

DOI: <https://doi.org/10.36489/saudecoletiva.2021v11i69p7000>

Falta de efetividade não quantitativa de medicamentos para diabetes: aspectos da farmacologia clínica e química-farmacêutica

Lack of non-quantitative effectiveness of drugs for diabetes: aspects of clinical pharmacology and pharmaceutical chemistry

Falta de efectividad no cuantitativa de los fármacos para la diabetes: aspectos de farmacología clínica y químico-farmacéutica

RESUMO

Objetivo: problematizar e alertar para as questões não quantitativas envolvendo o não sucesso terapêutico em pacientes com Diabetes Mellitus II (DM II). Método: o estudo realizado em duas Unidades Básicas de Saúde da Família (UBSF), localizadas na cidade de Joinville, Santa Catarina - Brasil. A população estudada correspondeu à usuários de medicamentos crônicos de DM II; em tratamento medicamentoso e com registro em prontuários de atendimentos. A coleta de dados se deu por meio de entrevista e análise de prontuário. Resultados: Um total de 222 pacientes, entre 42 e 82 anos foram selecionados no estudo. A análise da presença de fatores que levam à falta de efetividade não quantitativa (FFENQs) resultou em uma média de 3,09 causas de não efetividade por paciente. Conclusão: FFENQs estão presentes, principalmente em pacientes recém diagnosticados e em situação de polifarmácia, também tendo a idade como fator contribuinte. Novos estudos ajudaram a melhor compreensão deste fenômeno.

DESCRIPTORES: Diabetes Mellitus; Avaliação de Eficácia-Efetividade de Intervenções; Tratamento Farmacológico; Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Objective: to problematize and alert to non-quantitative issues involving non-therapeutic success in patients with Diabetes Mellitus II (DM II). Method: the study carried out in two Basic Family Health Unit Centers, in Joinville city, Santa Catarina State, Brazil. The studied population corresponded to users of chronic DM II drugs; under drug treatment and registered in medical records. Data collection took place through interviews and analysis of medical records. Results: A total of 222 patients, between 42 and 82 years old, were selected in the study. The analysis of the presence of factors that lead to lack of non-quantitative effectiveness (FLNQE) resulted in an average of 3.09 causes of non-effectiveness per patient. Conclusion: FLNQE are present, especially in newly diagnosed and polypharmacy patients, also with age as a contributing factor. New studies have helped to better understand this phenomenon.

DESCRIPTORS: Diabetes Mellitus; Evaluation of the Efficacy-Effectiveness of Interventions; Drug Therapy; Unified Health System.

RESUMEN

Objetivo: problematizar y alertar sobre cuestiones no cuantitativas que implican el éxito no terapéutico en pacientes con Diabetes Mellitus II (DM II). Método: estudio realizado en dos Unidades Básicas de Salud de la Familia (UBSF), ubicadas en la ciudad de Joinville, Santa Catarina - Brasil. La población estudiada correspondió a usuarios de fármacos DM II crónicos; en tratamiento de drogas y registrado en registros médicos. La recolección de datos se realizó a través de entrevistas y análisis de historias clínicas. Resultados: Se seleccionaron en el estudio un total de 222 pacientes, entre 42 y 82 años. El análisis de la presencia de factores que conducen a la falta de efectividad no cuantitativa (FFENC) resultó en un promedio de 3.09 causas de no efectividad por paciente. Conclusión: Los FFENC están presentes, especialmente en pacientes recién diagnosticados y polifarmacia, también con la edad como factor contribuyente. Nuevos estudios han ayudado a comprender mejor este fenómeno.

DESCRIPTORES: Diabetes Mellitus; Evaluación de Eficacia-Efectividad de Intervenciones; Quimioterapia; Sistema Único de Salud.

RECEBIDO EM: 14/04/2021 APROVADO EM: 24/04/2021

artigo

Pinto, L.H.; Santos, M.B.P.; Simões, T.L.; Bitencourt, M.F.; Martins, H.H.; Karstens, L.F.;

Falta de efetividade não quantitativa de medicamentos para diabetes: aspectos da farmacologia clínica e química-farmacêutica

Luciano Henrique Pinto

Professor adjunto de farmacologia e química farmacêutica. Departamentos de Medicina, Enfermagem e Farmácia, Universidade da Região de Joinville, UNIVILLE, Coordenador do Projeto Integrado ECOSAM.

ORCID: 0000-0003-0250-7502

Micael Batista Pereira Santos

Graduandos em Farmácia, Universidade da Região de Joinville, UNIVILLE.

ORCID: 0000-0003-3347-8847

Thais Laini Simões

Graduandos em Farmácia, Universidade da Região de Joinville, UNIVILLE.

ORCID: 0000-0002-9547-9522

Marian Felisberto Bitencourt

Graduandas em Medicina, Universidade da Região de Joinville, UNIVILLE.

ORCID: 0000-0003-1467-3356

Hauana Heilig Martins

Graduandas em Medicina, Universidade da Região de Joinville, UNIVILLE.

ORCID: 0000-0003-1003-037X

Luciana Ferreria Karstens

Professora Adjunto, Departamentos de Enfermagem, Universidade da Região de Joinville, UNIVILLE, Colaboradora do Projeto Integrado ECOSAM.

ORCID: 0000-0001-9843-3047

INTRODUÇÃO

A falta de efetividade de medicamentos é um problema crônico que afeta grande parte dos usuários de medicações¹. Esta pode ser dividida em quantitativa e não quantitativa. A primeira é relativa à dosagem inferior que o paciente precisa; enquanto que a última é um fenômeno reportado nas situações em que existem a concentração e a posologia adequada, mas fatores diversos impedem o resultado terapêutico desejado. Ambas as condições em pacientes com adesão ao tratamento medicamentoso vêm sendo denominadas de falhas em farmacoterapia¹.

A falta de efetividade não quantitativa pode ter várias origens e causas; e se baseia no fato de que a concentração e posologia indicadas estariam corretas, mas o manuseio, armazenamento, conservação, interferência de alimentos, entre outros fatores, poderiam interferir no resultado terapêutico¹.

Conhecer tais condições, bem como hierarquizá-las quanto a sua influência nos tratamentos medicamentosos, torna-se imprescindível para que as ações em saúde sejam mais adequadas e resolutivas;

visando sempre o alcance do resultado terapêutico desejado no que diz respeito às intervenções farmacológicas¹.

Neste trabalho, investigou-se Fatores que levam à Falta de Efetividade Não Quantitativa (FFENQ) como um fator que possa contribuir para o não resultado terapêutico, elencando-se questões como idade, tempo de tratamento ou número de medicamentos utilizados, bem como a estabilidade química dos medicamentos afetadas por armazenamento incorreto; nos qual estas condições podem ou não contribuir para este fenômeno, e em determinada magnitude. Tais observações sobre FFENQs não se limitam somente a sua parte fisiológica e farmacológica, que remetem a ajuste de doses, mas também estão ligadas a rotina dos pacientes, que incluem conservação, horário de uso em relação a alimentação entre outros; e que afetam o resultado dos medicamentos, seja por perda da integridade química e molecular do medicamento, seja por impedimento da absorção correta, ou seja por hábitos que favorecem ao estado patológico limitando o espectro de ação do fármaco.

Dentre as terapêuticas que apresentam FFENQs tem-se a Diabetes mellitus tipo II

(DM II)³. O tratamento desta condição clínica prioriza os alcances das metas glicêmicas determinadas por diversas referências de valores e prognósticos. No Brasil, país onde foi realizada a pesquisa, – a meta glicêmica adotada é de 100 mg/dl; e de hemoglobina glicada (HbA1c) de <7%; sendo os valores adotados no Sistema Único de Saúde (SUS) deste país para evitar complicações como as renais e de visão, além de outras^{4,5}.

Diversos situações podem comprometer o controle glicêmico da DMII⁴; como a influência de medicamentos betabloqueadores^{6,7}, a adoção de uma alimentação inadequada para o diabético^{8,9}, a conservação inadequada dos fármacos¹⁰, uso de alimentos que comprometam a absorção dos medicamentos⁶ e, uso incorreto de medicamentos frente ao recomendado. Estas são cinco condições consideradas como fatores que levam a falta de efetividade não quantitativa; tratando-se de questões previsíveis e passíveis de prevenção.

Este trabalho visa problematizar e alertar para as questões não quantitativas envolvendo o não sucesso terapêutico em pacientes com DMII, contrapondo a prática quase comum da troca de medicação ou simples aumento

de dose como únicas formas de contornar os resultados negativos em farmacoterapia.

MÉTODO

Estudo realizado em duas Unidades Básicas de Saúde da Família (UBSF), localizadas na cidade de Joinville, estado de Santa Catarina - Brasil. Trata-se de um cenário de

prática que recebe estagiários dos cursos da área da saúde da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE).

A população estudada correspondeu usuários de medicamentos crônicos de DM II previamente diagnosticados; em tratamento medicamentoso e com registro em prontuários de atendimentos. Foram selecionados pacientes que usavam a medicação indicada

pelo médico, mas quando realizavam exames, os resultados não apresentavam-se dentro da normalidade. Ou seja, havia boa adesão registrada em prontuário; contudo, esses pacientes eram considerados “de difícil controle” frente ao emprego do tratamento medicamentoso, com pelo menos três medidas consecutivas de glicemia e HbA1c acima do recomendado. Foram excluídos da pesquisa pacientes com DM de origem secundária, com não adesão comprovada em prontuário e sem capacidade de comunicação efetiva.

Pacientes que usavam a medicação indicada pelo médico, mas qdo faziam exames, os resultados não apresentavam dentro da normalidade

Tratou-se de estudo observacional, de corte transversal, com análise documental e entrevistas (Figura 1). A coleta de dados se deu em duas situações: [a] entrevista e [b] análise de prontuário. Os dados foram registrados em formulário padrão desenvolvido pelos pesquisadores, inspirados em formulário já pré-existente¹².

Os dados e informações coletadas correspondiam a: [1] Características do paciente: idade / gênero / doenças prévias / histórico familiar; [2] Características do tratamento: valores de glicemia / medicamentos em uso / hábitos alimentares / tempo de tratamento / queixas específicas relacionadas ao medicamento; seguido por [3] Análise dos FFENQs: administração dos medicamentos / horário de administração dos medicamentos / local onde guarda / hábitos alimentares / presença de medicamentos interferentes na glicemia.

A última análise foi feita conforme roteiro presente na figura 2.

Por envolver seres humanos, o presente projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIVILLE, sendo aprovado e obtendo o protocolo de número 01717418.0.0000.5366.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nas UBSFs em estudo havia 446 diabéticos DM-II cadastrados. Um total de 222 pacientes - sendo 95 homens e 127 mulheres - atenderam os critérios de inclusão e exclusão. As idades variaram entre 42 e 82 anos.

Figura 1: Estudo realizado em 6 etapas. [1] Definição das UBSFs de estudo, [2] definição da população e amostra, com critérios de inclusão e exclusão e trâmites éticos, [3] acesso a prontuários para seleção da amostra e posterior entrevista com os mesmos, [4] coleta dos dados de interesse a pesquisa, [5] sistematização dos dados para análise e [6] análise frente a pergunta de pesquisa.

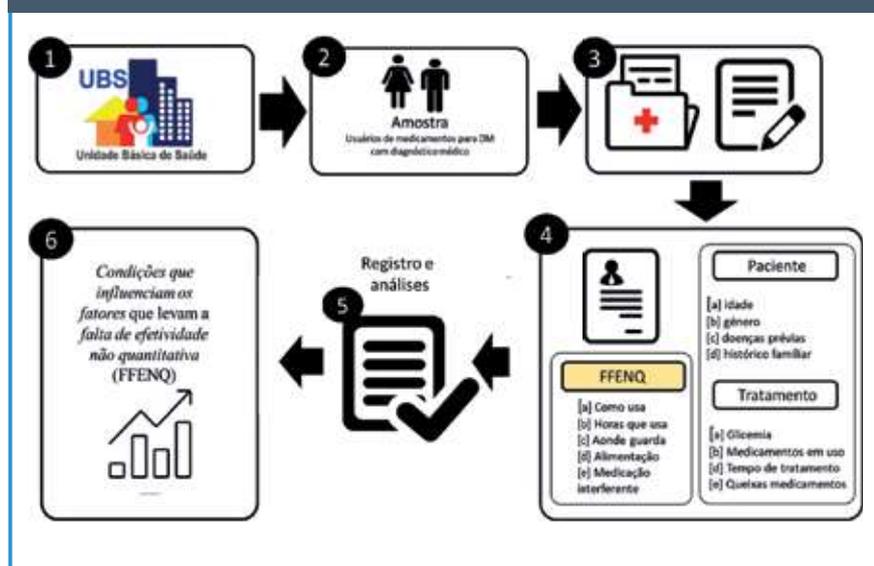
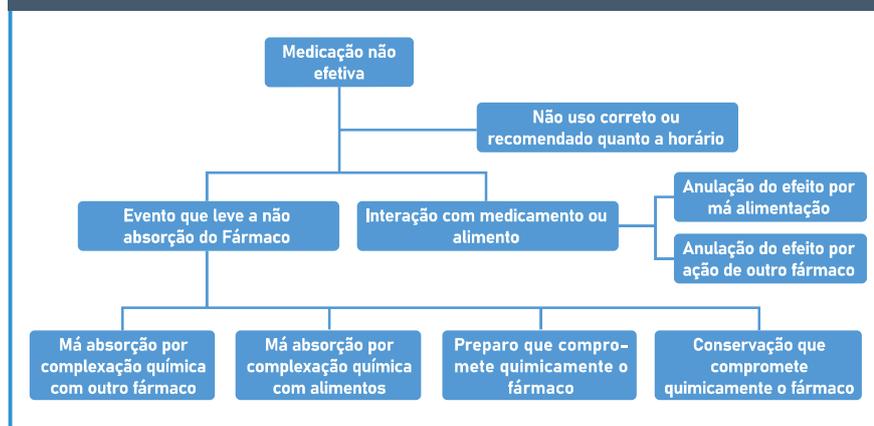


Figura 2: Fluxograma da avaliação dos FFENQs. Desenvolvido pelos autores pautados na literatura científica contidas na referência desta pesquisa. Considerando nesta pesquisa apenas como “suspeitas” para o desfecho não esperado.



Fonte: Os autores

O tempo de diagnóstico variou de 1 ano até 30 anos. O valor médio de glicemia em jejum do último exame de cada paciente foi de 164,4 mg/dL, e valor médio de HbA1c de 8,1%. Os esquemas medicamentosos para diabetes estão listados na Tabela 1.

Quanto à presença de outras doenças, 198 pacientes apresentavam algum outro tipo de doença crônica. A média total de medicamentos utilizados era de 3 por paciente, variando de 2 medicamentos e chegando até 9 tipos de medicações no total para diversas condições clínicas. Todos os 222 presentes na amostra tinham histórico familiar de doenças crônicas. A frequência às consultas médicas e idas a Farmácia da UBSF eram

regulares, e nos prontuários e registros das farmácia havia registro de adesão ao uso das medicações. A análise da presença dos FFENQs resultou num total de 688 registros de possíveis situações que seriam a causa da não efetividade, dando uma média de 3,09 por pacientes.

Presença dos FFENQs nos diabéticos usuários de medicamentos no estudo

A distribuição dos FFENQs no geral está descrita na Figura 4. Dentre os fatores que poderiam contribuir para a falta de efetividade, o mais frequente foi relativo à alimentação inadequada para o tratamento da DMII, presente em 42,4% dos pacientes analisados.

Percentual dos FFENQs encontrados na amostra

Do total, somente um paciente alegou fazer algum tipo de acompanhamento nutricional. Os demais participantes obtinham informações sobre alimentação adequada com o médico ou outra fonte não específica; mas alegavam não seguir as mesmas. Alguns participantes relataram que a situação financeira impactava na adoção de uma alimentação mais adequada.

É importante ressaltar que a relação entre uma alimentação saudável e o controle glicêmico é bem estabelecida na prática clínica¹³. Estudos demonstram que a redução da HbA1c resultante da mudança de hábitos alimentares pode se equiparar ou até superar a redução dos valores resultantes da terapia medicamentosa atual para DMII após 3 a 6 meses de acompanhamento^{4,14}. Mas também a questão da adoção de hábitos alimentares esbarra na questão da dificuldade de acesso aos hábitos considerados saudáveis, como o financeiro, o cultural e familiar⁴. A rotina alimentar de uma família nem sempre é adaptada a um membro que apresenta alguma doença crônica, evidenciando que tal questão não é só de orientação ao paciente, mas em muitos casos familiar¹⁴.

O segundo fator mais presente foi; “uso incorreto ou não recomendado quanto ao horário e posologia”, que apareceu em 30,3% dos pacientes estudados. Estes FFENQs se relacionam ao não cumprimento das recomendações médicas quanto ao horário, intervalos e modo de uso. Situação essa, em que os pacientes aderiram aos medicamentos, contudo não a sua forma correta de uso¹⁵.

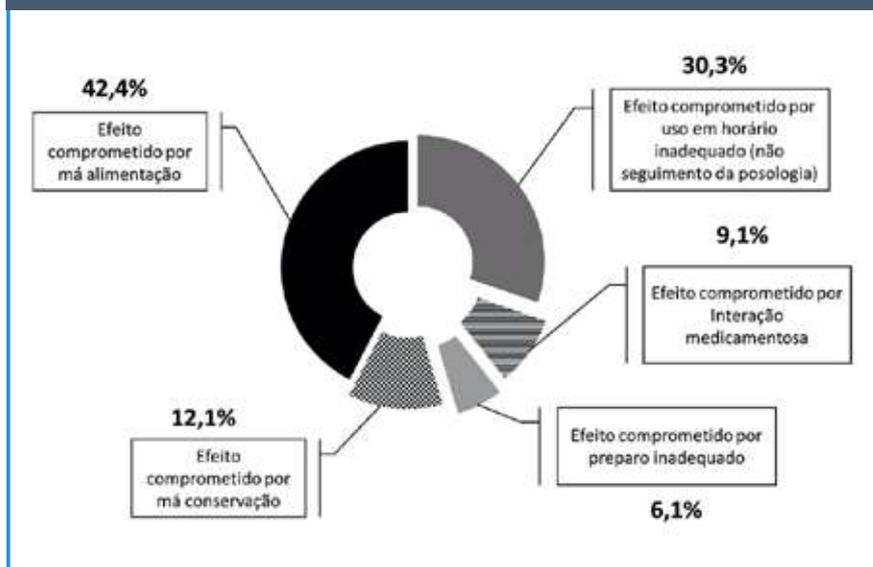
A origem do descumprimento das recomendações decorre da interpretação pessoal sobre o uso, sem nenhum respaldo científico. O não cumprimento da prescrição médica é um fator de considerável relevância para manifestação de não efetividades. Em estudo que avaliou a utilização de medicamentos prescritos, cerca de 63% dos pacientes não fizeram seu uso adequadamente¹⁵. A OMS estima que cerca de 50% dos usuários de medicamentos não cumprem o tratamento conforme orientação do profissional de saúde, expondo-se aos riscos de uma doença crônica não controlada¹⁶.

Tabela 1: Pacientes e esquemas terapêuticos medicamentosos usados na DM II.

ESQUEMA MEDICAMENTOSO DM II	NÚMERO DE PACIENTES	PERCENTUAL %
Glibenclamida	16	7,2
Glicazida	26	11,7
Metformina	12	5,4
Glibenclamida + Metformina	72	32,4
Glicazida + Metformina	96	43,2
Total	222	100

Fonte: Prontuário de atendimento SMS Joinville

FIGURA 3: Ocorrências mais presentes de FFENQs: tem-se o uso incorreto e não recomendado da medicação e a anulação do efeito por adoção de alimentação não recomendada para DMII. Complexação com alimento e modo equivocado de preparo apareceram menos.



Dentre as demais situações suspeitas de falta de efetividade, houve as condições ligadas à “conservação inadequada” (12,1%); potenciais interações medicamentosas (9,1%) e “modo equivocado de preparo” (6,1%), conforme já demonstrado na figura 3. A conservação inadequada corresponde àquela feita em locais que geralmente sofrem variações de umidade e temperatura, como a cozinha e banheiro. É sabido que o armazenamento incorreto do medicamento pode levar a perda da eficácia e comprometer sua farmacoterapia, por alterações moleculares que afetam o grupo farmacofórico da molécula, bem como sua estrutura atômica²¹. Já o modo equivocado se referia a trituração de comprimidos, solubilização entre outras maneiras não recomendadas de uso, no qual a perda da integridade da forma farmacêutica implica e influencia na biodisponibilidade do fármaco, envolvendo também alterações químico-farmacêuticas que alteram sua efetividade esperada; com risco de formação de pontes de dissulfeto entre moléculas que contenham enxofre, como é o caso das sulfoniluréias²¹.

As interações mais relevantes foram as que incluíam de betabloqueadores. Cerca de 47% dos pacientes tinham hipertensão

arterial sistêmica (HAS) e usavam essa classe de medicamentos (propranolol ou atenolol). Estes medicamentos têm potencial para exacerbar os valores glicêmicos e alterar o tratamento da DMII⁷. A associação Americana de Endocrinologia recomenda evitar o uso dessa classe de medicamentos nas opções iniciais de tratamento da HAS em pacientes diabéticos e quando o uso for realmente necessário, optar por betabloqueadores mais novos, como o Carvedilol⁷, disponível na Unidade Básica de Saúde, mas pouco prescrito na amostra (7% dos que usavam betabloqueadores).

Condições que influenciavam os FFENQs: Idade do paciente, tempo de tratamento e número de medicações.

Uma vez identificados os FFENQs, foi analisado se a idade do paciente ou tempo de tratamento tinham algum tipo de influência sobre a ocorrência de tal fenômeno. Foi avaliado então o número de FFENQs e a média por faixa etária e por tempo de tratamento (Figura 4)

Frequência relativa de FFENQs por condições de influência

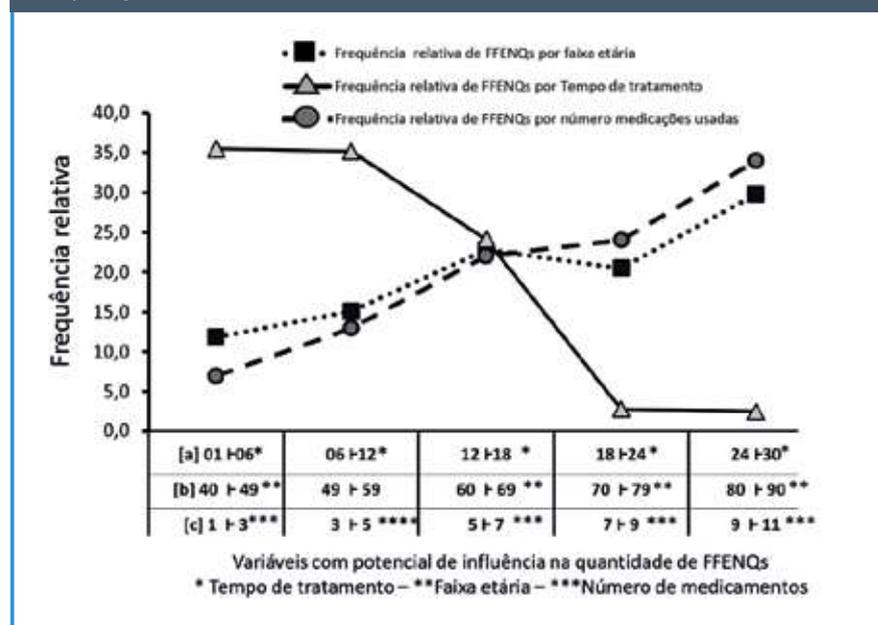
Nota-se que a idade e o número de me-

dicamentos implicam em aumento da frequência de FFENQs quando analisados isoladamente. No que diz respeito à idade, sabe-se que ela é um fator preditivo para se ter dificuldade no manuseio de medicamentos devido às alterações motoras, perdas cognitivas, complicações visuais entre outras^{18,19}. A presença do cuidador poderia até mesmo reverter esse resultado, terapêutico²³. A ausência de um cuidador (formal ou informal) apareceu no intervalo de concentração de glicose acima de 200mg/dl. De acordo com os relatos dos pacientes, alguns tinham dificuldade em compreender o uso e necessitavam de ajuda para identificar e planejar a rotina de administração dos medicamentos.

A polimedicação, por sua vez, também implica em maiores riscos de uso inadequado pelas multiplicidades de informação, requerendo orientações especiais para o uso correto²⁴.

Com relação ao tempo, os FFENQs se tornam menos frequentes em pacientes com um maior tempo de diagnóstico. Pacientes recém diagnosticados requerem maior atenção no que diz respeito ao autocuidado e informações sobre saúde. Uma revisão sistemática ressaltou que educação em saúde é essencial para o autocuidado; e que as práticas de educação em saúde dirigidas aos pacientes com DM recém diagnosticados são essenciais, pois melhoram o aprendizado da doença e diminuem as dificuldades do dia a dia⁺.

Figura 4: Condições que implicam em maior número de FFENQs. Estabelecimento de 5 classes de estudo, com posterior cálculo da frequência relativa para comparação.



CONCLUSÕES

Pelo que foi encontrado nesses estudos, os fatores que levam à falta de efetividade não quantitativa (FFENQ) estão presentes no universo dos pacientes com DMII descompensada, podendo ser o motivo de tal condição. Estudos mais aprofundados são necessários para confirmar essa relação aqui demonstrada. As condições, idade e número de medicamentos utilizados indicam ser um preditivo para que esse equívoco no uso da medicação aconteça, merecendo atenção por parte dos profissionais de saúde.

Por outro lado, o tempo de tratamento demonstra ser uma condição que contribui para a queda dos FFENQs, apontando que pacientes recém diagnosticados merecem atenção especial para o início dos tratamen-

artigo

Pinto, L.H.; Santos, M.B.P.; Simões, T.L.; Bitencourt, M.F.; Martins, H.H.; Karstens, L.F.;

Falta de efetividade não quantitativa de medicamentos para diabetes: aspectos da farmacologia clínica e química-farmacêutica

tos quanto à medicação a ser empregada.

Em termos de contribuição para a área médica em geral, o cuidado com a idade do

paciente (que inclui avaliar a necessidade de se ter alguém que o auxilie) e a polifarmácia devem ser incluídas como importantes parâ-

metros para o sucesso da terapia medicamentosa. E novos estudos precisam ser realizados para melhor compreensão deste fenômeno. ■

REFERÊNCIAS

1. Mateus Santos Paula Iglésias Ferreira Patrícia Lopes Ribeiro H. Introdução Ao Seguimento Farmacoterapêutico. <http://www.saude.sp.gov.br/resources/ipgg/assistencia-farmacologica/gi-cuf-introducaoaooseguimentofarmacoterapeutico.pdf>.
2. Pereira TTSO, Barros MN dos S, Augusto MCN de A. Mental: Revista de Saúde Mental e Subjetividade Da UNIPAC. Vol 9. Universidade Presidente Antonio Carlos; 2004. http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-44272011000200002.
3. Standards of Medical Care in Diabetes--2013. *Diabetes Care*. 2013;36(Supplement_1):S11-S66. doi:10.2337/dc13-S011
4. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. In: Editora Clannad, ed. São Paulo; 2017:12-381. www.editoraclannad.com.br.
5. Nickerson HD, Dutta S. Diabetic complications: current challenges and opportunities. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5(4):375-379. doi:10.1007/s12265-012-9388-1
6. Laurence, L. Bruton, D. Knollman B. As Bases Farmacológicas Da Terapêutica de Goodman & Gilman. 13th ed. New York: McGraw-Hill Global Education; 2019.
7. McGill JB. Reexamining Misconceptions About -Blockers in Patients With Diabetes. *Clin Diabetes*. 2009;27(1):36-46. doi:10.2337/diaclin.27.1.36
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(1):1-202. http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2018/12/17/42_Supplement_1.DC1/DC_42_S1_2019_UPDATED.pdf.
9. American Diabetes Association AD. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S90-S102. doi:10.2337/dc19-S009
10. Colberg L, Schmidt-Petersen L, Hansen MK, Larsen BS, Otnes S. Incorrect storage of medicines and potential for cost savings. *Eur J Hosp Pharm*. 2017;24(3):167-169. doi:10.1136/ejpharm-2015-000744
11. Miot HA. Tamanho Da Amostra Em Estudos Clínicos e Experimentais. <http://www.scielo.br/pdf/jvb/v10n4/v10n4a01>.
12. Sabater Hernández D, Milena M, Castro S, José M, Dáder F, Edição T. METODO DÁDER MANUAL DE SEGMENTO FARMACOTERAPÊUTICO. 1st ed. (Edições Universitárias Lusófonas, ed.). Lisboa; 2009. http://pharmcare.pt/wp-content/uploads/file/Guia_dader.pdf.
13. Johnson EL, Feldman H, Butts A, et al. Standards of medical care in diabetes—2019 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2019;37(1):11-34. doi:10.2337/cd18-0105
14. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019;42(5):731-754. doi:10.2337/dci19-0014
15. Ramondi F. Não adesão ao tratamento medicamentoso contínuo: prevalência e determinantes em adultos de 40 anos e mais. *Cad Saúde Pública*. 2014;30(1):126-136. doi:10.1590/0102-311X00092613
16. World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Switzerland; 2003. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf>.
17. Shamshirgaran SM, Mamaghanian A, Aliasgarzadeh A, Aminisani N, Iranparvar-Alamdari M, Ataie J. Age differences in diabetes-related complications and glycemic control. *BMC Endocr Disord*. 2017;17(1):25. doi:10.1186/s12902-017-0175-5
18. Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento de Pacientes Idosos Com Diabetes. São Paulo; 205AD. <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-2/020-Diretrizes-SBD-Tratamento-Idosos-pg198.pdf>.
19. American Diabetes Association AD. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S139-S147. doi:10.2337/dc19-S012
20. Huang M-C, Hsu C-C, Wang H-S, Shin S-J. Prospective Randomized Controlled Trial to Evaluate Effectiveness of Registered Dietitian-Led Diabetes Management on Glycemic and Diet Control in a Primary Care Setting in Taiwan. *Diabetes Care*. 2010;33(2):233-239. doi:10.2337/dc09-1092
21. Abdul Aziz Ansari F, Farheena Abdul Aziz Ansari C. Study of various storage conditions on the pharmaceutical products and its implementation at retail store. *Journal*. 2017;6(9):475-478. www.thepharmajournal.com.
22. Organização Pan-Americana da Saúde. ENVELHECIMENTO ATIVO: UMA POLÍTICA. Brasília; 2005. www.opas.org.br.
23. Foppa A, Bevilacqua G, Pinto L. Atenção farmacêutica no contexto da estratégia de saúde da família. *Brazilian J Pharm Sci*. 2008;44(4):728-736. <http://www.revistas.usp.br/rbcf/article/view/44347/47968>.
24. McGill M, Blonde L, Chan JCN, Khunti K, Lavalley FJ, Bailey CJ. The interdisciplinary team in type 2 diabetes management: Challenges and best practice solutions from real-world scenarios. *J Clin Transl Endocrinol*. 2017;7:21-27. doi:10.1016/j.jcte.2016.12.001
25. Iquize R, Theodoro F, Carvalho C. Práticas educativas no paciente diabético e perspectiva do profissional de saúde: uma revisão sistemática. *J Bras Nefrol*. 2017;39(2):196-204. doi:10.5935/0101-2800.20170034
26. Wubben DP, Vivian EM. Effects of Pharmacist Outpatient Interventions on Adults with Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Pharmacotherapy*. 2008;28(4):421-436. doi:10.1592/phco.28.4.42