% em 2021, e dentre os usuários de AD oral, o controle glicêmico inadequado era de 63,6% [37]. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) preconiza o tratamento inicial e com níveis de HbA1c $< 7,5\%$ com metformina em monoterapia [20], contudo, idosos com controle glicêmico inadequado tiveram uma duração média de doença de 13,4 anos e 21,5% deles utilizava metformina. A distribuição das classes de medicamentos na amostra mostrou diferenças significativas com os achados de Al-Qerem e colegas, em que as classes mais prevalentes foram as insulinas (86,4%), inibidores de SGLT2 (36,6% e inibidores de DPP-4 (31%) [38]. Um estudo que comparou AD orais e o controle glicêmico apontou falha terapêutica da metformina em monoterapia após 5 anos [39]. As falhas da metformina no controle glicêmico têm sido reportadas e os estudos de farmacogenética buscam explicar a variação da resposta entre os indivíduos [8]. Diversos estudos apontaram genes com variantes associadas à resposta à metformina e, como visto, para os idosos com DM2 do Estudo SABE um deles apresentou associação significativa com o controle glicêmico inadequado e, devido ao baixo nível de evidência das anotações clínicas, novos estudos clínicos são necessários para reforçar essas associações. O controle glicêmico no DM2 é multifatorial podendo ser afetado pela dieta, prática de atividades físicas, doenças coexistentes e pelo uso de medicamentos, dentre outros. O próprio uso de medicamentos em si, já abrange toda uma gama de variáveis que podem contribuir para o sucesso ou não da terapêutica.

Referências Bibliográficas

- [1] Relling M V., Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 2015. <https://doi.org/10.1038/nature15817>.
- [2] Thompson D, Thompson A. Farmacogenética e Farmacogenômica. *Genética Médica*. 7a, 2008, p. 429–38.
- [3] Relling M V., Giacomini KM. Farmacogenética. *Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 12a, 2012, p. 145–68.
- [4] Dawed AY, Mari A, Brown A, McDonald TJ, Li L, Wang S, et al. Pharmacogenomics of GLP-1 receptor agonists: a genome-wide analysis of observational data and large randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:33–41. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00340-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00340-0).
- [5] Venkatachalapathy P, Padhilahouse S, Sellappan M, Subramanian T, Kurian SJ, Miraj SS, et al. Pharmacogenomics and personalized medicine in type 2 diabetes mellitus: Potential implications for clinical practice. *Pharmgenomics Pers Med* 2021;14:1441–55. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S329787>.
- [6] Della-Morte D, Palmirotta R, Rehni AK, Pastore D, Capuani B, Pacifici F, et al. Pharmacogenomics and pharmacogenetics of thiazolidinediones: role in diabetes and cardiovascular risk factors. *Pharmacogenomics* 2014;15:2063–82.
- [7] Guo Z, Priefer R. Current progress in pharmacogenomics of Type 2 diabetes: A systemic overview. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* 2021;15. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102239>.
- [8] Damanhoury ZA, Alkreathy HM, Alharbi FA, Abualhamail H, Ahmad MS. A Review of the Impact of Pharmacogenetics and Metabolomics on the Efficacy of Metformin in Type 2 Diabetes. *Int J Med Sci* 2023;20:142–50. <https://doi.org/10.7150/ijms.77206>.
- [9] Christensen MMH, Brasch-Andersen C, Green H, Nielsen F, Damkier P, Beck-Nielsen H, et al. The pharmacogenetics of metformin and its impact on plasma metformin steady-state levels and glycosylated hemoglobin A1c. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21:837–50. <https://doi.org/10.1097/FPC.0B013E32834C0010>.
- [10] Singh S, Usman K, Banerjee M. Pharmacogenetic studies update in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2016;7:302. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i15.302>.

- [11] Pearson ER. Diabetes: Is There a Future for Pharmacogenomics Guided Treatment? *Clin Pharmacol Ther* 2019;106:329. <https://doi.org/10.1002/CPT.1484>.
- [12] Santoro AB, Botton MR, Struchiner CJ, Suarez-Kurtz G. Influence of pharmacogenetic polymorphisms and demographic variables on metformin pharmacokinetics in an admixed Brazilian cohort. *Br J Clin Pharmacol* 2018. <https://doi.org/10.1111/bcp.13522>.
- [13] Gong L, Whirl-Carrillo M, Klein TE. PharmGKB, an Integrated Resource of Pharmacogenomic Knowledge 2021:1–8. <https://doi.org/10.1002/cpz1.226>.
- [14] Barbarino JM, Whirl-Carrillo M, Altman RB, Klein TE, Teri Klein CE. PharmGKB: A worldwide resource for pharmacogenomic information 2018. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1417>.
- [15] Tilleman L, Weymaere J, Heindryckx B, Deforce D, Nieuwerburgh F Van. Contemporary pharmacogenetic assays in view of the PharmGKB database. *Pharmacogenomics* 2019;20:261–72. <https://doi.org/10.2217/pgs-2018-0167>.
- [16] Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *The Lancet* 2017;389:2239–51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2).
- [17] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 10th edition*. 2021.
- [18] Organización Panamericana de la Salud. *Panorama de la diabetes en la Región de las Américas*. Washington, D.C.: 2023.
- [19] Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023;46:S1–4. <https://doi.org/10.2337/dc23-Sint>.
- [20] Silva Filho RL da, Albuquerque L, Cavalcanti S, Tambascia M, Valente F, Bertoluci M. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. *Diretriz Oficial Da Sociedade Brasileira de Diabetes* 2022. <https://doi.org/10.29327/557753.2022-10>.
- [21] Izar MC de O, Fonseca FAH, Faludi AÁ, Araújo DB de, Valente F, Bertoluci M. Manejo do risco cardiovascular: dislipidemia. *Diretriz Oficial Da Sociedade Brasileira de Diabetes* 2022. <https://doi.org/10.29327/557753.2022-19>.
- [22] Mazer-Amirshahi M, Pourmand A. Advances in Diabetes Pharmacotherapy: An Update for the Emergency Provider. *Journal of Emergency Medicine* 2018;54:73–80. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.08.024>.
- [23] Rovaris DL, Grohe R, Santos B, Perassolo MS, Michelsen De Andrade F. METFORMINA E DIABETES MELITO TIPO 2: PASSADO, PRESENTE E FARMACOGÉTICA. vol. 30. 2010.
- [24] Lebrão ML, Duarte YA de O, Santos JLF, Silva NN da. 10 Anos do Estudo SABE: antecedentes, metodologia e organização do estudo. *Rev Bras Epidemiol* 2019;21. <https://doi.org/10.1590/1980-549720180002.supl.2>.

- [25] Lebrão ML, Duarte YA de O. Desafios de um estudo longitudinal: O Projeto SABE. *Saúde Coletiva* 2008;5:166–7.
- [26] Lebrão ML, Duarte YA de O. O PROJETO SABE NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO: uma abordagem inicial. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2003.
- [27] Lebrão ML, Laurenti R. Saúde, bem-estar e envelhecimento: o estudo SABE no Município de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol* 2005;8:127–41. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2005000200005>.
- [28] Naslavsky MS, Scliar MO, Yamamoto GL, Wang JYT, Zverinova S, Karp T, et al. Whole-genome sequencing of 1,171 elderly admixed individuals from São Paulo, Brazil. *Nat Commun* 2022;13. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28648-3>.
- [29] World Health Organization. ATC/DDD Index 2023. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics 2023. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (accessed June 27, 2023).
- [30] PharmGKB. Drugs Used In Diabetes. PharmGKB Knowledgebase 2021. <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA164712711/clinicalAnnotation> (accessed August 1, 2021).
- [31] Tilleman L, Weymaere J, Heindryckx B, Deforce D, Nieuwerburgh F Van. Contemporary pharmacogenetic assays in view of the PharmGKB database. *Pharmacogenomics* 2019;20:261–72. <https://doi.org/10.2217/pgs-2018-0167>.
- [32] Meloni G, Meloni T. Glyburide-induced acute haemolysis in a G6PD-deficient patient with NIDDM. *Br J Haematol* 1996;92:159–60. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2141.1996.275810.X>.
- [33] Mitchell SL, Leon DAC, Chaugai S, Kawai VK, Levinson RT, Wei WQ, et al. Pharmacogenetics of hypoglycemia associated with sulfonylurea therapy in usual clinical care. *Pharmacogenomics Journal* 2020;20:831–9. <https://doi.org/10.1038/s41397-020-0171-4>.
- [34] Yeh HC, Huang ES, Levin P, Liu SH, Brancati FL. Medication use in older U.S. adults with diabetes mellitus and the potential ramifications of raising the glycemic target. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2381–3. <https://doi.org/10.1111/J.1532-5415.2011.03681.X>.
- [35] Christiaens A, Henrard S, Zerah L, Dalleur O, Bourdel-Marchasson I, Boland B. Individualisation of glycaemic management in older people with type 2 diabetes: a systematic review of clinical practice guidelines recommendations. *Age Ageing* 2021;50:1935–42. <https://doi.org/10.1093/AGEING/AFAB157>.
- [36] Monteiro CN, Lima MG, Szwarcwald CL, Bastos TF, Barros MB de A. Utilização de anti-hipertensivos e antidiabéticos no Brasil: análise das diferenças

socioeconômicas. Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2019;22:E190014.SUPL.2. <https://doi.org/10.1590/1980-549720190014.SUPL.2>.

[37] Taderegew MM, Emeria MS, Zegeye B. Association of glycemic control and anthropometric measurement among type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Diabetol Int* 2021;12:356–63. <https://doi.org/10.1007/s13340-021-00490-w>.

[38] Al-Qerem W, Jarab AS, Badinjki M, Hammad A, Ling J, Alasmari F. Factors associated with glycemic control among patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26:2415–21.

[39] Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA066224>.

5.2 ARTIGO 2

O manuscrito intitulado "Diabetes e envelhecimento: controle glicêmico inadequado e fatores associados em idosos do município de São Paulo, dados do Estudo SABE (Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento)" foi submetido para a Revista Brasileira de Epidemiologia, número de identificação RBEPID-2023-0400.

**DIABETES E ENVELHECIMENTO: CONTROLE GLICÊMICO
INADEQUADO EM IDOSOS DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO, DADOS DO ESTUDO
SABE (SAÚDE, BEM-ESTAR E ENVELHECIMENTO)**

SANTUCCI, PM¹; DUARTE, YAO^{1,2}

Paula Martins Santucci, paulamsantucci@gmail.com, ORCID 0000-0001-9148-3789,

¹Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP - Brasil

Yeda Aparecida de Oliveira Duarte, yedaenf@usp.br, ORCID 0000-0003-3933-2179,

¹Faculdade de Saúde Pública, ²Escola de Enfermagem - Universidade de São Paulo, São Paulo - SP – Brasil

Resumo

Objetivo: Identificar os fatores associados ao controle glicêmico inadequado em idosos com diabetes. **Métodos:** Estudo transversal de base populacional parte do Estudo SABE que analisou idosos com diabetes e resultado de hemoglobina glicada (HbA1c) em 2010. Os idosos foram descritos segundo perfil socioeconômico, condições clínicas, hábitos de vida e aspectos do diabetes. A associação com o controle glicêmico inadequado (HbA1c \geq 7,5%) foi estimada por regressão logística. **Resultados:** O controle glicêmico inadequado (HbA1c \geq 7,5%) foi observado em 32,1% dos idosos da amostra e mais frequente em mulheres (21,1%), hipertensas (27,5%), com multimorbidade (30,6%) e polifarmácia (24,1%). Doença cardíaca ($p=0,037$), tempo de doença ($p<0,001$) e tratamento medicamentoso ($p<0,001$) foram associados ao controle glicêmico inadequado. No modelo de regressão logística, ajustado por sexo e idade, usar dois ou três medicamentos (OR=2,89 IC95% 1,47; 5,67), 10 anos ou mais de doença (OR = 1,46 IC 95% 0,68; 3,12) e doença cardíaca (OR = 2,02 IC95% 1,02; 4,01) foram associados ao aumento das chances de controle glicêmico inadequado. Por outro lado, idosos com autopercepção de controle glicêmico adequado tiveram a razão de chances de apresentar níveis de HbA1c superiores a 7,5% reduzida em 26% (IC 95% 0,12; 0,59). **Conclusões:** O controle glicêmico em idosos é um desafio em que a adesão ao tratamento e a adoção de práticas saudáveis são essenciais para alcançar as metas glicêmicas. Uma abordagem ampliada, individualizada, com metas menos rígidas e esquemas menos complexos, pode ser fundamental para o controle glicêmico e consequente prevenção de complicações.

Palavras-chave: Diabetes, Controle Glicêmico, Envelhecimento, Uso de Medicamentos, Medicamentos de Uso Contínuo, Complicações do Diabetes

Abstract

Aim: To identify factors associated with poor glycemic control in older people with diabetes. **Method:** This population-based cross-sectional study is part of the SABE Study and analyzed older people with diabetes and glycated hemoglobin (HbA1c) results in 2010. Older people were described according to socioeconomic profile, clinical conditions, lifestyle, and aspects of diabetes, and logistic regression estimated the association with poor glycemic control (HbA1c \geq 7.5%). **Results:** Poor glycemic control (HbA1c \geq 7.5%) was observed in 32.1% of the elderly people in the sample and more frequent in women (21.1%), hypertensive (27.5%), with multimorbidity (30.6 %), and polypharmacy (24.1%). Heart disease ($p=0.037$), duration of illness ($p<0.001$), and drug treatment ($p<0.001$) were associated with poor glycemic control. In the logistic regression model, adjusted for sex and age, use of two or three medications (OR=2.89 95% CI 1.47; 5.67), 10 years or more of diabetes (OR = 1.46 95% CI 0.68; 3.12) and heart disease (OR = 2.02 95% CI 1.02; 4.01) were associated with increased odds of poor glycemic control. On the other hand, elderly people with self-perceived good glycemic control had the odds ratio of having HbA1c levels higher than 7.5% reduced by 26% (95% CI 0.12; 0.59). **Conclusions:** Glycemic control in older people is a challenge in which adherence to treatment and healthy practices' adoption are essential to achieving glycemic target. An individualized approach, with less strict target and less complex schemes, may be substantial for glycemic control and consequent prevention of complications.

Keywords: Diabetes, Glycemic Control, Aging, Drug Utilization, Drugs of Continuous Use, Diabetes Complications

Introdução

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica resultante de defeitos na secreção ou ação da insulina. Caracterizado por hiperglicemia crônica, requer cuidados contínuos para manutenção dos níveis de açúcar no sangue em uma faixa adequada, sendo idealmente necessária avaliação e definição de metas de hemoglobina glicada (HbA1c) individualizadas [1–4]. O controle do DM2 visa prevenir a morbidade associada às complicações decorrentes dos altos níveis glicêmicos que acarretam prejuízos à capacidade funcional, autonomia e qualidade de vida do indivíduo [5–7]. Entretanto, manter sob controle os níveis de glicose no sangue é complexo e multifatorial, exigindo mudanças no estilo de vida como prática de atividades físicas, redução de peso e adequação da dieta com a redução e/ou eliminação do consumo de açúcares, e provavelmente, a introdução de medicamentos antidiabéticos (AD). As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) preconizam o início do tratamento do DM2 em pessoas assintomáticas com metformina em monoterapia, assim como para indivíduos com valores de HbA1c menores de 7,5%; são recomendadas associações graduais de outros AD conforme falha ao atingir os alvos de HbA1c após reavaliações trimestrais [6]. Além disso, o bom conhecimento da doença e o incentivo às práticas de autocuidado, como o automonitoramento da glicemia capilar, têm sido reportados como essenciais no manejo do controle glicêmico [8]. Estudos têm avaliado a adesão de indivíduos com DM2 à terapia ao longo dos anos e dentre os principais fatores para uma baixa adesão e conseqüentemente, controle glicêmico inadequado, a dificuldade de cumprir os esquemas terapêuticos medicamentosos, o tempo prolongado de uma doença que não tem cura e a resistência em mudar os hábitos de vida têm sido relatados [9–13].

Esses fatos ficam mais preocupantes quando analisados sob a ótica do envelhecimento populacional, o aumento da expectativa de vida acompanhado pelo aumento na prevalência de doenças crônicas, muitas vezes ocorrendo concomitantemente, traça um perfil de indivíduos envelhecidos, com multimorbidade e conseqüentemente, polimedicados [14–16]. Este artigo teve o objetivo de identificar os fatores associados ao controle glicêmico inadequado em idosos com diabetes participantes do estudo SABE.

Método

Estudo transversal retrospectivo, de base populacional, que utilizou os dados da terceira onda do Estudo Saúde, Bem-estar e Envelhecimento (SABE) realizada no ano de 2010. Os propósitos do Estudo SABE, o processo de amostragem, a construção dos instrumentos e a coleta dos dados foram descritos previamente e podem ser consultados em publicações anteriores [17–20]. Para este estudo, foram analisados os dados de idosos que relataram DM2 e apresentaram resultado de HbA1c (n=272). A variável dependente foi o controle glicêmico, construída a partir dos valores de HbA1c, categorizado em adequado (HbA1c < 7,5%) e inadequado (HbA1c ≥ 7,5%) conforme diretriz da SBD para idosos [21]. As variáveis independentes foram selecionadas para descrever a amostra quanto às características socioeconômicas, condições de saúde e hábitos de vida e os aspectos do DM2 (Quadro 5.2.1). A idade, referida em anos pelos idosos, foi categorizada em faixas etárias (60-69; 70-79; 80 ou mais) para descrição da amostra e utilizada no formato numérico para ajuste do modelo de regressão. Indivíduos que se declararam pretos, pardos, mulatos e morenos foram agrupados na categoria preta/parda e indivíduos que se declararam

indígenas, amarelos (origem oriental, japonês, chinês, coreano etc.) e indivíduos que referiram outra cor de pele foram agrupados na categoria outras. A escolaridade, obtida a partir dos anos de estudo completos que o indivíduo foi aprovado na escola, foi categorizada em faixas (8 ou mais; 4-7; 0-3) e o estado marital considerou a existência (casado e amasiado) ou não de companheiro (divorciado, separado, viúvo e solteiro). O consumo de álcool foi categorizado seguindo o proposto por Wagner e colegas para o Estudo SABE [22], baixo (menos de 1 dia na semana), moderado (1 a 3 dias na semana) e elevado (4 ou mais dias na semana).

Quadro 5.2.1. Descrição das variáveis do estudo.

Variável dependente	Categoria
Controle glicêmico	adequado; inadequado
Variáveis independentes	
Socioeconômicas	
Variável	Categoria
Sexo	feminino; masculino
Faixa etária	60-69; 70-79; 80+
Cor da pele	não branca; branca
Escolaridade	8 ou mais; 4-7; 0-3
Estado marital	sem companheiro; com companheiro
Moradia atual	sozinho; acompanhado
Condições de saúde e hábitos de vida	
Hipertensão	ausência; presença
Doença cardíaca	ausência; presença
Tabagismo	nunca fumou; fumante; ex-fumante
Consumo de álcool	baixo; moderado; elevado
Nível de atividade física	insuficientemente ativo; ativo
Obesidade	ausência; presença
Multimorbidade	ausência; presença
Polifarmácia	ausência; presença
Aspectos do DM2	
Tempo de duração do DM2	até 10 anos; 10 anos ou mais
Acompanhamento médico regular	não; sim
Autopercepção de controle glicêmico adequado	não; sim
Hospitalização decorrente do DM2	não; sim
Complicações relacionadas ao DM2	não; sim
Adoção de mudanças na dieta	não; sim
Monitoramento da glicemia	não; sim
Tratamento medicamentoso	não; sim
Tipo de medicamento	nenhum; AD oral; insulina; AD oral + insulina
Esquema terapêutico	não informado; 1 AD; 2 D; 3 AD

O nível de atividade física foi aferido pelo International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [23] e dicotomizado (insuficientemente ativo; ativo). Foram considerados obesos indivíduos com o índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 , calculado a partir do peso (em quilos) dividido pela altura (em metros) elevada ao quadrado (não; sim). A multimorbidade ocorreu na presença de duas ou mais [24] das seguintes doenças referidas: hipertensão, DM2, doença crônica pulmonar (asma, bronquite ou enfisema), doença cardíaca (congestiva, coronariana ou infarto), doença cerebrovascular (derrame, isquemia, aneurisma, acidente vascular cerebral), doença articular (artrite, reumatismo, artrose), osteoporose, problema nervoso ou psiquiátrico, depressão e câncer. Polifarmácia estava presente quando referido o uso concomitante de 5 ou mais medicamentos [25], o número de medicamentos utilizados pelos idosos foi utilizado como variável numérica no modelo de regressão. O tempo de duração da doença foi calculado a partir da subtração do ano de diagnóstico referido pelo ano em que a entrevista foi realizada e categorizado por período (até 10 anos; 10 anos e mais) [7]. O acompanhamento médico regular foi estimado se o indivíduo referiu se consultar uma ou mais vezes por mês OU a cada dois ou três meses OU a cada seis meses [6,26]. As complicações relacionadas ao DM2 foram verificadas caso o indivíduo tenha relatado ao menos um dos seguintes problemas: nos olhos, circulatórios, nos rins e/ou nos pés. A adoção de mudanças na alimentação para o controle do DM2 foi considerada quando referido ao menos um dos seguintes: faz dieta, não ingere açúcares/doces e/ou perdeu peso. A realização do monitoramento da glicemia foi verificada quando referido qualquer um dos seguintes: faço exame de sangue no laboratório, verifico com fitas dosadoras no sangue que tiro do dedo da mão OU outro. O tratamento medicamentoso foi verificado naqueles que referiram utilizar

medicamentos. O tipo de medicamento utilizado foram descritas todas as opções de resposta (nenhum; AD oral; insulina; AD oral + insulina) e omitidas as observações que referiram não utilizar nenhum tipo para melhor ajuste na análise de regressão. O esquema terapêutico utilizado pelos idosos do estudo foi acessado a partir da soma dos medicamentos AD referidos (não informado; 1 AD; 2 AD; 3 AD), note-se que alguns indivíduos não apresentaram os medicamentos utilizados, ainda que tenham referido utilizar tratamento medicamentoso para controle do DM2, esse dado foi computado na descrição da amostra, mas omitido nas análises de regressão, assim como as categorias para terapia dupla e tripla foram agrupadas para melhor ajuste no modelo múltiplo. Análise descritiva: As variáveis independentes foram descritas a partir de frequências absolutas e relativas. A homogeneidade entre os grupos segundo a variável dependente controle glicêmico (adequado, inadequado) foi verificada através de teste qui-quadrado com correção Rao-Scott, por se tratar de amostra complexa, com nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Análise estatística: As razões de chances, *odds ratio* (OR), de ocorrência do desfecho, foram estimadas por regressão logística simples para cada uma das variáveis independentes, com os respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%). Para a construção do modelo múltiplo foram selecionadas as variáveis independentes com valor de $p < 0,10$ na análise bivariada. Os modelos de regressão logística múltipla foram ajustados utilizando o método *stepwise (forward selection)* em que a ordem de entrada das variáveis independentes foi estabelecida através do valor de p obtido na análise bivariada (do menor para o maior) e em caso de valores iguais, aquela que tivesse a maior OR foi inserida primeiro. A permanência de cada variável no modelo foi decidida quando houve associação significativa no modelo ($p < 0,05$) ou se a variável inserida provocasse queda na OR anterior de mais de 10%. Desta forma, foram obtidos 9

modelos de regressão logística múltiplo, em que o melhor ajuste foi observado incluindo progressivamente as variáveis: esquema terapêutico, tempo de doença, autopercepção de controle glicêmico adequado e doença cardíaca. A variável “tratamento medicamentoso” foi retirada do modelo devido a colinearidade. O modelo foi ajustado por sexo idade e a qualidade do ajuste foi verificada pelo teste de Hosmer-Lemeshow, em que valores de $p > 0,05$ indicam um bom ajuste do modelo.

Resultados

O controle glicêmico inadequado, com níveis de HbA1c superiores a 7,5%, foi observado em 32,1% dos idosos da amostra e foi mais frequente em mulheres (21,1%), na faixa etária de 60 a 69 anos (16,1%) que referiram cor da pele branca (17,2%) e até 3 anos de estudo (13,3%), entretanto, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. A presença de doença cardíaca nos idosos com DM2 foi a única condição de saúde que apresentou diferença estatisticamente significativa entre aqueles com controle glicêmico adequado (19,7%) e inadequado (14%), $p=0,037$. O controle glicêmico inadequado foi mais prevalente na presença de outros fatores como hipertensão (27,5%) baixo nível de atividade física (22,7%) presença de multimorbidade (30,6%) e de polifarmácia (24,1%), mas também não houve diferença entre os grupos (Tabela 5.2.1). Os aspectos relacionados ao DM2 dos idosos do SABE (2010), também resumidos na tabela 5.2.1, mostraram que existiam diferenças estatisticamente significativas entre aqueles com o controle glicêmico adequado e inadequado com quase todas as variáveis independentes, exceto para o acompanhamento médico regular ($p=0,362$), adoção de mudanças na alimentação ($p=0,117$) e monitoramento da glicemia ($p=0,195$).

Tabela 5.2.1. Análise descritiva das variáveis independentes segundo controle glicêmico em idosos com DM2 do Estudo SABE, 2010.

Variáveis	Controle glicêmico				p-valor*	
	adequado	%	inadequado	%		
Total	189	67,86	83	32,14		
Socioeconômicas						
Sexo	feminino	126	41,57	59	21,11	0,543
	masculino	63	26,29	24	11,02	
Faixa etária	60-69	73	33,54	38	16,11	0,060
	70-79	56	21,91	34	13,72	
	≥80	60	12,41	11	2,32	
Escolaridade	8 ou mais	44	18,17	17	7,58	0,728
	4-7 anos	68	25,14	29	11,26	
	0-3 anos	77	25,54	37	13,30	
Cor da pele	branca	110	37,68	44	17,25	0,874
	preta/parda	65	24,27	34	12,53	
	outra	13	5,87	5	2,40	
Estado marital	sem companheiro	100	32,16	36	13,52	0,451
	com companheiro	86	35,35	47	18,97	
Moradia atual	sozinho	28	9,59	13	5,21	0,715
	acompanhado	161	58,27	70	26,92	
Condições de saúde e hábitos de vida						
Hipertensão	não	23	8,57	12	4,62	0,718
	sim	166	59,29	71	27,52	
Doença cardíaca	não	129	48,12	47	18,17	0,037
	sim	60	19,75	36	13,97	
Tabagismo	nunca fumou	100	33,80	43	15,95	0,207
	fumante	16	6,80	3	1,16	
	ex-fumante	73	27,26	37	15,02	
Consumo de álcool	baixo	166	56,63	74	27,02	0,936
	moderado	18	7,28	6	2,93	
	elevado	5	3,96	3	2,19	
Níveis de atividade física	insuficientemente ativo	138	48,25	56	22,67	0,752
	ativo	48	19,24	27	9,84	
Obesidade	não	117	44,98	51	20,60	0,643
	sim	61	22,33	30	12,09	
Multimorbidade	não	7	2,79	4	1,52	0,822
	sim	182	65,07	79	30,61	
Polifarmácia	não	62	23,89	20	8,07	0,158
	sim	127	43,97	63	24,07	
Aspectos do DM2						
Tempo de duração do DM2	até 10 anos	104	41,43	28	11,45	<0,001
	10 anos ou mais	85	26,44	55	20,69	
Autopercepção de controle glicêmico adequado	não	26	9,62	34	13,76	<0,001
	sim	163	58,24	49	18,37	
Acompanhamento médico regular	não	56	20,75	21	8,37	0,362
	sim	132	46,99	62	23,88	
Hospitalização decorrente do DM2	não	177	64,33	69	27,13	0,004
	sim	11	3,50	14	5,05	
Complicações relacionadas ao DM2	não	163	60,34	57	23,79	0,002
	sim	23	7,40	25	8,47	
Adoção de mudanças na alimentação	não	48	17,22	12	5,04	0,117
	sim	141	50,64	71	27,10	
Monitoramento da glicemia	não	37	14,06	11	4,45	0,195
	sim	152	53,80	72	27,68	
Tratamento medicamentoso	não	37	14,32	2	0,59	<0,001
	sim	152	53,54	81	31,54	
Tipo de medicamento	não utiliza	37	14,32	2	0,59	<0,001
	AD oral	136	47,53	58	23,68	
	insulina	6	1,77	8	2,79	
	AD oral + insulina	10	4,24	15	5,07	
	não informou	6	1,89	6	2,97	
Esquema terapêutico	1 AD	98	42,00	32	13,79	<0,001
	2 AD	45	18,20	38	18,36	
	3 AD	3	0,83	5	1,94	

*Teste Qui-quadrado com correção Rao-Scott

No grupo com controle glicêmico inadequado a prevalência maior era de idosos com mais de 10 anos de doença (20,7%) e aqueles com percepção de controle glicêmico adequado (18,4%). Indivíduos que não foram hospitalizados (27,1%) e que não apresentavam complicações decorrentes do DM2 (23,8%), por outro lado, apresentaram $HbA1c \geq 7,5\%$ em maior proporção. Dentre as medidas não medicamentosas para o controle da glicemia no DM2, a maioria da amostra referiu ter adotado mudanças na alimentação e monitoramento da glicemia, ainda assim, o controle glicêmico inadequado foi verificado em 27,1% e 27,7%, respectivamente. Da mesma forma, o tratamento medicamentoso foi amplamente referido pelos idosos do estudo, e o controle inadequado era mais prevalente em idosos que usavam apenas AD oral (23,7%) e naqueles que usavam associação de dois AD (18,4%) no esquema terapêutico. Na análise bivariada, idosos com até 3 anos de estudo (OR = 1,3 IC 95% 0,6; 2,82), de pele preta ou parda (OR = 1,13 IC 95% 0,66; 1,94), com companheiro (OR = 1,27 IC 95% 0,67; 2,42), que eram ex-fumantes (OR = 1,17 IC 95% 0,71; 1,91), com consumo elevado de álcool (OR = 1,16 IC 95% 0,21; 6,48), eram fisicamente ativos (OR = 1,09 IC 95% 0,64; 1,85), obesos (OR = 1,18 IC 95% 0,58; 2,42) e polimedicados (OR = 1,62 IC 95% 0,82; 3,2) foram associados ao controle glicêmico inadequado, entretanto, essas associações não foram estatisticamente significativas (Tabela 5.2.2). Alguns dos aspectos relacionados ao DM2 como acompanhamento médico regular (OR = 1,26 IC 95% 0,76; 2,08), adoção de mudanças na alimentação (OR = 1,83 IC 95% 0,85; 3,93) e monitoramento da glicemia (OR = 1,62 IC 95% 0,77; 3,41) também apresentaram associação com o controle glicêmico inadequado, mas esta não foi significativa.

Tabela 5.2.2. Razão de chances de controle glicêmico inadequado segundo fatores de exposição em idosos com DM2 do Estudo SABE, 2010.

Variáveis independentes		Modelo simples		
		OR bruta	IC 95%	Valor de p
Sexo	masculino	0,82	0,44; 1,54	0,543
Idade		0,97	0,94; 1,00	0,091
Escolaridade	4-7 anos	1,07	0,49; 2,33	0,731
	0-3 anos	1,30	0,60; 2,82	
Cor da pele	preta/parda	1,13	0,66; 1,90	0,857
	outra	0,89	0,24; 3,30	
Relacionamento conjugal	com companheiro	1,27	0,67; 2,42	0,452
Moradia atual	acompanhado	0,85	0,35; 2,05	0,715
Hipertensão		0,86	0,38; 1,96	0,718
Doença cardíaca		1,87	1,03; 3,41	0,040
Tabagismo	fumante	0,36	0,08; 1,64	0,288
	ex-fumante	1,17	0,71; 1,91	
Consumo de álcool	moderado	0,84	0,27; 2,61	0,942
	elevado	1,16	0,21; 6,48	
Níveis de atividade física	ativo	1,09	0,64; 1,85	0,752
Obesidade		1,18	0,58; 2,42	0,643
Multimorbidade		0,86	0,23; 3,25	0,823
Número de doenças		0,99	0,80; 1,21	0,897
Polifarmácia		1,62	0,82; 3,20	0,160
Número de medicamentos		1,08	0,99; 1,19	0,083
IMC		0,99	0,93; 1,05	0,675
Tempo de doença DM2	10 anos ou mais	2,83	1,55; 5,16	<0,001
Autopercepção de controle glicêmico adequado		0,22	0,11; 0,46	<0,001
Hospitalização decorrente do DM2		3,42	1,42; 8,20	0,006
Consulta regular		1,26	0,76; 2,08	0,362
Ocorrência de complicações relacionadas ao DM2		2,90	1,47; 5,72	0,002
Adoção de mudanças na alimentação		1,83	0,85; 3,93	0,121
Monitora glicemia		1,62	0,77; 3,41	0,197
Tratamento medicamentoso DM		14,2	3,10; 65,00	<0,001
Tipo de medicamento	insulina	3,17	1,11; 9,09	0,011
	AD oral + insulina	2,40	1,06; 5,43	
Esquema terapêutico	2 ou 3 AD	3,25	1,81; 5,82	<0,001

OR: *odds ratio*. IC: intervalo de confiança. Valor de p do teste t, em destaque, fatores selecionados para análise múltipla ($p < 0,10$).

As chances de controle glicêmico inadequado nos indivíduos com doença cardíaca (OR = 1,87 IC 95% 1,03; 3,41), idosos com mais de 10 anos de duração do DM2 (OR = 2,83 IC 95% 1,55; 5,16), naqueles que haviam sido hospitalizados ao menos uma noite (OR = 3,42 IC 95% 1,42; 8,2), que tiveram complicações pelo DM2 (OR = 2,9 IC 95% 1,47; 5,72), que faziam tratamento medicamentoso (OR = 14,2 IC 95% 3,1; 65), com uso de insulina (OR = 3,17 IC 95% 1,11; 9,09) e de AD oral + insulina (OR = 2,4 IC 95% 1,06; 5,43) e utilizavam 2 ou 3 AD em associação no

esquema terapêutico (OR = 3,25 IC 95% 1,81; 5,82) apresentaram associação significativa. Os idosos que tiveram uma autopercepção de controle glicêmico adequado (OR = 0,22 IC 95% 0,11; 0,46) foram associados à redução na razão de chances de controle glicêmico inadequado. No modelo final ajustado por sexo e idade, idosos que utilizavam 2 ou 3 AD em associação no esquema de tratamento do DM2 tiveram um aumento na razão de chances de controle glicêmico inadequado de 2,89 vezes (IC 95% 1,47; 5,67) quando comparados com os idosos com apenas um AD no esquema. O tempo de doença igual ou superior a 10 anos também foi associado ao aumento na razão de chances de controle glicêmico inadequado (OR = 1,46 IC 95% 0,68; 3,12), assim como a presença de doença cardíaca, que aumentou em 2 vezes (IC 95% 1,02; 4,01) as chances de controle inadequado nos idosos quando comparados com aqueles sem problemas no coração. Já os indivíduos que tiveram uma autopercepção de controle glicêmico adequado tiveram a razão de chances de controle glicêmico inadequado reduzida em 26% (IC 95% 0,12; 0,59) (Tabela 5.2.3).

Tabela 5.2.3. Modelo final de regressão logística múltipla dos fatores associados ao controle glicêmico inadequado em idosos com DM2 do Estudo SABE, 2010.

Variáveis independentes	Modelo simples			Modelo ajustado				
	OR	IC 95%	Valor de p	Coef (β)	Erro padrão	OR	IC 95%	Valor de p
Intercepto	-		-	1,61	1,26	5	0,41; 61,33	0,205
Esquema terapêutico 2 ou 3 AD	3,25	1,81; 5,82	<0,001	1,06	0,34	2,89	1,47; 5,67	0,002
Tempo de duração do DM2 10 anos ou mais	2,83	1,55; 5,16	<0,001	0,38	0,38	1,46	0,68; 3,12	0,32
Autopercepção de controle glicêmico adequado	0,22	0,11; 0,46	<0,001	-1,34	0,41	0,26	0,12; 0,59	0,002
Doença cardíaca	1,87	1,03; 3,41	0,04	0,7	0,34	2,02	1,02; 4,01	0,044

OR: *odds ratio*. IC: intervalo de confiança. Valor de p do teste t.

O modelo foi ajustado por sexo e idade.

Teste de Hosmer-Lemeshow F (9,64) = 0,72, p-valor = 0,6889

Discussão

As dificuldades para manter os valores de HbA1c em níveis adequados são amplamente reportadas em literatura e configuram um desafio para o controle do DM2, a começar pela falta de consenso na definição das faixas de HbA1c mais adequadas para evitar o desenvolvimento de complicações ao longo dos anos [27]. As recomendações da SBD ressaltam a flexibilização das metas considerando características individuais, especialmente no caso de idosos comprometidos [21,28]. A existência de um protocolo na Holanda para definição dos alvos individualizados em idosos (≥ 70 anos), entretanto, não garantiu o controle adequado: 40% dos indivíduos DM2 e com meta glicêmica indicada pelo protocolo de HbA1c $> 7\%$ apresentaram HbA1c média de 6,5%, caracterizando tratamento excessivo e, segundo o protocolo, poderiam ser tratados com maior flexibilidade [29]. A prevalência de controle glicêmico inadequado (HbA1c $\geq 7,5\%$) no presente estudo (32,1%) foi menor que a reportada por um estudo de revisão sistemática [30] em que a prevalência variou de 45,2% a 93%, o ponto de corte de HbA1c e a faixa etária incluída nos estudos podem explicar as diferenças observadas. Outros estudos com a população adulta (≥ 18 anos) apresentaram prevalências semelhantes considerando o controle glicêmico inadequado (HbA1c $\geq 7\%$) 58,5% em Amã, Jordânia [31], 70,2% em um município da Bahia, Brasil [32], 66,1% de pessoas (≥ 39 anos) em um hospital da Etiópia [33] e 68,9% em pessoas com 40 anos ou mais de um município do sul do Brasil [34]. Os estudos referindo apenas a população idosa (≥ 60 anos) foram escassos, Christiaens e colegas reportaram prevalência de 23,1% de HbA1c entre 7,5-8,49% e 15,1% de HbA1c $\geq 8,5\%$ em idosos (≥ 70 anos) de alguns países europeus, resultados estes mais próximos dos achados deste estudo [15]. Como sabemos, os níveis de HbA1c

podem ser influenciados por uma dieta equilibrada e pobre em carboidratos e açúcares, a prática regular de atividade física e o uso de medicamentos AD, entretanto, a adoção dessas medidas para o controle da doença devem ser seguidas rigorosamente e é aí que as falhas terapêuticas tendem a acontecer. O tempo prolongado da doença (10 anos ou mais) era realidade de quase metade dos idosos (47,1%) e isso pode estar associado a uma autopercepção negativa do DM2 e dificultar o seguimento da terapêutica, 20,7% dos idosos com 10 anos ou mais de DM2 apresentaram controle glicêmico inadequado. Essa associação elevou as chances de controle inadequado nos idosos do Estudo SABE com mais de 10 anos de DM2 (OR 1,46 IC 95% 0,68; 3,12) e também foi reportada em outros estudos [33,34]. Al-Qerem e colegas associaram uma adesão ao tratamento baixa (OR 0,25 IC 0,08; 0,96) e moderada (OR 0,36 IC 95% 0,19; 0,70) à redução das chances de controle glicêmico adequado (HbA1c < 7%) [31]. As dificuldades inerentes ao manejo de medicamentos injetáveis de uso contínuo, como a insulina, foi associada ao controle glicêmico inadequado, sendo era mais prevalente nos usuários de insulina (RP 1,28 IC 95% 1,16; 1,28) quando comparados aos não usuários [34]. Da mesma forma, a utilização de mais de um medicamento, seja no esquema de medicamentos antidiabéticos, seja no tratamento concomitante de outras enfermidades, pode recair sobre a pessoa idosa de maneira custosa, como um peso a mais. O idoso com DM2 e único responsável pelo cumprimento dos esquemas terapêuticos e adoção de hábitos de vida mais saudáveis eleva a complexidade do problema, neste estudo, a utilização de esquemas terapêuticos com dois ou três AD aumentou a razão de chances de controle glicêmico inadequado em 2,89 vezes (IC95% 1,47; 5,67) com relação aqueles que utilizam apenas 1 AD. Vale ressaltar o caráter multifatorial do

controle do DM2 e as dificuldades em manter novos hábitos e seguir tratamentos por um prazo indeterminado, ainda assim, Obreli-Neto e colegas evidenciaram a importância do apoio da equipe de saúde e mais especificamente, da efetividade do cuidado farmacêutico no acompanhamento de idosos diabéticos e hipertensos em um serviço público de saúde no Brasil [35]. Iniciativas para promover adesão terapêutica no DM2 têm se mostrado efetivas e o manejo personalizado do tratamento do DM2 têm reduzido desfechos negativos [5,9,10,36,37]. Características socioeconômicas também são comumente associadas com o modo como as pessoas enfrentam suas condições clínicas e fatores como a idade avançada acabam tornando-as mais dependentes de cuidados de terceiros, seja para realizar as atividades básicas de vida diária, seja para atividades instrumentais de vida diária como o uso de medicamentos, por exemplo. Desta maneira, idosos que estão em um relacionamento marital ou que moram acompanhados podem apresentar um desempenho melhor em seguir as recomendações das equipes de saúde para seus cuidados com o DM2. Da mesma forma, dispor de recursos financeiros para garantir assistência médica, insumos e medicamentos prescritos se torna fundamental, ainda que um sistema de saúde universal como o do Brasil se responsabilize por suprir essa demanda, sabe-se que muitas vezes o fornecimento de medicamentos é interrompido por faltas e dificuldades de acesso diversas, por exemplo. Os resultados obtidos nesse estudo reforçam a necessidade de um olhar individualizado para o manejo da hiperglicemia especialmente em idosos. A pactuação de metas glicêmicas menos rígidas pode evitar situações adversas como a hipoglicemia e a adoção de esquemas terapêuticos menos complexos pode contribuir significativamente para melhora na adesão.

Referências bibliográficas

- [1] Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *The Lancet* 2017;389:2239–51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2).
- [2] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 10th edition*. 2021.
- [3] Organización Panamericana de la Salud. *Panorama de la diabetes en la Región de las Américas*. Washington, D.C.: 2023.
- [4] Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023;46:S1–4. <https://doi.org/10.2337/dc23-Sint>.
- [5] Arnold S V., Lipska KJ, Wang J, Seman L, Mehta SN, Kosiborod M. Use of Intensive Glycemic Management in Older Adults with Diabetes Mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:1190–4. <https://doi.org/10.1111/JGS.15335>.
- [6] Silva Filho RL da, Albuquerque L, Cavalcanti S, Tambascia M, Valente F, Bertoluci M. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. *Diretriz Oficial Da Sociedade Brasileira de Diabetes* 2022. <https://doi.org/10.29327/557753.2022-10>.
- [7] Izar MC de O, Fonseca FAH, Faludi AA, Araújo DB de, Valente F, Bertoluci M. Manejo do risco cardiovascular: dislipidemia. *Diretriz Oficial Da Sociedade Brasileira de Diabetes* 2022. <https://doi.org/10.29327/557753.2022-19>.
- [8] Marciano L, Camerini A-L, Schulz PJ. The Role of Health Literacy in Diabetes Knowledge, Self-Care, and Glycemic Control: a Meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2019;1–11. <https://doi.org/10.1007/s11606-019-04832-y>.
- [9] McAdam-Marx C. Impact of Adherence and Weight Loss on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: Cohort Analyses of Integrated Medical Record, Pharmacy Claims, and Patient-Reported Data. 2014.
- [10] Feldman BS, Cohen-Stavi CJ, Leibowitz M, Hoshen MB, Singer SR. Defining the Role of Medication Adherence in Poor Glycemic Control among a General Adult Population with Diabetes. *PLoS One* 2014;9:108145. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108145>.
- [11] Faria HTG, Rodrigues FFL, Zanetti ML, Araújo MFM de, Damasceno MMC. Fatores associados à adesão ao tratamento de pacientes com diabetes mellitus. *Acta Paulista de Enfermagem* 2013;26:231–7. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002013000300005>.
- [12] Silva I, Pais-Ribeiro J, Cardoso H, Pessoa F, Associado P. Adesão ao tratamento da diabetes Mellitus: A importância das características demográficas e clínicas. *Revista Referência* 2006;2:33–41.
- [13] Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1218–24. <https://doi.org/10.2337/DIACARE.27.5.1218>.
- [14] Roediger M de A, Marucci M de FN, Gobbo LA, Dourado DAQS, Santos JLF, Duarte YA de O, et al. Diabetes mellitus referida: incidência e determinantes, em coorte de idosos do município de São Paulo, Brasil, Estudo SABE – Saúde, Bem-Estar

e Envelhecimento. *Cien Saude Colet* 2018;23:3913–22. <https://doi.org/10.1590/1413-812320182311.13062016>.

[15] Christiaens A, Baretella O, Del Giovane C, Rodondi N, Knol W, Peters M, et al. Association between diabetes overtreatment in older multimorbid patients and clinical outcomes: an ancillary European multicentre study. *Age Ageing* 2023;52. <https://doi.org/10.1093/ageing/afac320>.

[16] Sinclair A, Saeedi P, Kaundal A, Karuranga S, Malanda B, Williams R. Diabetes and global ageing among 65–99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2020. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2020.108078>.

[17] Lebrão ML, Duarte YA de O, Santos JLF, Silva NN da. 10 Anos do Estudo SABE: antecedentes, metodologia e organização do estudo. *Rev Bras Epidemiol* 2019;21. <https://doi.org/10.1590/1980-549720180002.supl.2>.

[18] Lebrão ML, Duarte YA de O. Desafios de um estudo longitudinal: O Projeto SABE. *Saúde Coletiva* 2008;5:166–7.

[19] Lebrão ML, Duarte YA de O. O PROJETO SABE NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO: uma abordagem inicial. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2003.

[20] Lebrão ML, Laurenti R. Saúde, bem-estar e envelhecimento: o estudo SABE no Município de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol* 2005;8:127–41. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2005000200005>.

[21] Pititto B de A, Dias ML, Moura FF de, Lamounier R, Vencio S, Calliari LE, et al. Metas no tratamento do diabetes. *Diretriz Oficial Da Sociedade Brasileira de Diabetes* 2022. <https://doi.org/10.29327/557753.2022-3>.

[22] Wagner GA, Lebrão ML, Yado D, Zanetta DT. Alcohol Use among Older Adults: SABE Cohort Study. *PLoS One* 2014;9:53778–81. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085548>.

[23] IPAQ. Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-Short and Long Forms. 2005.

[24] Van Den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: What's in a name? A review of literature. *European Journal of General Practice* 1996;2:65–70. <https://doi.org/10.3109/13814789609162146>.

[25] Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017;17. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>.

[26] Prefeitura Municipal de São Paulo. Protocolo e Tratamento da Hipertensão Arterial e do Diabetes Mellito Tipo 2 na Atenção Básica. 2008.

[27] Christiaens A, Henrard S, Zerah L, Dalleur O, Bourdel-Marchasson I, Boland B. Individualisation of glycaemic management in older people with type 2 diabetes: a systematic review of clinical practice guidelines recommendations. *Age Ageing* 2021;50:1935–42. <https://doi.org/10.1093/AGEING/AFAB157>.

[28] Moura F, Eduardo Nunes Salles J, Valente F, de Almeida-Pititto B, Marie Chaves Fonseca R, Cavalcanti S. Abordagem do paciente idoso com diabetes mellitus 2022:1–27.

- [29] Hart HE, Rutten GE, Bontje KN, Vos RC. Overtreatment of older patients with type 2 diabetes mellitus in primary care. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1066–9. <https://doi.org/10.1111/DOM.13174>.
- [30] Bin Rakhis SA, AlDuwayhis NM, Aleid N, AlBarrak AN, Aloraini AA. Glycemic Control for Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review. *Cureus* 2022;14:e26180. <https://doi.org/10.7759/cureus.26180>.
- [31] Al-Qerem W, Jarab AS, Badinjki M, Hammad A, Ling J, Alasmari F. Factors associated with glycemic control among patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26:2415–21.
- [32] Souza CL, Oliveira MV. Fatores associados ao descontrole glicêmico de diabetes mellitus em pacientes atendidos no Sistema Único de Saúde no Sudoeste da Bahia. *Cad Saude Colet* 2020;28:153–64. <https://doi.org/10.1590/1414-462x202028010319>.
- [33] Taderegew MM, Emeria MS, Zegeye B. Association of glycemic control and anthropometric measurement among type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Diabetol Int* 2021;12:356–63. <https://doi.org/10.1007/s13340-021-00490-w>.
- [34] Rossaneis MA, Andrade SM de, Gvozd R, Pissinati P de SC, Haddad M do CL. Fatores associados ao controle glicêmico de pessoas com diabetes mellitus. *Cien Saude Colet* 2019;24:997–1005. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018243.02022017>.
- [35] Obreli-Neto PR, Guidoni CM, De Oliveira Baldoni A, Pilger D, Cruciol-Souza JM, Gaeti-Franco WP, et al. Effect of a 36-month pharmaceutical care program on pharmacotherapy adherence in elderly diabetic and hypertensive patients. *Int J Clin Pharm* 2011;33:642–9. <https://doi.org/10.1007/S11096-011-9518-X/TABLES/3>.
- [36] Tominaga Y, Morisky DE, Mochizuki M. A cross-sectional study clarifying profiles of patients with diabetes who discontinued pharmacotherapy: reasons and consequences. *BMC Endocr Disord* 2021;21. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00778-7>.
- [37] Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, Lee SJ. Polypharmacy in the Aging Patient: A Review of Glycemic Control in Older Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA* 2016;315:1034–45. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2016.0299>.

5.3 ARTIGO 3

CONTROLE GLICÊMICO INADEQUADO E RISCO DE COMPLICAÇÕES EM IDOSOS COM DIABETES DO ESTUDO SAÚDE, BEM-ESTAR E ENVELHECIMENTO, BRASIL 2010-2015

Introdução

Estima-se que na América do Sul e América Central 537 milhões de adultos (20-79 anos) vivam com diabetes, isto equivale a 10,5% da população mundial, espera-se ainda que esse número aumente para 653 milhões (11,3%) até 2030 e 783 milhões (12,2%) até 2045. No Brasil, 15,7 milhões de pessoas viviam com diabetes em 2021 [1]. O DM2 é uma doença metabólica caracterizada por resistência ou deficiência na secreção de insulina pelas células β pancreáticas resultando na elevação dos níveis de açúcar no sangue [1–4]. Desta forma, o diagnóstico no paciente assintomático é realizado por meio de três biomarcadores: glicemia plasmática de jejum, teste de tolerância oral a glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c) [5]. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) propõe que o manejo clínico seja realizado de acordo com o perfil de cada indivíduo, isto é, se crianças e adolescentes, adultos, gestantes ou idosos [6]. O envelhecimento populacional no Brasil, marcado pela alta prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) lança luz à necessidade de um olhar mais cuidadoso a essa parcela da população [7–9]. No paciente idoso é necessário avaliar o número de comorbidades, a presença de sarcopenia, presença de fragilidade,

alterações cognitivas, uso de polifarmácia, interações medicamentosas e o risco de hipoglicemia [10,11]. Por estar associada à ocorrência de multimorbidade e ao aparecimento gradual de incapacidades, o portador de DM2 deve manter rigoroso controle glicêmico para prevenir complicações agudas e crônicas [1–4]. As complicações pelo DM2 costumam ser agrupadas em microvasculares, como retinopatias, neuropatias, nefropatias e estão associadas à hiperglicemia, e as macrovasculares, como aterosclerose, elevando o risco de doenças cardiovasculares e a mortalidade em pessoas com DM2 [12–14]. A prevenção de complicações no DM2 tem norteado o tratamento da doença e as recomendações para o controle glicêmico no DM2 requerem mudanças no estilo de vida e terapia medicamentosa [6,10,15]. No entanto, a adesão a essas recomendações é complicada, e vários estudos têm mostrado um aumento no controle glicêmico inadequado e um número crescente de complicações relacionadas ao DM2 [13,16–21].

Objetivo

Estimar o risco de complicações em idosos com diabetes e controle glicêmico inadequado.

Método

Este trabalho utilizou a base de dados do Estudo Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento (Estudo SABE). O Estudo SABE é um estudo longitudinal de múltiplas coortes, iniciado no ano 2000, e que a partir de uma amostra representativa da população idosa (com 60 anos ou mais) busca conhecer as condições de vida e de saúde dos idosos residentes na zona urbana da cidade de São Paulo, Brasil. O

processo de amostragem por conglomerados foi realizado em dois estágios com a seleção aleatória de setores censitários proporcionais ao número de domicílios, seguido pela seleção dos domicílios [21,22]. Para este estudo, uma subamostra de idosos (≥ 60 anos) que referiram DM2 no período de 2010 a 2015 foi selecionada. Dos 334 indivíduos que relataram DM2 em 2010, 62 foram excluídos pela ausência de resultado de HbA1c, os 272 idosos restantes foram o *baseline* deste estudo. Em 2015, 165 idosos foram revisitados e entrevistados. As perdas foram por óbito ($n=75$), recusas, institucionalizações, não localização ou mudança de endereço ($n=32$). Foram, ainda, excluídos 10 indivíduos que não responderam às questões referentes ao DM2 e outros 8 indivíduos que não apresentaram resultado de HbA1c em 2015, restando 147 idosos no seguimento. Os indivíduos foram descritos quanto às características socioeconômicas (sexo, faixa etária, escolaridade, cor da pele, estado marital e situação de moradia atual), condições clínicas e presença de estratificadores de risco cardiovascular (RCV) definidos nas diretrizes da SBD [23] (hipertensão, doença cardíaca, doença cerebrovascular, tabagismo, circunferência da cintura aumentada [homens ≥ 94 cm e mulheres ≥ 80 cm], triglicérides ≥ 150 mg/dL, HDL alterado [homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL], glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL, tempo de doença [< 10 anos; ≥ 10 anos]), uso de medicamentos para controle glicêmico (não utiliza, antidiabético oral, insulina ou ambos) e presença de complicações relacionadas ao DM2 no *baseline*. As variáveis foram apresentadas como distribuição de frequências absoluta e relativa e a homogeneidade entre os grupos foi verificada pelo teste de qui-quadrado com correção de Rao-Scott, por se tratar de amostra complexa, com nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Como fator de exposição, os idosos foram agrupados conforme os valores de HbA1c que definiu o controle glicêmico adequado (CGA), quando HbA1c $< 7,5\%$, e controle glicêmico

inadequado (CGI), quando $HbA1c \geq 7,5\%$ [14]. Os desfechos de interesse foram a ocorrência de ao menos uma das seguintes complicações referidas pelos idosos a partir das seguintes questões: “Como consequência do seu Diabetes o Sr(a) teve ou tem algumas das seguintes complicações” (problemas circulatórios, nos rins, nos olhos e/ou nos pés), “Nos últimos 12 meses, o(a) Sr.(a) precisou ser hospitalizado por PELO MENOS UMA NOITE por causa de seu diabetes?”, “O(A) Sr(a) já apresentou HIPOGLICEMIA ou açúcar baixo no sangue?”, “O(A) Sr(a) já apresentou HIPERGLICEMIA ou açúcar elevado no sangue?” e “Alguma vez um médico ou enfermeira lhe disse que o(a) sr(a) tem RETINOPATIA DIABÉTICA (quando o diabetes atinge os olhos)?”, esta última verificada apenas no questionário de 2015. Foram estimadas razões de prevalência (RP) como medida de associação entre o CGI e a presença de complicações no *baseline* e após 5 anos. Também foram estimadas as razões de risco (RR) de complicações relacionadas ao DM2 nos idosos após exposição ao controle glicêmico inadequado. Utilizou-se regressão binomial e intervalos de confiança (IC) de 95%. Pesos relativos ao delineamento amostral foram atribuídos utilizando o comando *survey* no *software* STATA/MP 14.0.

Resultados

A presença de ao menos uma complicação decorrente do DM2 foi observada em 61,1% do *baseline* e era mais prevalente em mulheres (38,7%) com idade de 60 a 69 anos (30,28%), brancas (32,3%), que tinham 4 a 7 anos de estudo (23,9%), que estavam em um relacionamento conjugal (35,3%) e moravam acompanhadas (51,9%). Entretanto, nenhuma das características sociodemográficas apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Tabela 5.3.1).

Tabela 5.3.1. Análise descritiva do *baseline* segundo a presença de complicações do DM2 em idosos do Estudo SABE, 2010.

	Presença de complicações do DM2				p-valor*	
	não	%	sim	%		
Total	103	38,94	169	61,06		
Sociodemográficas						
Sexo						
	feminino	69	24,02	116	38,66	0,818
	masculino	34	14,92	53	22,39	
Faixa etária						0,734
	60-69	39	19,37	72	30,28	
	70-79	34	13,07	56	22,56	
	≥80	30	6,51	41	8,21	
Escolaridade						0,501
	8 ou mais	26	11,55	35	14,2	
	4-7 anos	32	12,47	65	23,93	
	0-3 anos	45	14,92	69	22,92	
Cor da pele						0,075
	branca	65	22,61	89	32,32	
	preta/parda	29	11,38	70	25,42	
	outra	8	4,87	10	3,4	
Estado marital						0,27
	sem companheiro	57	20,04	79	25,64	
	com companheiro	45	18,97	88	35,35	
Moradia atual						0,947
	sozinho	17	5,68	24	9,13	
	acompanhado	86	33,26	145	51,93	
Condições clínicas e Risco Cardiovascular						
	Controle glicêmico inadequado ¹	13	4,94	70	27,19	<0,001
	Hipertensão	91	34,91	146	51,9	0,325
	Doença cardíaca	27	9,01	69	24,7	0,013
	Doença cerebrovascular	12	3,67	22	6,54	0,727
	Tabagismo	9	3,5	10	4,47	0,628
	Circunferência da cintura aumentada ²	85	33,13	137	53,48	0,41
	Glicemia jejum ≥ 100 mg/dL	65	24,66	111	40,98	0,545
	Triglicérides ≥ 150 mg/dL	34	13,87	65	24,41	0,455
	HDL alterado ³	51	18,38	83	29,41	0,894
	Tempo de doença DM2					<0,001
	até 10 anos	67	27,28	65	25,59	
	10 anos ou mais	36	11,66	104	35,47	
Uso de medicamentos						<0,001
	não utiliza	24	10,14	15	4,78	
	antidiabético oral	76	27,26	118	43,94	
	insulina	1	0,35	13	4,21	
	ambos	2	1,19	23	8,13	

* Teste Qui-quadrado com correção Rao-Scott

¹ HbA1c ≥ 7,5%² CC Homens (≥ 94 cm) e mulheres (≥ 80 cm)³ HDL Homens (< 40 mg/dL) e mulheres (< 50 mg/dL)

Dentre as condições clínicas e RCV, o CGI ($p < 0,001$), doença cardíaca ($p = 0,013$), tempo de doença DM2 ($p < 0,001$) e uso de medicamentos ($p < 0,001$) apresentaram diferenças significativas entre os idosos com e sem complicações.

Dentre os idosos que apresentaram complicações, 27,2% tinham CGI, 24,7% com doença cardíaca, 35,5% com mais de 10 anos de doença e 43,9% utilizavam apenas antidiabético oral no tratamento. Os demais aspectos clínicos e de RCV também estavam presentes em maior proporção nos idosos com complicações do DM2, mas não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

A prevalência de ao menos uma complicação decorrente do DM2 nos idosos do estudo foi associada positivamente com o CGI ($p < 0,001$), sendo 3,5 vezes (IC 95% 1,87; 6,59) a prevalência naqueles com CGA. A tabela 5.3.2 detalha a baixa frequência de complicações microvasculares e da hospitalização por DM2, entretanto, a prevalência dessas complicações foi aumentada entre os idosos com CGI quando comparados com CGA, problemas nos olhos (RP = 2,12 IC 95% 1,47; 3,06), problemas circulatórios (RP = 2,07 IC 95% 1,41; 3,03) e hospitalização (RP = 1,34 IC 95% 1,34; 2,94). Os problemas nos pés não foram associados ao CGI ($p = 0,537$) e os problemas nos rins tiveram associação com o CGI, mas ela não foi estatisticamente significativa ($p = 0,07$).

Tabela 5.3.2. Prevalência de complicações relacionadas ao DM2 em idosos do Estudo SABE, segundo controle glicêmico inadequado, 2010.

	CGI		RP	IC 95%	p-valor
	n	%			
Total	70	27,19	3,51	1,87; 6,59	<0,001
Complicações					
Problemas nos olhos	17	6,17	2,12	1,47; 3,06	<0,001
Problemas circulatórios	10	3,71	2,07	1,41; 3,03	<0,001
Problemas nos rins	6	1,95	1,63	0,96; 2,77	0,07
Problemas nos pés	1	0,4	0,62	0,13; 2,89	0,537
Hospitalização (ao menos uma noite)	14	5,05	1,99	1,34; 2,94	0,001
Apresentou hipoglicemia	37	14,1	1,48	1,02; 2,14	0,04
Apresentou hiperglicemia	60	23,72	3,23	2,03; 5,16	<0,001

CGI: controle glicêmico inadequado; RP: razão de prevalências; IC: intervalo de confiança; p-valor do Teste t.

Os eventos agudos de hipoglicemia (14,1%) e hiperglicemia (23,7%) foram as

complicações mais observadas nos idosos em 2010 com frequências superiores a 10% e razões de prevalência 1,48 (IC 95% 1,02; 2,14) e 3,23 vezes (IC 95% 2,03; 5,16) a prevalência em idosos com CGA, respectivamente.

Em 2015, apenas um indivíduo referiu não haver nenhuma complicação e apresentava níveis de HbA1c $\geq 7,5\%$. Os idosos foram comparados quanto ao controle glicêmico, a partir dos níveis de HbA1c atuais e, 34,4% daqueles com CGI tiveram complicações decorrentes do DM2, entretanto, a ausência de observações nos grupos apresentou uma associação não significativa. A mesma situação foi observada com relação à hospitalização por DM2, apenas 8 indivíduos não referiram hospitalização e, do mesmo modo, todos apresentavam CGI. Dos que referiram hospitalização por ao menos uma noite, 29,5% tinham CGI. Assim como observado no *baseline*, problemas nos olhos (10,7%), circulatórios (8%), nos rins (0,7%), nos pés (0,6%) apresentaram frequências baixas nos idosos com CGI, ainda que com discreto incremento com relação ao período anterior. Os episódios agudos de hipoglicemia (18,8%) e hiperglicemia (20,7%) foram as complicações mais referidas pelos idosos, e sugerem um aumento quando comparados com o *baseline* (Tabela 5.3.3). Quando analisadas as razões de prevalência, os problemas nos rins e nos pés não foram associados ao CGI, $p=0,591$ e $p=0,839$, respectivamente. Os problemas nos olhos (RP = 1,45 IC 95% 0,9; 2,33) e retinopatia diabética (RP = 1,75 IC 95% 0,99; 3,08) foram associados positivamente com o CGI, entretanto, essas associações não foram estatisticamente significativas. A RP de problemas circulatórios nos idosos com CGI foi 2,41 vezes (IC 95% 1,56; 3,73) superior à RP nos idosos com CGA, da mesma maneira, os episódios agudos de hipoglicemia (RP = 2,07 IC 95% 1,26; 3,41) e hiperglicemia (RP = 2,67 IC 95% 1,62; 4,4) foram mais prevalentes naqueles com CGI quando comparados com aqueles com CGA.

Tabela 5.3.3. Prevalência de complicações relacionadas ao DM2 em idosos do Estudo SABE, segundo controle glicêmico inadequado, 2015.

	CGI		RP	IC 95%	p-valor
	n	%			
Total	54	34,43	^a	-	-
Complicações					
Problemas nos olhos	17	10,69	1,45	0,9; 2,33	0,129
Problemas circulatórios	12	7,96	2,41	1,56; 3,73	<0,001
Problemas nos rins	1	0,72	0,62	0,10; 3,64	0,591
Problemas nos pés	1	0,64	0,84	0,15; 4,74	0,839
Hospitalização (ao menos uma noite)	47	29,48	^b	-	-
Apresentou hipoglicemia	28	18,76	2,07	1,26; 3,41	0,005
Apresentou hiperglicemia	31	20,67	2,67	1,62; 4,4	<0,001
Retinopatia diabética	8	4,96	1,75	0,99; 3,08	0,053

CGI: controle glicêmico inadequado; RP: razão de prevalências; IC: intervalo de confiança; p-valor do Teste t.

^a Ocorrência de ao menos uma complicação em 99% da amostra (n=146)

^b Ocorrência de hospitalizações em 96% da amostra (n=139)

A proporção de idosos que apresentavam CGI no *baseline* era de 32,1%, essa proporção diminuiu com as perdas do seguimento e aqueles que permaneceram no estudo em 2015 totalizam 27,7% de CGI. As razões de risco de complicações em 2015 nesses idosos expostos ao CGI em 2010, comparados com aqueles que apresentaram CGA no *baseline*, foram resumidas na tabela 5.3.4.

Tabela 5.3.4. Razão de risco de complicações relacionadas ao DM2 em idosos com controle glicêmico inadequado (HbA1c \geq 7,5%), SABE 2010-2015.

	RR	IC 95%	p-valor
Complicações			
Problemas circulatórios	2	0,79; 5,07	0,142
Problemas nos olhos	2,13	1,24; 3,66	0,007
Problemas nos rins	0,74	0,08; 7,19	0,796
Problemas nos pés	0,84	0,12; 5,6	0,854
Apresentou hipoglicemia	2,28	1,49; 3,49	<0,001
Apresentou hiperglicemia	2,78	1,65; 4,68	<0,001
Retinopatia diabética	3,18	1,05; 9,61	0,041

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança; p-valor do Teste t.

As RR de complicações em idosos com CGI foram ao menos duas vezes maior que o risco nos idosos com CGA. O risco de problemas nos olhos nos idosos que apresentaram CGI em 2010, foram 2,13 vezes (IC 95% 1,24; 3,66) e de retinopatia diabética 3,18 vezes (IC 95% 1,05; 9,61) maior que nos idosos com CGA. Os episódios agudos de hipoglicemia (RR 2,28 IC 95% 1,49; 3,49) e hiperglicemia (RR 2,78 IC 95% 1,65; 4,68) também foram estatisticamente associados ao CGI, que conferiu maior risco quando comparados aos idosos com CGA.

Discussão

O envelhecimento populacional faz com que as pessoas convivam mais tempo com doenças crônicas como o DM2, assim, é urgente que se trate de reduzir determinantes prevenindo as complicações micro e macrovasculares. A alta frequência de ao menos uma complicação decorrente do DM2 em idosos do Estudo SABE (61,1%) chama atenção quando comparado segundo o controle glicêmico, a prevalência de complicações foi 3,51 vezes (IC 95% 1,87; 6,59) maior em idosos com $HbA1c \geq 7,5\%$. O estudo de Ghabban e colegas identificou que pacientes idosos foram menos propensos ao pior controle glicêmico, por outro lado, maior tempo de doença foi um fator preditivo ao controle glicêmico ruim, a prevalência de complicações era de 29,8% e ambas microvasculares e macrovasculares foram observadas em maior número em pessoas com controle glicêmico inadequado [25]. Em outro estudo, entre os idosos com diabetes de curta duração, as complicações cardiovasculares seguidas de hipoglicemia foram as complicações não fatais mais comuns e as taxas de cada desfecho, particularmente hipoglicemia e complicações microvasculares, aumentaram com a idade e duração da doença [13]. Duncan e colegas reportaram a carga da

doença renal crônica devido ao DM2 e de hiperglicemia no Brasil, ressaltando a necessidade de se conter os avanços dos casos de DM2 e de obesidade na população [26]. Outro estudo brasileiro, relatou alta prevalência dos problemas decorrentes do DM2, problemas nos olhos (31,9%), problemas circulatórios (13,7%), problemas nos rins (12,3%) e problemas nos pés (6,1%) ao passo que os serviços para acompanhamento, rastreamento e controle dos fatores de risco para complicações não atingiam a totalidade das pessoas com DM2 [27]. A associação entre as complicações do DM2 com o controle glicêmico inadequado também foi reportada por Stratton e colegas, em que o risco de complicações tem probabilidade maior de redução com a redução de HbA1c. A redução de 1% na Hb1Ac foi associada a redução no risco de 21% para qualquer desfecho no diabetes (IC 95% 17; 24, $p < 0,0001$) e 14% para infarto do miocárdio (8% a 21%, $p < 0,0001$). Os pacientes em tratamento intensivo com medicamentos tiveram redução de 25% no risco de complicações microvasculares quando comparado ao tratamento dietético [21]. O controle glicêmico em idosos é um desafio e suas implicações no desenvolvimento de complicações relacionadas ao DM2 resalta a importância de manter os níveis de glicose no sangue dentro de faixas saudáveis que poderá ser diferente para cada indivíduo. Os achados neste estudo evidenciam o aumento do risco de complicações reforçando a necessidade de uma abordagem abrangente no tratamento do idoso com DM2. As estratégias de controle devem ser ajustadas individualmente, levando em consideração fatores pessoais, histórico clínico e hábitos de vida. Além disso, os fatores de risco para o desenvolvimento de complicações, amplamente distribuídos na amostra estudada, devem ser monitorados regularmente, visando a prevenção e o gerenciamento eficaz das complicações [12]. Destaque se dá à conscientização do

idoso sobre a importância do monitoramento constante da glicemia e a adesão rigorosa ao plano de tratamento, elementos fundamentais na prevenção e redução das complicações relacionadas ao DM2.

Referências bibliográficas

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th edition. 2021.
- [2] Organización Panamericana de la Salud. Panorama de la diabetes en la Región de las Américas. Washington, D.C.: 2023.
- [3] Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *The Lancet* 2017;389:2239–51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30058-2).
- [4] Cobas R, Rodacki M, Giacaglia L, Calliari LEP, Noronha RM, Valerio C, et al. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. *Diretriz Oficial Da Sociedade Brasileira de Diabetes* 2022. <https://doi.org/10.29327/557753.2022-2>.
- [5] Rodacki M, Teles M, Gabbay M, Montenegro R, Bertoluci M. Classificação do diabetes. *Diretriz Oficial Da Sociedade Brasileira de Diabetes* 2022. <https://doi.org/10.29327/557753.2022-1>.
- [6] Silva Filho RL da, Albuquerque L, Cavalcanti S, Tambascia M, Valente F, Bertoluci M. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. *Diretriz Oficial Da Sociedade Brasileira de Diabetes* 2022. <https://doi.org/10.29327/557753.2022-10>.
- [7] Reis CS dos, Noronha K, Wajnman S. Envelhecimento populacional e gastos com internação do SUS: uma análise realizada para o Brasil entre 2000 e 2010. *Rev Bras Estud Popul* 2016;33:591–612.
- [8] World Health Organization. World Health Statistics 2023 Monitoring health for the SDGs Sustainable Development Goals HEALTH FOR ALL. 2023.
- [9] Santos ESM, Máximo RDO, De Andrade FB, De Oliveira C, Lima-Costa MF, Alexandre TDS. Differences in the prevalence of prediabetes, undiagnosed diabetes and diagnosed diabetes and associated factors in cohorts of Brazilian and English older adults. *Public Health Nutr* 2021;24:4187–94. <https://doi.org/10.1017/S1368980020003201>.
- [10] Moura F, Eduardo Nunes Salles J, Valente F, de Almeida-Pititto B, Marie Chaves Fonseca R, Cavalcanti S. Abordagem do paciente idoso com diabetes mellitus 2022:1–27.

- [11] Yeh HC, Huang ES, Levin P, Liu SH, Brancati FL. Medication use in older U.S. adults with diabetes mellitus and the potential ramifications of raising the glycemic target. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2381–3. <https://doi.org/10.1111/J.1532-5415.2011.03681.X>.
- [12] Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes* 2011;29:116–22. <https://doi.org/10.2337/diaclin.29.3.116>.
- [13] Huang ES, Laiteerapong N, Liu JY, John PM, Moffet HH, Karter AJ. Rates of Complications and Mortality in Older Diabetes Patients: The Diabetes and Aging Study. *JAMA Intern Med* 2014;174:251. <https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2013.12956>.
- [14] Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:83. <https://doi.org/10.1186/S12933-018-0728-6>.
- [15] Pititto B de A, Dias ML, Moura FF de, Lamounier R, Vencio S, Calliari LE, et al. Metas no tratamento do diabetes. *Diretriz Oficial Da Sociedade Brasileira de Diabetes* 2022. <https://doi.org/10.29327/557753.2022-3>.
- [16] Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, Lee SJ. Polypharmacy in the Aging Patient: A Review of Glycemic Control in Older Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA* 2016;315:1034–45. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2016.0299>.
- [17] Arnold S V., Lipska KJ, Wang J, Seman L, Mehta SN, Kosiborod M. Use of Intensive Glycemic Management in Older Adults with Diabetes Mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:1190–4. <https://doi.org/10.1111/JGS.15335>.
- [18] Capoccia K, Odegard PS, Letassy N. Medication Adherence With Diabetes Medication: A Systematic Review of the Literature. *Diabetes Educ* 2016;42:34–71. <https://doi.org/10.1177/0145721715619038>.
- [19] Muth C, Blom JW, Smith SM, Johnell K, Gonzalez-Gonzalez AI, Nguyen TS, et al. Evidence supporting the best clinical management of patients with multimorbidity and polypharmacy: a systematic guideline review and expert consensus. *J Intern Med* 2019;285:272–88. <https://doi.org/10.1111/JOIM.12842>.
- [20] Tominaga Y, Morisky DE, Mochizuki M. A cross-sectional study clarifying profiles of patients with diabetes who discontinued pharmacotherapy: reasons and consequences. *BMC Endocr Disord* 2021;21. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00778-7>.
- [21] Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–12. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>.

- [22] Lebrão ML, Duarte YA de O, Santos JLF, Silva NN da. 10 Anos do Estudo SABE: antecedentes, metodologia e organização do estudo. *Rev Bras Epidemiol* 2019;21. <https://doi.org/10.1590/1980-549720180002.supl.2>.
- [23] Lebrão ML, Duarte YA de O. Desafios de um estudo longitudinal: O Projeto SABE. *Saúde Coletiva* 2008;5:166–7.
- [24] Izar MC de O, Fonseca FAH, Faludi AÁ, Araújo DB de, Valente F, Bertoluci M. Manejo do risco cardiovascular: dislipidemia. *Diretriz Oficial Da Sociedade Brasileira de Diabetes* 2022. <https://doi.org/10.29327/557753.2022-19>.
- [25] Ghabban SJ, Althobaiti B, Farouk IM, Hablany M Al, Ghabban A, Alghbban R, et al. Diabetic Complications and Factors Affecting Glycemic Control Among Patients With Type II Diabetes Mellitus Attending the Chronic Illness Clinics at Tabuk, Saudi Arabia. *Cureus* 2020;12. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.11683>.
- [26] Duncan BB, Schmidt MI, Ewerton Cousin, Moradi-Lakeh M, Passos VMDA, França EB, et al. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil-past and present: Findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Diabetol Metab Syndr* 2017;9. <https://doi.org/10.1186/S13098-017-0216-2>.
- [27] Muzy J, Campos MR, Emmerick I, da Silva RS, de Andrade Schramm JM. Prevalence of diabetes mellitus and its complications and characterization of healthcare gaps based on triangulation of studies. *Cad Saude Publica* 2021;37. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00076120>.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O DM2 com toda sua complexidade torna complexo também o seu controle.

Em uma tentativa de explorar as possibilidades de abordagem dos fatores que influenciam o controle glicêmico, pudemos conhecer um pouco da importância da variabilidade genética na resposta aos medicamentos, e como a farmacogenética e o controle glicêmico inadequado podem impactar no desenvolvimento de complicações decorrentes do DM2.

A população idosa, também traz suas complexidades para pauta. Cada indivíduo é único e precisa de tratamento personalizado para o DM2. As dificuldades em lidar com os medicamentos e aderir ao tratamento proposto exigem criatividade e o cuidado compartilhado e centrado no indivíduo parecem mais propensos ao sucesso terapêutico.

As equipes de saúde da família tem um potencial imenso de abordar e manejar casos complexos com um olhar multidimensional que o adulto envelhecido exige. É claro que não podemos esquecer da contribuição do farmacêutico na construção de um plano de cuidado compartilhado e individualizado, como profissional do medicamento, adota estratégias das mais diversas para garantir o tratamento seguro e racional.

Nesse sentido, conhecer o perfil farmacoepidemiológico e de uma forma ampliada, as associações farmacogenéticas, pode contribuir de maneira substancial para uma prática de prescrição mais racional, segura e eficaz, individualizada. Em se

tratando de idosos, a revisão do tratamento medicamentoso evitando medicamentos potencialmente inapropriados e a desmedicalização em um esforço para reduzir a polifarmácia e consequentes iatrogenias, pode melhorar a adesão e potencializar a resposta terapêutica.

Quando avaliamos os fatores associados ao controle glicêmico inadequado e o aumento em sua prevalência, evidenciamos essa necessidade de um olhar individualizado no cuidado de idosos com DM2, em que a pactuação de metas glicêmicas menos rígidas pode evitar situações adversas como a hipoglicemia e a adoção de esquemas terapêuticos menos complexos pode contribuir significativamente para melhora na adesão.

A abordagem mais abrangente e personalizada também pode refletir na redução do risco de desenvolvimento de complicações do DM2. A definição de qual seriam as faixas saudáveis também pode variar entre os doentes e as estratégias de controle devem considerar fatores pessoais, histórico clínico, hábitos de vida e preferências individuais.

Importante ressaltar ainda, o monitoramento contínuo dos fatores de risco para o desenvolvimento de complicações e à conscientização do idoso, familiares e cuidadores sobre a doença, a necessidade do monitoramento constante da glicemia e a adesão rigorosa ao plano de tratamento, elementos fundamentais na prevenção e redução das complicações relacionadas ao DM2.

A alta prevalência do DM2 e suas complicações de longo prazo exigem, assim, investimentos na prevenção, no controle e nos cuidados longitudinais e a atenção primária como coordenadora do cuidado nas condições crônicas como o DM2, assume papel fundamental no desenvolvimento de ações efetivas, na oferta de

profissionais e serviços suficientes e adequados, fortalecendo a atenção à pessoa com DM2.

Há de se considerar ainda, o grande contingente de pessoas não diagnosticadas, que apresentam resultados de HbA1c em níveis elevados e desconhecem os efeitos da hiperglicemia.

É imprescindível que alguém olhe para esses indivíduos! Todos eles! Integrando o cuidado, promovendo a saúde, prevenindo doenças e complicações, bem do jeitinho que o nosso Sistema Único de Saúde determinou.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAMBO, Arild; KLEMSDAL, Tor Ole. Cardiovascular disease and diabetes in patients with african or asian background. *Tidsskr Nor Legeforen*, 2017.

ALBALA, Cecilia *et al.* Encuesta Salud, Bienestar y Envejecimiento (SABE): metodología de la encuesta y perfil de la población estudiada. *Rev Panam Salud Publica*, v. 17, n. 5/6, p. 307–322, 2005.

ALTMAN, Russ B. PharmGKB: a logical home for knowledge relating genotype to drug response phenotype. *Nature Genetics*, v. 39, n. 4, p. 426, 2007.

ANDRES, Tate M. *et al.* Geriatric Pharmacology: An Update. *Anesthesiology clinics*, v. 37, n. 3, p. 475–492, 1 set. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31337479/>>. Acesso em: 28 ago. 2023.

BARBARINO, Julia M *et al.* PharmGKB: A worldwide resource for pharmacogenomic information. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/wsbm.1417>>.

BERSTEIN, Lev M. *et al.* Genetic polymorphisms potentially associated with response to metformin in postmenopausal diabetics suffering and not suffering with cancer. *Cell Cycle*, 2013.

BEZERRA, Fernanda Carvalho; ALMEIDA, Maria Irismar; NÓBREGA-THERRIEN, Sílvia Maria. Estudos sobre Envelhecimento no Brasil: Revisão Bibliográfica Studies on Aging in Brazil: Literature Review. *Rev Bras Geriatr e Gerontol*, v. 15, n. 1, p. 155–167, 2012. Acesso em: 14 jul. 2018.

BRASIL, Departamento de Informática do SUS. *PNS - Pesquisa Nacional de Saúde - 2013*. Disponível em: <<https://datasus.saude.gov.br/pns-pesquisa-nacional-de-saude-2013>>. Acesso em: 29 ago. 2023.

BRASIL, Departamento de Informática do SUS. *Sistema de Informações sobre Mortalidade*. Disponível em: <<https://datasus.saude.gov.br/mortalidade-desde-1996-pela-cid-10>>. Acesso em: 28 ago. 2023.

BRASIL, Ministério da Saúde. *Atenção à Saúde da Pessoa Idosa e Envelhecimento*. Brasília: [s.n.], 2010. . Acesso em: 5 dez. 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2021 : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. . Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <www.saude.gov.br/svs>.

CAPOCCIA, Kam; ODEGARD, Peggy S; LETASSY, Nancy. Medication Adherence With Diabetes Medication: A Systematic Review of the Literature. *Diabetes Educ.*, v. 42, n. 1, p. 34–71, 2016. Acesso em: 24 nov. 2019.

CASSONI, Teresa Cristina Jahn *et al.* Uso de medicamentos potencialmente inapropriados por idosos do Município de São Paulo, Brasil: Estudo SABE. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 30, n. 8, p. 1708–1720, ago. 2014. Acesso em: 11 jul. 2018.

CASTRO, Claudia Garcia Serpa Osório. *Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas*. [S.l: s.n.], 2000.

CHATTERJEE, Sudesna; KHUNTI, Kamlesh; DAVIES, Melanie J. Type 2 diabetes. *The Lancet*, v. 389, n. 10085, p. 2239–2251, 3 jun. 2017.

CHRISTENSEN, Mette M.H. *et al.* The pharmacogenetics of metformin and its impact on plasma metformin steady-state levels and glycosylated hemoglobin A1c. *Pharmacogenetics and Genomics*, v. 21, n. 12, p. 837–850, 2011. Disponível em:

<https://journals.lww.com/jpharmacogenetics/Fulltext/2011/12000/The_pharmacogenetics_of_metformin_and_its_impact.8.aspx>. Acesso em: 13 abr. 2023.

COBAS, Roberta *et al.* Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2022. Acesso em: 10 jan. 2023.

DAMANHOURI, Zoheir A. *et al.* *A Review of the Impact of Pharmacogenetics and Metabolomics on the Efficacy of Metformin in Type 2 Diabetes. International Journal of Medical Sciences*. [S.l.]: Ivyspring International Publisher. , 2023

DAWED, Adem Y. *et al.* Pharmacogenomics of GLP-1 receptor agonists: a genome-wide analysis of observational data and large randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 11, n. 1, p. 33–41, 1 jan. 2023.

DELLA-MORTE, David *et al.* Pharmacogenomics and pharmacogenetics of thiazolidinediones: role in diabetes and cardiovascular risk factors. *Pharmacogenomics*, v. 15, n. 16, p. 2063–2082, 2014.

ELSAYED, Nuha A.; ALEPPO, Grazia; ARODA, Vanita R.; BANNURU, Raveendhara R.; BROWN, Florence M.; BRUEMMER, Dennis; COLLINS, Billy S.; HILLIARD, Marisa E.; ISAACS, Diana; JOHNSON ERIC L.; *et al.* Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*, v. 46, n. Supplement_1, p. S19–S40, 1 jan. 2023. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S19/148056/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes>. Acesso em: 10 jan. 2023.

ELSAYED, Nuha A.; ALEPPO, Grazia; ARODA, Vanita R.; BANNURU, Raveendhara R.; BROWN, Florence M.; BRUEMMER, Dennis; COLLINS, Billy S.; HILLIARD, Marisa E.; ISAACS, Diana; JOHNSON, Eric L.; *et al.* Older Adults: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*, v. 46, n. Supplement_1, p.

S216–S229, 1 jan. 2023. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S216/148044/13-Older-Adults-Standards-of-Care-in-Diabetes-2023>. Acesso em: 10 jan. 2023.

FERREIRA, Sandra Roberta Gouvea *et al.* Doenças cardiometabólicas. *Rev Bras Epidemiol*, v. 21, n. suppl 2, 4 fev. 2019.

FLANNICK, Jason *et al.* Sequence data and association statistics from 12,940 type 2 diabetes cases and controls. *Scientific Data*, 2017.

GONG, Li; WHIRL-CARRILLO, Michelle; KLEIN, Teri E. PharmGKB, an Integrated Resource of Pharmacogenomic Knowledge. p. 1–8, 2021a. Disponível em: <<http://www.pharmgkb.org>>.

GONG, Li; WHIRL-CARRILLO, Michelle; KLEIN, Teri E. PharmGKB, an Integrated Resource of Pharmacogenomic Knowledge. p. 1–8, 2021b. Disponível em: <<http://www.pharmgkb.org>>.

GUO, Zhichun; PRIEFER, Ronny. *Current progress in pharmacogenomics of Type 2 diabetes: A systemic overview. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. [S.l.]: Elsevier Ltd. , 1 set. 2021

GUTTIER, Marília Cruz *et al.* Dificuldades no uso de medicamentos por idosos acompanhados em uma coorte do Sul do Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 26, p. e230020, 10 mar. 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1980-549720230020>>. Acesso em: 28 ago. 2023.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. *Panorama do Censo 2022: IBGE*. Disponível em: <<https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>>. Acesso em: 28 nov. 2023.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF Diabetes Atlas 10th edition*. [S.l: s.n.], 2021. Disponível em: <www.diabetesatlas.org>.

LEBRÃO, Maria Lúcia *et al.* 10 Anos do Estudo SABE: antecedentes, metodologia e organização do estudo. *Rev Bras Epidemiol*, v. 21, n. suppl 2, 4 fev. 2019. Acesso em: 16 mar. 2019.

LEBRÃO, Maria Lúcia; DUARTE, Yeda Aparecida de Oliveira. Desafios de um estudo longitudinal: O Projeto SABE. *Saúde Coletiva*, v. 5, n. 24, p. 166–167, 2008.

LEBRÃO, Maria Lúcia; DUARTE, Yeda Aparecida de Oliveira. *O PROJETO SABE NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO: uma abordagem inicial*. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2003.

LEBRÃO, Maria Lúcia; LAURENTI, Rui. Saúde, bem-estar e envelhecimento: o estudo SABE no Município de São Paulo. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 8, n. 2, p. 127–141, jun. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/rbepid/a/jLMmW5cc5skVxfV76RY39sz/?lang=pt>>. Acesso em: 26 jan. 2023.

LIMA-COSTA, M. Fernanda *et al.* The Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil): Objectives and Design. *Am J Epidemiol*, v. 187, n. 7, p. 1345–1353, 2018.

LIPSKA, Kasia J. *et al.* Polypharmacy in the Aging Patient: A Review of Glycemic Control in Older Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA*, v. 315, n. 10, p. 1034–1045, 8 mar. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26954412/>>. Acesso em: 11 maio 2023.

MARUTHUR, Nisa M. *et al.* *The pharmacogenetics of Type 2 Diabetes: A systematic review*. *Diabetes Care*. [S.l: s.n.], 2014

MASNOON, Nashwa *et al.* *What is polypharmacy? A systematic review of definitions.* *BMC Geriatrics*. [S.l.]: BioMed Central Ltd. , 10 out. 2017

MAZER-AMIRSHAHI, Maryann; POURMAND, Ali. Advances in Diabetes Pharmacotherapy: An Update for the Emergency Provider. *Journal of Emergency Medicine*, v. 54, n. 1, p. 73–80, 1 jan. 2018.

MCDONAGH, Ellen M *et al.* From pharmacogenomic knowledge acquisition to clinical applications: the PharmGKB as a clinical pharmacogenomic biomarker resource. 2011. Disponível em: <www.pharmgkb.org>.

MENEILLY, Graydon S. *et al.* Diabetes in Older People. *Canadian Journal of Diabetes*, v. 42, p. S283–S295, 1 abr. 2018. Acesso em: 25 jan. 2023.

MIRANDA, Gabriella Morais Duarte; MENDES, Antonio da Cruz Gouveia; SILVA, Ana Lucia Andrade Da. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 19, n. 3, p. 507–519, 2016. Acesso em: 14 jul. 2018.

MONTEIRO, Camila Nascimento *et al.* Utilização de anti-hipertensivos e antidiabéticos no Brasil: análise das diferenças socioeconômicas. Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 22, p. E190014.SUPL.2, 7 out. 2019. Acesso em: 18 jul. 2023.

MOURA, Fabio *et al.* Abordagem do paciente idoso com diabetes mellitus. p. 1–27, 2022.

MUTH, C. *et al.* Evidence supporting the best clinical management of patients with multimorbidity and polypharmacy: a systematic guideline review and expert consensus. *Journal of Internal Medicine*, v. 285, n. 3, p. 272–288, 1 mar. 2019. Acesso em: 3 jul. 2023.

NASLAVSKY, Michel S. *et al.* Whole-genome sequencing of 1,171 elderly admixed individuals from São Paulo, Brazil. *Nature Communications*, v. 13, n. 1, 1 dez. 2022.

NEVES, Sabrina Joany Felizardo *et al.* Epidemiologia do uso de medicamentos entre idosos em área urbana do Nordeste do Brasil. *Rev Saúde Pública*, v. 47, n. 4, p. 759–68, 2013.

OLIVEIRA, Márcio Galvão *et al.* Consenso brasileiro de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. *Geriatrics, Gerontology and Aging*, 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Relatório Mundial de Envelhecimento e Saúde*. . Genebra: [s.n.], 2015. . Acesso em: 14 out. 2018.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. *Encuesta Multicéntrica - Salud Bienestar Y Envejecimiento (SABE) En América Latina Y El Caribe*. . [S.l.: s.n.], 2001. . Acesso em: 14 out. 2018.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. *Panorama de la diabetes en la Región de las Américas*. . Washington, D.C.: [s.n.], 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.37774/9789275326336>>.

PEARSON, Ewan R. Diabetes: Is There a Future for Pharmacogenomics Guided Treatment? *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 106, n. 2, p. 329, 1 ago. 2019. Disponível em: <[pmc/articles/PMC6771467/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/314671467/)>. Acesso em: 25 abr. 2022.

PEI, Qi *et al.* PPAR- γ 2 and PTPRD gene polymorphisms influence type 2 diabetes patients' response to pioglitazone in China. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2013.

PHARMGKB. *Clinical Annotation Levels of Evidence*. Disponível em: <<https://www.pharmgkb.org/page/clinAnnLevels>>. Acesso em: 5 fev. 2024.

PITITTO, Bianca de Almeida *et al.* Metas no tratamento do diabetes. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2022. Acesso em: 10 jan. 2023.

REIS, Cristiano Sathler Dos; NORONHA, Kenya; WAJNMAN, Simone. Envelhecimento populacional e gastos com internação do SUS: uma análise realizada para o Brasil entre 2000 e 2010. *Revista Brasileira de Estudos de População*, v. 33, n. 3, p. 591–612, 31 dez. 2016. Acesso em: 18 jul. 2018.

RELLING, Mary V.; EVANS, William E. *Pharmacogenomics in the clinic*. *Nature*. [S.l: s.n.], , 2015

RELLING, Mary V.; GIACOMINI, Kathleen M. Farmacogenética. *Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 12^a ed. [S.l: s.n.], 2012. p. 145–168.

RODACKI, Melanie *et al.* Classificação do diabetes. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2022. Acesso em: 10 jan. 2023.

RODEN, D. M. *et al.* Pharmacogenomics. *Lancet (London, England)*, v. 394, n. 10197, p. 521–532, 10 ago. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31395440/>>. Acesso em: 24 jun. 2023.

SANTORO, Ana Beatriz *et al.* Influence of pharmacogenetic polymorphisms and demographic variables on metformin pharmacokinetics in an admixed Brazilian cohort. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2018.

SANTOS, Eilane Souza Marques *et al.* Differences in the prevalence of prediabetes, undiagnosed diabetes and diagnosed diabetes and associated factors in cohorts of Brazilian and English older adults. *Public Health Nutrition*, v. 24, n. 13, p. 4187–4194, 1 set. 2021.

SILVA FILHO, Ruy Lyra Da *et al.* Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2022. Acesso em: 10 jan. 2023.

SILVA JUNIOR, Wellington Santana Da *et al.* Atividade física e exercício no pré-diabetes e DM2. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*, 2022. Acesso em: 10 jan. 2023.

SINCLAIR, Alan *et al.* Diabetes and global ageing among 65–99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2020. Acesso em: 25 jan. 2023.

SINGH, Shalini; USMAN, Kauser; BANERJEE, Monisha. Pharmacogenetic studies update in type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, v. 7, n. 15, p. 302, 2016.

STOPA, Sheila Rizzato *et al.* Prevalência da hipertensão arterial, do diabetes mellitus e da adesão às medidas comportamentais no Município de São Paulo, Brasil, 2003-2015. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 34, n. 10, p. e00198717, 22 out. 2018. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csp/a/ZLsYZr7HhBSvfk4jrXpqv9w/?lang=pt>>. Acesso em: 28 ago. 2023.

THOMPSON, Dd; THOMPSON, Ad. Farmacogenética e Farmacogenômica. *Genética Médica*. 7^a ed. [S.l: s.n.], 2008. p. 429–438.

TILLEMANN, Laurentijn *et al.* Contemporary pharmacogenetic assays in view of the PharmGKB database. *Pharmacogenomics*, v. 20, n. 4, p. 261–272, 1 mar. 2019a.

TILLEMANN, Laurentijn *et al.* Contemporary pharmacogenetic assays in view of the PharmGKB database. *Pharmacogenomics*, v. 20, n. 4, p. 261–272, 1 mar. 2019b.

TOMINAGA, Yoshiko; MORISKY, Donald E.; MOCHIZUKI, Mayumi. A cross-sectional study clarifying profiles of patients with diabetes who discontinued pharmacotherapy: reasons and consequences. *BMC Endocrine Disorders*, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021.

UNITED NATIONS, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Ageing 2019*. . (ST/ESA/SER.A/444): [s.n.], 2020.

VENKATACHALAPATHY, Poongothai *et al.* *Pharmacogenomics and personalized medicine in type 2 diabetes mellitus: Potential implications for clinical practice. Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. [S.l.]: Dove Medical Press Ltd. , 2021

VERAS, Renato Peixoto; OLIVEIRA, Martha. Envelhecer no Brasil: a construção de um modelo de cuidado. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 23, n. 6, p. 1929–1936, 2018. Acesso em: 4 jul. 2018.

VRDOLJAK, Davorka; BOROVAC, Josip A.ñdelo. Medication in the elderly - considerations and therapy prescription guidelines. *Acta medica academica*, v. 44, n. 2, p. 159–168, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26702910/>>. Acesso em: 28 ago. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *ATC/DDD Index 2023*. Disponível em: <https://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em: 27 jun. 2023a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *World Health Statistics 2023 Monitoring health for the SDGs Sustainable Development Goals HEALTH FOR ALL*. [S.l: s.n.], 2023b. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/book-orders.>>.

ANEXO I – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 315/99

Processo nº 25000.024350/99-60 Registro CONEP = 675 (Protocolo CEP:118)
Projeto de Pesquisa: "As condições de saúde dos idosos na América do Sul e Caribe".
Pesquisador Responsável: Dr. Ruy Laurenti
Instituição: Faculdade de Saúde Pública / USP
Área Temática Especial: Pesquisa com cooperação estrangeira

Ao se proceder à análise do protocolo em questão, cabem as seguintes considerações:

a) as informações enviadas atendem aos aspectos fundamentais das Res. CNS 196/96 e 251/97, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos;

b) o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da instituição.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições da Res. CNS 196/96, manifesta – se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto, com a seguinte recomendação a ser acompanhada pelo CEP:

1) Orçamento financeiro detalhado, especificando a remuneração do pesquisador (Res. CNS 196/96, VI,"j").

Situação : Projeto aprovado com recomendação.

Brasília, 17 de junho de 1999.


WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP-MS



Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

COMITÊ DE ÉTICA - COEP

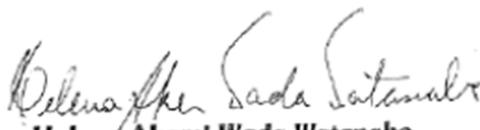
Av. Dr. Arnaldo, 715 – Assessoria Acadêmica - CEP 01246-904 – São Paulo – Brasil
Telefones: (55-11) 3066-7779 – e-mail: coep@fsp.usp.br

OF.COEP/83/06

14 de março de 2006

Pelo presente, informo que o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo-COEP, **aprovou** o Protocolo de Pesquisa n.º 1345, intitulado: "PROJETO SABE-2005 – SAÚDE, BEM-ESTAR E ENVELHECIMENTO. AS CONDIÇÕES DE SAÚDE E DE VIDA DOS IDOSOS NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO", apresentado pela pesquisadora Maria Lúcia Lebrão.

Atenciosamente,


Helena Akemi Wada Watanabe
Professora Doutora

Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da FSP-COEP



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – COEP/FSP

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

OF.COEP/23/10

5 de março de 2010.

Prezado(a) Pesquisador(a) e Orientador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo – COEP/FSP, **analisou**, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – CNS e suas complementares, o protocolo de pesquisa n.º **2044**, intitulado **"ESTUDO SABE 2010: SAÚDE, BEM-ESTAR E ENVELHECIMENTO - ESTUDO LONGITUDINAL SOBRE AS CONDIÇÕES DE VIDA E SAÚDE DOS IDOSOS NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO"**, área temática **GRUPO III**, sob responsabilidade do(a) pesquisador(a) **Maria Lucia Lebrao**, e considerou que a pendência anteriormente apresentada por este COEP foi atendida. Protocolo de pesquisa **APROVADO "AD-REFERENDUM"**.

Cabe lembrar que conforme Resolução CN /196/96, são deveres do (a) pesquisador (a): **1. Comunicar**, de imediato, qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste CEP (Comitê de Ética em Pesquisa), para dar continuidade à pesquisa; **2. Manter sob sua guarda e em local seguro**, pelo prazo de 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP, no caso eventual auditoria; **3. Comunicar**, formalmente a este Comitê, quando do encerramento deste projeto; **4. Elaborar e apresentar relatórios parciais e final**; **5. Justificar**, perante o CEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Atenciosamente,

Cláudio Leone
Professor Titular
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa - COEP

USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO SABE - SAÚDE, BEM-ESTAR E ENVELHECIMENTO - Coorte 2015

Estudo longitudinal de múltiplas coortes sobre as condições de vida e saúde dos idosos no Município de São Paulo.

Pesquisador: YEDA APARECIDA DE OLIVEIRA DUARTE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 47683115.4.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.600.782

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto temático sobre saúde do idoso, com base em amostra representativa e seguimento longitudinal (4a onda) de residentes na cidade de São Paulo.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever e analisar padrões de vida e de saúde de idosos na cidade de São Paulo, bem como de seus determinantes e fatores associados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto equacionou adequadamente a avaliação de riscos e benefícios. Já foi aprovado para as ondas anteriores e já havia sido aprovado quanto a esse quesito para a corrente avaliação da 4a onda do seguimento longitudinal.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A única pendência levantada dizia respeito à solicitação de informações adicionais quanto ao envio ao exterior de amostras de sangue para a realização de exames genéticos de interesse para o estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os termos obrigatórios. O TCLE informa adequadamente aos participantes do

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira César

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

Continuação do Parecer: 3.600.712

estudo de que sua amostra de sangue poderá ser levada ao exterior para a realização de exames genéticos de interesse para o estudo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considero que os esclarecimentos adicionais prestados pela proponente são suficientes e recomendo aprovação do presente projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_518377.pdf	24/07/2019 16:52:18		Aceito
Outros	Resposta_pendencia_Yeda.docx	24/07/2019 16:51:38	YEDA APARECIDA DE OLIVEIRA DUARTE	Aceito
Declaração de concordância	Justificativasabe.pdf	14/02/2017 17:23:46	Márcia Ferreira dos Santos	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	Deacordosabe.pdf	14/02/2017 17:23:46	Márcia Ferreira dos Santos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE03092015.pdf	03/09/2015 12:27:45	MARIA LUCIA LEBRÃO	Aceito
Folha de Rosto	pagina rosto Coep SABE 15.pdf	15/08/2015 13:09:04		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto SABE 2015.pdf	08/06/2015 21:09:45		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP



Continuação do Parecer: 3.600.782

SAO PAULO, 26 de Setembro de 2019

Assinado por:

**José Leopoldo Ferreira Antunes
(Coordenador(a))**

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 01.246-904

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779 **Fax:** (11)3061-7779 **E-mail:** coep@fsp.usp.br

APÊNDICE 1 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO

 Revista Brasileira de Epidemiologia

[# Início](#)

[✎ Autor](#)

Confirmação da submissão

[🖨️ imprimir](#)

Obrigado pela sua submissão

Submetido para
Revista Brasileira de Epidemiologia

ID do manuscrito
RBEPID-2023-0400

Título
Diabetes e envelhecimento: controle glicêmico inadequado e fatores associados em idosos do município de São Paulo, dados do Estudo SABE (Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento)

Autores
Martins Santucci, Paula
Duarte, Yeda

Data da submissão
01-set-2023

Painel do autor

Revista Brasileira de Epidemiologia

revista brasileira de
epidemiologia

Diabetes e envelhecimento: controle glicêmico inadequado e fatores associados em idosos do município de São Paulo, dados do Estudo SABE (Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento)

Journal:	<i>Revista Brasileira de Epidemiologia</i>
Manuscript ID:	RBEPID-2023-0400
Manuscript Type:	Original Article
Keyword:	Diabetes, Controle glicêmico, Envelhecimento, Uso de medicamentos, Medicamentos de uso contínuo, Complicações do Diabetes

SCHOLARONE™
Manuscripts

<https://mc04.manuscriptcentral.com/rbepid-scielo>

APÊNDICE 2 – CURRÍCULO LATTES – PAULA MARTINS SANTUCCI



Paula Martins Santucci

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/3919076873278556>

ID Lattes: 3919076873278556

Última atualização do currículo em 02/02/2023

Farmacêutica (UNISO, 2004), especialista em Gestão da Assistência Farmacêutica (UFSC, 2013) e mestra em Saúde Coletiva: Políticas e Gestão em Saúde (UNICAMP, 2016). Atuou em serviços farmacêuticos municipais públicos, tanto na área assistencial quanto gerencial, e também em vigilância sanitária municipal. Como consultora técnica no Departamento de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde, desenvolveu atividades de apoio ao Programa de Qualificação da Assistência Farmacêutica (QUALIFAR-SUS) (DAF/SCTIE/MS) em seus eixos educação, suporte aos cursos de qualificação EAD, e informação, como integrante do grupo da Pesquisa ?Assistência Farmacêutica nas Redes de Atenção à Saúde: um recorte nas regiões do projeto QualisUS-Rede? e do grupo de trabalho para produção de síntese de evidência EVIPNET. Atualmente é doutoranda no programa de Epidemiologia da FSP/USP, Estudo SABE - Saúde Bem-estar e Envelhecimento. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome Paula Martins Santucci

Nome em citações bibliográficas SANTUCCI, P. M.

Lattes iD <http://lattes.cnpq.br/3919076873278556>

Orcid iD <https://orcid.org/0000-0001-9148-3789>

Endereço

Endereço Profissional Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, Departamento de Epidemiologia.
Faculdade de Saúde Pública
Pacaembu
01246904 - São Paulo, SP - Brasil
Telefone: (11) 30617788

Formação acadêmica/titulação

- 2017** Doutorado em andamento em Epidemiologia.
Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, FSP - USP, Brasil.
Orientador: Yeda Aparecida de Oliveira Duarte.
- 2014 - 2016** Mestrado profissional em Saúde Coletiva (Conceito CAPES 5).
Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil.
Título: ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NA REGIÃO DO GRANDE ABC: UM ESTUDO DE CASO, Ano de Obtenção: 2016.
Orientador: Priscila Maria Stolses Bergamo Francisco.
Palavras-chave: assistência farmacêutica; assistência farmacêutica-organização e administração; Serviços farmacêuticos.
Grande área: Ciências da Saúde
Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Saúde Coletiva / Subárea: Saúde Coletiva.
- 2012 - 2013** Especialização em Gestão da Assistência Farmacêutica. (Carga Horária: 480h).
Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC, Brasil.
Título: ANÁLISE DOS PROBLEMAS DE CONTROLE DO ESTOQUE DE MEDICAMENTOS DA FARMÁCIA CENTRAL DO MUNICÍPIO DE MAIRINQUE/SP: UM ESTUDO DE CASO.
Orientador: Ricardo Radighieri Rascado.
- 2000 - 2004** Graduação em Farmácia.
Universidade de Sorocaba, UNISO, Brasil.
Título: Aplicação de cristais líquidos litotróficos em bases dermatológicas.
Orientador: Marcos Moisés Gonçalves.

APÊNDICE 3 – CURRÍCULO LATTES – PROFESSORA YEDA APARECIDA DE OLIVEIRA DUARTE



Yeda Aparecida de Oliveira Duarte

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 1C

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/4648711010185688>

ID Lattes: **4648711010185688**

Última atualização do currículo em 20/09/2022

Possui graduação em Enfermagem pela Escola de Enfermagem da USP (1982), mestrado em Mestrado em Enfermagem pela Escola de Enfermagem - USP (1996) e doutorado em Doutorado em Enfermagem pela Escola de Enfermagem - USP (2001) na área de Gerontologia. Pós Doutorado em Epidemiologia pela Faculdade de Saúde Pública da USP com estágio no Sealy Center on Ageing - University of Texas Brunch (2005). Atualmente é Professora Associada (MS5) da Escola de Enfermagem e da Faculdade de Saúde Pública da USP. É Coordenadora do Estudo SABE, estudo longitudinal de múltiplas coortes sobre as condições de vida e saúde dos idosos residentes no Município de São Paulo, pesquisa temática FAPESP com 22 anos de existência. É coordenadora de Núcleo de Pesquisa USP - NAPSABE desde 2012. Coordenou o Inquérito Nacional de Instituições de Longa Permanência vinculadas ao SUAS (2015-2019). Responsável pela criação do primeiro curso de Bacharelado em Gerontologia sediado na Escola de Artes, Ciências e Humanidade (EACH) USP (2005). Membro executiva do canal YouTube @oquerolanageronto e do grupo @velhicescidades. Tem experiência na área de Geriatria e Gerontologia, atuando principalmente nos seguintes temas: idosos, estudo SABE, envelhecimento, famílias, cuidadores, assistência domiciliar. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome Yeda Aparecida de Oliveira Duarte

Nome em citações bibliográficas DUARTE, Y. A. O.;de Oliveira Duarte, Y. A.;Duarte, Y.;Duarte, Yeda Aparecida Oliveira;DE OLIVEIRA DUARTE, YEDA APARECIDA;DE OLIVEIRA DUARTE, YEDA;OLIVEIRA DUARTE, Y. A. D.;DUARTE, YA;OLIVEIRA DUARTE, YEDA APARECIDA DE;DUARTE, YEDA APARECIDA DE OLIVEIRA;OLIVEIRA DUARTE, Y. A.;DUARTE, YEDA APARECIDA;DUARTE, Y. A. DE OLIVEIRA;DUARTE, Y. A.;OLIVEIRA DUARTE, YEDA APARECIDA;DUARTE, YEDA A. O.;DUARTE, YEDA AO;YEDA AO DUARTE;APARECIDA DUARTE, YEDA;YEDA APARECIDA DE OLIVEIRA DUARTE;YEDA OLIVEIRA DUARTE;DUARTE, YEDA OLIVEIRA

Lattes iD <http://lattes.cnpq.br/4648711010185688>

Endereço

Endereço Profissional Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem, Departamento de Enfermagem Médico-Cirúrgica, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419 - 3o. andar - Sala 318, Cerqueira Cesar, 05403000 - São Paulo, SP - Brasil
 Telefone: (11) 30617544
 Fax: (11) 30617546
 URL da Homepage: <http://www.ee.usp.br>

Formação acadêmica/titulação

- 1997 - 2001** Doutorado em Doutorado em Enfermagem, Escola de Enfermagem - USP, EE/USP, Brasil.
 Título: Família: recurso terapêutico ou fator estressor. A ótica de idosos e cuidadores familiares, Ano de obtenção: 2001.
 Orientador: Tamara Iwanow Cianciarullo.
 Palavras-chave: família; idosos; cuidadores; Avaliação de Famílias; Rede de suporte Social.
 Grande área: Ciências da Saúde
 Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Enfermagem / Subárea: Enfermagem em Saúde do Adulto e do Idoso / Especialidade: Geriatria e Gerontologia.
 Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Enfermagem / Subárea: Enfermagem em Saúde do Adulto e do Idoso / Especialidade: Assistência Domiciliar.
 Setores de atividade: Saúde Humana.
- 1994 - 1996** Mestrado em Mestrado em Enfermagem, Escola de Enfermagem - USP, EE/USP, Brasil.
 Título: O idoso e o processo de envelhecimento sob a ótica do próprio idoso e de estudantes de enfermagem, Ano de Obtenção: 1996.
 Orientador: Maria Coeli Campedelli.
 Palavras-chave: idosos; processo de envelhecimento; ensino de enfermagem.
 Grande área: Ciências da Saúde
 Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Enfermagem / Subárea: Enfermagem em Saúde do Adulto e do Idoso / Especialidade: Geriatria e Gerontologia.
 Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Enfermagem / Subárea: Enfermagem em Saúde do Adulto e do Idoso / Especialidade: Assistência de Enfermagem.
 Setores de atividade: Cuidado À Saúde das Pessoas.
- 2011** Especialização em andamento em Gerencia en Salud para Persopnas Mayores. (Carga Horária: 400h).
 Organização Panamericana de Saúde, OPS, Estados Unidos.
 Título: Organização da Linha de Cuidado à Pessoa Idosa no Brasil.
- 2007 - 2008** Especialização em Especialização em Pedagogia Universitária, Faculdade de Educação - USP, FE/USP, Brasil.
 Título: Reformulação Curricular.