



FACULDADE IRECÊ
FACULDADE IRECÊ
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

JAQUELINE DE SOUZA ANJOS
VICTÓRIA MEDEIROS CAMPOS PAIVA

**O FARMACÊUTICO DIANTE DA PREVENÇÃO DE QUADROS DEMENCIAIS
RELACIONADOS AO USO INCORRETO DE METFORMINA POR PACIENTES
COM DIABETES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

JAQUELINE DE SOUZA ANJOS
VICTÓRIA MEDEIROS CAMPOS PAIVA

**O FARMACÊUTICO DIANTE DA PREVENÇÃO DE QUADROS DEMENCIAIS
RELACIONADOS AO USO INCORRETO DE METFORMINA POR PACIENTES
COM DIABETES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Monografia apresentada à banca examinadora do curso de Farmácia da Faculdade Irecê como requisito final para conclusão de curso, sob a orientação da Ma. Morganna Thinesca Almeida Silva.

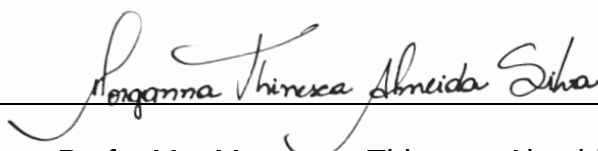
IRECÊ-BA
2022

JAQUELINE DE SOUZA ANJOS
VICTÓRIA MEDEIROS CAMPOS PAIVA

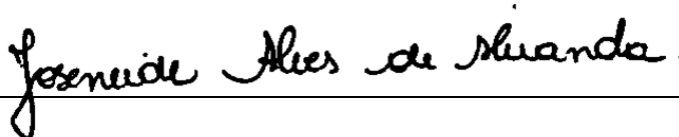
**O FARMACÊUTICO DIANTE DA PREVENÇÃO DE QUADROS DEMENCIAIS
RELACIONADOS AO USO INCORRETO DE METFORMINA POR PACIENTES
COM DIABETES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Monografia apresentada à banca
examinadora do curso de Farmácia da
Faculdade Irecê como requisito final para
conclusão de curso.

BANCA EXAMINADORA



Profa. Ma. Morganna Thinesca Almeida Silva
Faculdade Irecê



Profa. Ma. Joseneide Alves de Miranda
Faculdade Irecê



Profa. Esp. Valderez Aparecida Batista de Oliveira
Faculdade Irecê

IRECÊ-BA
2022

RESUMO

O diabetes *mellitus* vem sendo associado a diversas outras patologias, a exemplo de demência, devido suas complicações e apesar de ainda não se ter um mecanismo totalmente esclarecido sobre essa relação, estudos recentes têm mostrado uma susceptibilidade maior de desenvolvimento de problemas cognitivos entre pacientes diabéticos. Visto à infinidade de estudos que relacionam duas patologias relevantes quanto ao impacto de caráter econômico e no âmbito dos sistemas de saúde, a presente revisão se mostra necessária. Diante da hipótese de utilização correta de metformina como forma de prevenção ou retardo de demência em pacientes diabéticos, estudos mais centrados nessa perspectiva permitem a busca de novas possibilidades terapêuticas para ambas as patologias. Essa revisão sistemática tem por objetivo descrever de que forma o farmacêutico pode contribuir para a prevenção de quadros demenciais associados ao uso incorreto de metformina por pacientes com diabetes. A partir do problema da pesquisa, foram selecionados, analisados, sintetizados e discutidos, estudos clínicos de caráter observacional, disponíveis na literatura e que apresentam resultados que condizem com os objetivos da revisão. Foram selecionados 14 estudos que serviram como base para a pesquisa. Foi possível observar que a relação entre Diabetes *mellitus* e demência é um tema já bastante conhecido pela comunidade científica, porém pouco disseminado entre os portadores dessas patologias e entre a sociedade como um todo. Ademais, estudos recentes trazem a metformina como uma possibilidade na prevenção ou retardo de demência. Conclui-se que, dentre os determinantes das complicações do DM, está a não adesão ao tratamento medicamentoso, evidenciando a necessidade do acompanhamento farmacoterapêutico ao paciente. A respeito da metformina como medida de controle de demência, estudos mais aprofundados sobre o tema são necessários.

Palavras-chave: diabetes *mellitus*; demência; metformina.

ABSTRACT

Diabetes *mellitus* has been associated with several other pathologies, such as dementia, due to its complications and although there is still no fully clarified mechanism about this relationship, recent studies have shown a greater susceptibility to the development of cognitive problems among diabetic patients. Considering the infinity of studies that relate two relevant pathologies regarding the impact of an economic nature and within the scope of health systems, the present review is necessary. Faced with the hypothesis of the correct use of metformin as a form of prevention or delay of dementia in diabetic patients, studies more focused on this perspective allow the search for new therapeutic possibilities for both pathologies. This systematic review aims to describe how the pharmacist can contribute to the prevention of dementia associated with the incorrect use of metformin by patients with diabetes. Based on the research problem, observational clinical studies were selected, analyzed, synthesized and discussed, available in the literature and which present results that are consistent with the objectives of the review. Fourteen studies were selected that served as a basis for the research. It was possible to observe that the relationship between Diabetes *mellitus* and dementia is a topic already well known by the scientific community, but little disseminated among patients with these pathologies and among society as a whole. Furthermore, recent studies bring metformin as a possibility in the prevention or delay of dementia. It is concluded that,

among the determinants of DM complications, is non-adherence to drug treatment, highlighting the need for pharmacotherapeutic follow-up to the patient. Regarding metformin as a control measure for dementia, further studies on the topic are needed.

Keywords: diabetes mellitus; dementia; metformin.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	3
2.1 Objetivo geral.....	3
2.2 Objetivos específicos	3
3 REFERENCIAL TEÓRICO	4
3.1 Relação entre Diabetes <i>mellitus</i> e demência.....	4
3.2 Os riscos do uso incorreto de medicamentos antidiabéticos e as atribuições do farmacêutico	7
4 METODOLOGIA	12
4.1 Tipo e Local da pesquisa	12
4.2 Etapas da revisão	12
4.3 Formulação da pergunta	12
4.4 Localização e seleção de estudos	12
4.5 Coleta de dados e síntese de resultados	13
4.6 Avaliação da qualidade metodológica.....	13
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	14
5.1 Resultados gerais	14
5.2 Síntese dos resultados	16
5.3 Discussão.....	1
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	3
REFERÊNCIAS.....	4

1 INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) tem sido constantemente associado a uma infinidade de outras patologias, em detrimento de suas complicações (KUMAR, 2010), como ocorre com alguns distúrbios cognitivos, que apesar de estarem atrelados ao avanço da idade, também se justificam por ocasião do mal controle glicêmico (BRASIL, 2020). Devido às funções exercidas pela insulina endógena, já bastante conhecida em relação ao DM, no SNC, esta parece ser uma importante fonte de estudos que possibilitem terapêuticas mais eficazes para ambas as patologias (KELLAR; CRAFT, 2020).

Apesar de ainda não se ter um mecanismo totalmente esclarecido sobre a relação entre diabetes e quadros demenciais, estudos recentes têm mostrado uma susceptibilidade maior de desenvolvimento de problemas cognitivos entre pacientes diabéticos, quando comparados a indivíduos saudáveis (PUGAZHENTHI; QIN; REDDY, 2017). Assim, a terapia farmacológica do diabetes representa uma possibilidade de prevenção de quadros neurodegenerativos, a exemplo da doença de Alzheimer (ARNOLD *et al.*, 2018).

Os medicamentos antidiabéticos, prescritos para obtenção do controle glicêmico, em geral, trazem bons resultados, melhorando o quadro clínico do paciente (WILCOX *et al.*, 2020). As biguanidas, representadas atualmente pela metformina, e as sulfonilureias, a exemplo da glibenclamida, são antidiabéticos orais, sendo, respectivamente, primeira e segunda escolha no tratamento do diabetes tipo 2 (NISHIMURA *et al.*, 2019). Quanto ao DM tipo 1, a insulinoterapia é a mais indicada, por meio de esquemas terapêuticos adaptados às necessidades individuais de cada paciente (BRASIL, 2020).

Em contrapartida, a falta de adesão ao tratamento farmacológico, muito comum entre os brasileiros, tem sido apontada como uma das causas que levam o paciente diabético a desenvolver algum tipo de demência, além de ser responsável pelo alto índice de hospitalizações e mortalidade (BITTNER *et al.*, 2017). São necessárias algumas estratégias, inclusive no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e por parte de uma equipe multidisciplinar, destinadas ao acompanhamento ao paciente diabético, com vista na obtenção de uma terapêutica mais assertiva do diabetes (NOGUEIRA *et al.*, 2020).

Dentre os profissionais que se fazem necessários no manejo do diabetes, o farmacêutico exerce papel fundamental, especialmente no processo de educação em saúde (SIAW *et al.*, 2017). A atenção farmacêutica, pautada no monitoramento da adesão pelo paciente e na avaliação da eficácia e possíveis efeitos adversos da farmacoterapia prescrita, contribui diretamente e de forma bastante promissora no tratamento do DM, junto aos demais profissionais da saúde (LUM *et al.*, 2019).

Intervenções farmacêuticas, por meio do acompanhamento ao paciente, têm sido bastante promissoras no prognóstico do diabetes, como sugerem alguns estudos (AQUINO *et al.*, 2019). No entanto, outras estratégias, além do medicamento, devem ser pensadas para contribuir com a qualidade de vida do paciente diabético, a exemplo da adoção de um estilo de vida mais saudável, incluindo a prática de exercícios físicos aliada a uma dieta previamente estabelecida por profissional habilitado (ROWLEY *et al.*, 2017).

Visto à infinidade de estudos que relacionam duas patologias relevantes quanto ao impacto de caráter econômico e no âmbito dos sistemas de saúde, a presente revisão se mostra necessária. Diante da hipótese de utilização correta de metformina como forma de prevenção ou retardo de demência em pacientes diabéticos, estudos mais centrados nessa perspectiva permitem a busca de novas possibilidades terapêuticas para ambas as patologias.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever de que forma o farmacêutico pode contribuir para a prevenção de quadros demenciais associados ao uso incorreto de metformina por pacientes com Diabetes.

2.2 Objetivos específicos

- Explicar a relação entre o grau de adesão ao tratamento medicamentoso da Diabetes *mellitus* tipo II e a probabilidade de desenvolvimento de quadros demenciais;
- Comparar os desfechos de pesquisas que buscam correlacionar o uso irracional de metformina e quadros demenciais;
- Apresentar dados qualitativos e quantitativos referentes a adesão ao uso de metformina no tratamento do Diabetes *mellitus*.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Relação entre Diabetes *mellitus* e demência

O diabetes *mellitus* (DM) corresponde a um conjunto de distúrbios metabólicos que culminam na elevação dos níveis de glicose no sangue, gerando um quadro de hiperglicemia sustentada (KUMAR, 2010). A classificação do DM se dá com base na sua etiologia, como mostrado no quadro 1, sendo os mecanismos referentes à deficiência na produção e/ou comprometimento da atividade da insulina os mais comumente diagnosticados como diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2, respectivamente (SCHMIDT, 2014).

Quadro 1: Classificação etiológica do diabetes *mellitus*:

	Tipos de Diabetes
1	DM: tipo 1: - Tipo 1A: deficiência de insulina por destruição autoimune das células β comprovada por exames laboratoriais. - Tipo 1B: deficiência de insulina de natureza idiopática.
2	DM tipo 2: perda progressiva de secreção insulínica combinada com resistência à insulina.
3	DM gestacional: hiperglicemia de graus variados diagnosticada durante a gestação, na ausência de critérios de DM prévio.
4	Outros tipos de DM:
	- Monogênicos (MODY) - Diabetes neonatal - Secundário a endocrinopatias - Secundário a doença do pâncreas exócrino - Secundário a infecções - Secundário a medicamentos

Fonte: Adaptada (BRASIL, 2020; BRASIL, 2022).

Por se tratar de uma doença incidente, prevalente, e com índice elevado de mortalidade, inclusive entre a população mais jovem, o diabetes *mellitus* configura um importante problema de saúde pública mundial, visto à infinidade de complicações advindas da patologia (TUMMINIA *et al.*, 2018). A citar, o risco aumentado de desenvolvimento de doenças coronarianas e cerebrovasculares,

retinopatia, nefropatia, doença arterial periférica e amputações, normalmente dos membros inferiores (COLE; FLOREZ, 2020).

Nesta perspectiva, estudiosos das mais diversas áreas da saúde têm sugerido o diabetes *mellitus* mal controlado como um fator de risco para o desenvolvimento de uma infinidade de outras patologias, dentre as quais algumas manifestações neuropatológicas que resultam em declínio cognitivo (UMEGAKI, 2019). Mesmo não sendo possível ainda ter parâmetros mais claros sobre essa relação, os mecanismos que levam à neurodegeneração, independente da etiologia, apresentam-se mais acentuados no DM (HANYU, 2019).

Kellar e Craft (2020) reforçam essa ideia, ao afirmarem que pacientes diabéticos estão mais susceptíveis a sofrer algum tipo de comprometimento cognitivo, devido ao fato de que a insulina endógena, cuja deficiência corresponde a uma das causas que levam ao diabetes *mellitus*, parece exercer forte influência sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). A insulina possui receptores em áreas essenciais dos tecidos nervosos, e assim, sugere-se que esteja envolvida em processos importantes de manutenção das funções cognitivas, mesmo na ausência do DM (ARNOLD *et al.*, 2018).

Chavolla, *et al.* (2019) defendem que os principais mecanismos envolvidos no diabetes enquanto fator de risco para quadros demenciais, obtidos por intermédio de uma revisão de evidências de pesquisas clínicas, translacionais e epidemiológicas, incluem, além da resistência à insulina ou sua sinalização comprometida, como foi proposto anteriormente, estado pró-inflamatório, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e lesão vascular, devido ao acúmulo de β -amiloide, proteína tau e GSK3 β .

Os distúrbios neurológicos e o seu prognóstico, independentemente da origem, variam de um indivíduo para outro, podendo classificar-se em estágios de maior ou menor grau de comprometimento cognitivo, sendo a demência definida como a fase mais agressiva, dentro de um conjunto de neuropatologias, a exemplo da doença de Alzheimer (FERNANDO *et al.*, 2017). Acidente vascular cerebral, atrofia focal, infartos, tumores, idade avançada e outros fatores de risco são determinantes para o declínio cognitivo (ARVANITAKIS; SHAH; BENNETT, 2019).

Logo, a demência corresponde a um conjunto de síndromes que ocasionam em um distúrbio neurológico, de caráter degenerativo ou não degenerativo do sistema nervoso central, ocasionando no comprometimento leve, moderado ou grave

das funções cognitivas (LJUBENKOV; GESCHWIND, 2016). Já a doença de Alzheimer (DA) é uma das principais manifestações de deficiência cognitiva e, por seu caráter neurodegenerativo crônico, tem se tornado uma preocupação mundial (BRASIL, 2017).

Os sintomas da DA surgem de forma gradativa e tornam-se mais graves com o passar dos anos quando o paciente, além da perda de memória a curto e/ou a longo prazo, começam a manifestar dificuldades nas atividades comuns do dia-a-dia, autocuidado, comunicação, orientação espacial e visual, reflexos, humor, entre outros, levando-o a apresentar, por vezes, um comportamento agressivo (OH; RABINS, 2019).

Assim, a evolução clínica dos distúrbios neurológicos depende das condições de cada indivíduo, em especial do diagnóstico precoce, ponto crucial para o controle da progressão do declínio cognitivo (MANTZAVINOS; ALEXIOU, 2017). Cada caso deve ser analisado, individualmente, com vista no estabelecimento da terapia mais adequada, podendo haver a necessidade de inclusão de estratégias de monitorização do estado mental, para a obtenção do delineamento assertivo do prognóstico do paciente (GALE; ACAR, 2018).

Embora estejam rotineiramente associados ao aumento da idade, os quadros demenciais se justificam também em decorrência de complicações do DM, inclusive entre a população mais jovem (PAL *et al.*, 2018), havendo assim, um maior interesse da comunidade acadêmica na busca por potenciais alvos farmacológicos e mecanismos que levem ao tratamento da demência (PUGAZHENTHI; QIN; REDDY, 2017). Nesse sentido, a terapia farmacológica do diabetes, representando uma possibilidade de prevenção de quadros neurodegenerativos, como a doença de Alzheimer, tem ganhado destaque entre os estudiosos da área da saúde (ANDERSEN *et al.*, 2019).

Biessels e Despa (2018) trazem os resultados de um estudo observacional realizado em modelos experimentais, pelo qual a resistência à insulina demonstrou possuir papel fundamental no comprometimento da depuração de A β , ao mesmo tempo em que a estimulação dos receptores de insulina presentes no hipocampo resultou em melhora significativa nos reflexos apresentados por roedores saudáveis. Contudo, quando aplicado o método em roedores diabéticos, os resultados não foram igualmente satisfatórios.

Xue, *et al.* (2019), por sua vez, através de uma revisão sistemática e metanálise de 144 estudos prospectivos que trazem a relação entre diabetes *mellitus* e o risco aumentado de desenvolvimento de quadros demenciais, sugerem que medidas de controle glicêmico, a exemplo da terapia farmacológica do DM, quando adotadas precocemente, podem apresentar resultados promissores de maneira profilática quanto à progressão dos distúrbios cognitivos.

3.2 Os riscos do uso incorreto de medicamentos antidiabéticos e as atribuições do farmacêutico

Atualmente, há disponível no mercado uma diversidade de fármacos para o tratamento do diabetes *mellitus*, os quais divergem em relação às suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOWLLMANN, 2018). Assim, a escolha do medicamento mais adequado a ser empregado na terapêutica do paciente se dá a partir da necessidade de cada indivíduo, levando em consideração a etiologia da doença, a gravidade, além das condições físicas e socioeconômicas do mesmo (WILCOX *et al.*, 2020).

Dentre os fármacos mais frequentemente utilizados no controle dos níveis glicêmicos, as sulfonilureias, as biguanidas e a terapia à base de insulina tem se mostrado bastante eficazes no manejo do diabetes, tornando-se alvo de estudos mais aprofundados em relação ao controle das complicações advindas da doença, inclusive no que se refere àqueles voltados à prevenção de distúrbios cognitivos, nos mais diversos graus de comprometimento (NISHIMURA *et al.*, 2019).

Como exemplo de antidiabéticos orais utilizados no tratamento do DM2, as biguanidas, representadas atualmente pela metformina e cujo mecanismo de ação se baseia na inibição da gliconeogênese, correspondem à classe farmacológica de primeira escolha, por serem eficazes, seguras e financeiramente acessíveis (RENA; HARDIE; PEARSON, 2017). Ademais, as sulfonilureias, a exemplo da glibenclamida, reduzem o índice de glicose no sangue por meio da secreção de insulina, como resultado do bloqueio dos canais para potássio ativados por ATP e, consequentemente, da abertura dos canais para cálcio das células β pancreáticas (ZHOU *et al.*, 2019).

Por outro lado, a insulinoterapia, utilizada na terapêutica do DM1 e, apenas em casos mais graves de DM2, quando não se obtém o controle glicêmico pela

utilização dos antidiabéticos orais, tem como objetivo mimetizar os efeitos da insulina endógena, atuando na reposição deste hormônio, por meio da aplicação de esquemas terapêuticos criteriosamente definidos e adaptados para a faixa etária e necessidades individuais de cada paciente (BRASIL, 2020).

Todavia, existem inúmeros fatores que levam o paciente diabético a evoluir para quadros mais graves da doença, incluindo as complicações já citadas anteriormente. Genética, estilo de vida e a não adesão ao tratamento farmacológico, em decorrência de aspectos sociais, econômicos e religiosos, tipo de farmacoterapia estabelecida, entre outros determinantes, levam o paciente a não realizar o tratamento corretamente ou até abandonar por completo a terapia prescrita (BUKSH et al., 2018).

Portanto, a falta de adesão ao tratamento farmacológico, muito comum entre os brasileiros por exemplo, tem sido apontada como uma das causas que levam o paciente diabético a desenvolver algum tipo de quadro demencial em determinado momento da sua vida, além de ser responsável pelo alto índice de hospitalizações e mortalidade, em decorrência do impacto negativo que causa no controle glicêmico e evolução clínica do diabetes (BITTNER et al., 2017).

O quadro 2 traz uma adaptação dos resultados obtidos por McBrien et al. (2017), em um estudo transversal realizado, cujo objetivo foi identificar quais os principais fatores que interferem no sucesso do controle glicêmico em pacientes diabéticos, reforçando a importância do desenvolvimento de programas e iniciativas para superar as barreiras ao tratamento, com vista na obtenção de melhores resultados.

Quadro 2: Indicadores-chave de barreiras e facilitadores ao cuidado por domínio de pesquisa

DOMÍNIO	SUBDOMÍNIOS	INDICADORES-CHAVE
Estado de saúde	Estado geral de saúde Diabetes Riscos à saúde	• Estado geral de saúde • Sintomas depressivos

Experiência em saúde	Equipe de saúde Acesso ao atendimento Comunicação	• Médico de família regular/local habitual de atendimento • Acesso a cuidados de saúde aliados/especialistas • Acesso a clínica especializada em diabetes • Acesso a programas comunitários
Autogerenciamento	Medicamentos Estilo de vida Ativação do paciente Apoio social	• Confiança em ser capaz de prosseguir com os tratamentos • Ter conhecimento para prevenir futuros problemas • Motivação para fazer um trabalho melhor com o autogerenciamento do diabetes • Capacidade de preencher formulários médicos • Ter suporte social adequado
Barreiras financeiras	Status do seguro Capacidade de pagar	• Seguro para cobrir medicamentos prescritos • Dificuldade em pagar pelos medicamentos • Capacidade de obter tratamentos eficazes ao diabetes, devido ao custo • Capacidade de manter uma alimentação saudável

Fonte: Adaptado (MCBRIEN, 2017)

Diante disso, o Sistema Único de Saúde (SUS) se mostra fundamental, por meio da oferta de tratamentos gratuitos e acompanhamento profissional ao paciente diabético, ao passo que os profissionais da saúde exercem o papel de facilitadores da adesão farmacológica, de modo a buscar estratégias acessíveis e seguras para

oferecer ao paciente, visto a necessidade dessa terapia conjunta e humanizada (NOGUEIRA *et al.*, 2020).

Uma vez estabelecida a complexidade na obtenção do controle dos níveis glicêmicos e em virtude da necessidade de uma educação permanente em saúde, o trabalho multidisciplinar prestado ao paciente faz-se indispensável, incluindo as atribuições clínicas do farmacêutico no acompanhamento ao paciente diabético (SIAW *et al.*, 2017). A atenção farmacêutica, pautada no monitoramento da adesão pelo paciente e na avaliação da eficácia e possíveis efeitos adversos da farmacoterapia prescrita, contribui diretamente e de forma bastante promissora no tratamento do DM, junto aos demais profissionais da saúde (LUM *et al.*, 2019).

Além disso, um aspecto importante a ser analisado e solucionado pelo farmacêutico é a possibilidade de utilização de outros medicamentos pelo paciente, a chamada polifarmácia, que exige um maior cuidado em relação à estratégia de ação a ser adotada para manter a adesão a todos os tratamentos dos quais necessita, avaliando, além da eficácia terapêutica, os efeitos adversos e as possíveis interações medicamentosas que possam comprometer a evolução do seu tratamento (PRESLEY; GROOT; PAVLOVA, 2019).

De maneira complementar ao medicamento, o tratamento não farmacológico também se mostra extremamente necessário para o controle da hiperglicemia, levando o paciente a adotar um estilo de vida mais saudável, o que inclui a prática de exercícios físicos regulares e alimentação balanceada (DIAB *et al.*, 2019), além da necessidade constante de monitoramento da evolução clínica da doença, por meio do qual serão tomadas as decisões referentes à continuidade do tratamento (ROWLEY *et al.*, 2017).

No que se refere ao tratamento farmacológico e não farmacológico, faz-se necessário um acompanhamento multidisciplinar ao paciente diabético, um trabalho que envolve profissionais das mais diversas áreas da saúde, engajados na obtenção do controle glicêmico e, conseqüentemente, na melhora da qualidade de vida do mesmo (AQUINO *et al.*, 2019).

Buckhsh *et al.* (2018) trazem os resultados de um estudo randomizado controlado, com duração de 6 meses, pelo qual foram avaliados os desfechos da intervenção educacional liderada por farmacêutico para obtenção do controle glicêmico dos pacientes acompanhados, tendo sido obtidos resultados satisfatórios tanto em relação à escala primária, a qual avaliou os índices de HbA1c, quanto em

escala secundária, direcionada às medidas de autocuidado e educação em saúde pelos pacientes.

Siaw *et al.* (2017) obtiveram resultados semelhantes ao estudo anterior, por intermédio de um ensaio clínico randomizado, com duração de 6 meses, pelo qual também foram observados resultados positivos quanto à redução da HbA1c dos pacientes acompanhados por profissionais, incluindo o farmacêutico, ao passo que, no grupo controle (sem acompanhamento), os índices glicêmicos mantiveram-se constantes.

Em síntese, as intervenções no âmbito das atribuições farmacêuticas têm sido bastante positivas quanto à adesão ao medicamento e consequente melhoria do quadro clínico do paciente, que se mostra mais interessado em contribuir com a terapêutica pela educação em saúde e demais cuidados recebidos durante o acompanhamento farmacoterapêutico (HAJJ; YOUSEF; BASRI, 2018).

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo e Local da pesquisa

A pesquisa se deu a partir da realização de uma revisão sistemática de literatura, por meio da qual foram analisados qualitativamente os resultados de estudos clínicos de caráter observacional, no contexto do problema da pesquisa e com vista na obtenção dos objetivos propostos. Como fonte de pesquisa, foi utilizado o buscador científico PubMed.

4.2 Etapas da revisão

A pesquisa foi realizada, seguindo uma ordem estabelecida pelas revisoras. A partir do problema da pesquisa, foram selecionados, analisados, sintetizados e discutidos, estudos clínicos de caráter observacional, disponíveis na literatura e que apresentam resultados que condizem com os objetivos da revisão.

4.3 Formulação da pergunta

Esta etapa da pesquisa, representando o ponto inicial do estudo, refere-se à definição do problema a ser tratado, e foi por meio desta que se sucederam as demais etapas. Tendo como base, informações preliminares a respeito do tema, a pesquisa buscou, por intermédio da bibliografia existente, descrever de que forma o farmacêutico pode contribuir para a prevenção de quadros demenciais associados ao uso incorreto de metformina por pacientes com Diabetes.

4.4 Localização e seleção de estudos

Aqui, foi feita uma busca na base de dados científica PubMed, com foco nos estudos clínicos de caráter observacional que tratam da associação entre diabetes *mellitus* e demência, bem como do uso de metformina por pacientes diabéticos e seus efeitos sobre o desenvolvimento de quadros demenciais.

Para tal, duas revisoras (JSA e VMCP) trabalharam, individualmente, a partir de um cronograma de atividades, previamente estabelecido. Quando necessário, para fins decisórios, uma terceira revisora (MTAS) foi solicitada.

Foram utilizados os descritores Diabetes *mellitus*; Dementia e Metformin, interligados entre si por meio do operador booleano AND em um total de três associações de palavras: Diabetes *mellitus* AND Dementia; Dementia AND Metformin e Diabetes *mellitus* AND Dementia AND Metformin, respectivamente.

Na triagem inicial, um total de 61 estudos foram identificados e avaliados a partir do título e resumo, resultando em 19 artigos selecionados. Desses, 2 foram excluídos por serem duplicatas e então, 17 artigos foram submetidos à leitura na íntegra, sendo adotados os critérios de elegibilidade, a partir dos quais, outros 3 artigos foram excluídos, fechando um total de 14 estudos incluídos na pesquisa.

Foram elegíveis para a pesquisa, todos os artigos, independentemente da língua, que apresentaram resultados favoráveis ao problema proposto e que atenderam a um recorte temporal de 5 anos. Foram excluídos estudos duplicados, incompletos ou em fase de desenvolvimento e aqueles que não estão em consonância com o objetivo da pesquisa e que apresentaram resultados contraditórios ou incompreensíveis.

4.5 Coleta de dados e síntese de resultados

Finalmente foram selecionados os estudos a serem utilizados como base científica da pesquisa, sendo um total de 14 artigos, os quais tiveram seus resultados avaliados, sintetizados e discutidos qualitativamente. Foram coletadas as informações principais, referentes a cada estudo, a citar, título, autor e ano, população (país e tamanho da amostra), método e resultados, dados esses que foram sintetizados em um quadro, a fim de facilitar a discussão.

4.6 Avaliação da qualidade metodológica

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Resultados gerais

A seleção dos estudos se deu a partir de uma busca sistemática da literatura, por intermédio da base de dados PubMed e utilizando-se da junção de alguns descritores, a citar, diabetes *mellitus*, dementia e metformin, interligados entre si pelo operador booleano AND.

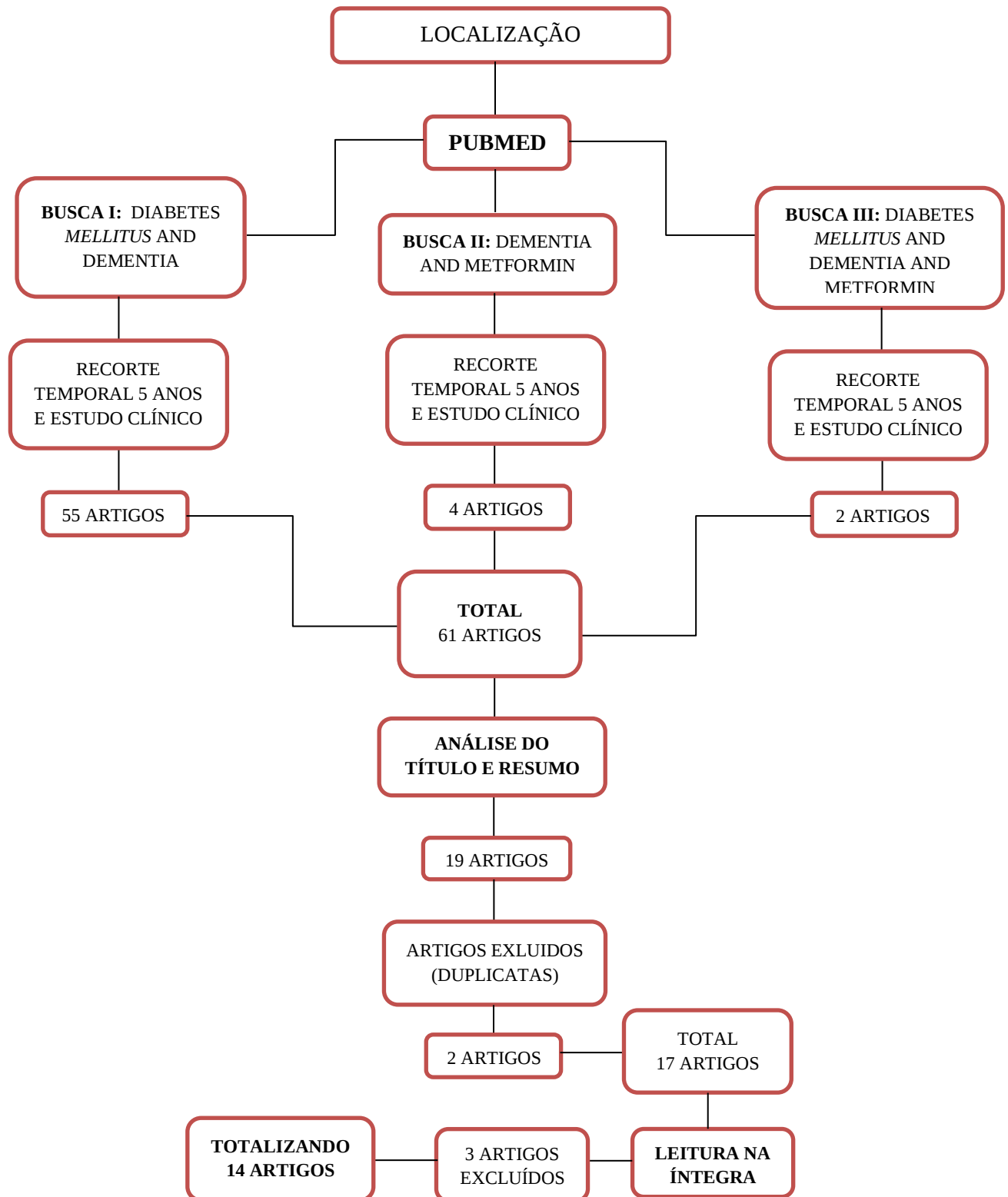
Três associações de palavras foram utilizadas: Diabetes *mellitus* AND Dementia; Dementia AND Metformin e Diabetes *mellitus* AND Dementia AND Metformin, porém o número de artigos aqui apresentados não são dados de forma individual. O resultado da busca refere-se à soma das três associações de descritores.

Como está representado no fluxograma 1, a busca primária na base de dados resultou em um total de 61 artigos publicados que, submetidos a uma triagem por Title/Abstract, foram reduzidos a 19 estudos, dos quais 2 foram descartados por se tratarem de duplicatas.

Dos 17 artigos elegíveis à leitura na íntegra, 14 foram incluídos, de fato na revisão. Assim, além das duplicatas, 3 outros estudos foram excluídos, por não estarem de acordo com os objetivos propostos e perante os critérios de elegibilidade estabelecidos.

Vale ressaltar que o fluxograma foi elaborado a partir de uma pesquisa realizada em meio digital, sujeito a constante atualização. Registramos aqui a data de 19/05/2022 como sendo a de último acesso à plataforma. Não nos responsabilizamos por eventuais divergências na reprodutibilidade dos resultados da busca que venham a surgir a partir de então.

Os artigos foram avaliados com base na metodologia aplicada e desfechos principais, envolvendo *Diabetes mellitus* e demência, bem como o uso de metformina por pacientes diabéticos e seus principais efeitos sobre a cognição. Além disso, foi avaliada a população de estudo (país e tamanho da amostra), como mostrado na figura 1.

Fluxograma 1: Processo de seleção dos estudos incluídos na revisão

5.2 Síntese dos resultados

Uma vez selecionados os artigos a serem utilizados na revisão, estes foram sintetizados, especialmente quanto ao método aplicado, resultados obtidos e demais informações necessárias, como mostrado no quadro 3.

Quadro 3: Síntese dos estudos incluídos na pesquisa

ESTUDO	AUTOR/ANO	POPULAÇÃO	MÉTODO	RESULTADOS
HYPOGLYCEMIA AND DEMENTIA RISK IN OLDER PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A PROPENSITY-SCORE MATCHED ANALYSIS OF A POPULATION-BASED COHORT STUDY	KIM, Y. G. <i>et al.</i> 2020.	48,521 pacientes; Coréia do Sul	O estudo, de caráter observacional retrospectivo, baseou-se na coorte Sênior do Serviço Nacional de Seguro de Saúde da Coréia, que inclui >10% de toda a população sênior da Coréia do Sul. No total, 5.966 pacientes que já tiveram pelo menos um episódio de hipoglicemia foram pareados com aqueles que não tiveram, usando o pareamento por escore de propensão. O risco de demência foi avaliado através de uma análise de sobrevivência de pares pareados.	Pacientes com eventos hipoglicêmicos subjacentes tiveram um risco aumentado de demência por todas as causas, demência de Alzheimer (DA) e demência vascular (DV) em comparação com aqueles que não sofreram um evento hipoglicêmico. De acordo com o número de episódios de hipoglicemia, a razão de risco de demência (HR) foi de 1.170, 1.201 e 1.358 em pacientes com um episódio de hipoglicemia, dois ou três episódios e mais de três episódios, respectivamente. Na análise de subgrupo, a hipoglicemia foi associada a um risco aumentado de demência em ambos os sexos com ou sem complicações micro ou macrovasculares do DM2.

DIABETES CARE AND DEMENTIA AMONG OLDER ADULTS: A NATIONWIDE 3-YEAR LONGITUDINAL STUDY	WARGNY, M. <i>et al.</i> 2018.	87.816 indivíduos; França	O estudo, de caráter observacional longitudinal se deu no período entre os anos de 2010 a 2014, utilizando-se de informações do banco de dados do sistema nacional de saúde francês. A coorte France-Démence foi composta por indivíduos com 65 anos ou mais sofrendo de ADRS incidente, com base em registro de doença de longo prazo, hospitalização por demência ou administração de medicamentos antidemência. Eles foram pareados (1:1) com um par livre de ADRS em idade, sexo, área de residência e plano de seguro. Este estudo incluiu a população de France-Démence com diabetes conhecido há pelo menos 2 anos.	A população estudada incluiu 87.816 indivíduos. A determinação de HbA _{1c} foi menos frequente no grupo ADRS, independentemente do período de estudo e do limiar mínimo anual utilizado. Respectivamente, 82,6% e 88,5% do grupo ADRS e não ADRS tiveram pelo menos 1 teste de HbA _{1c} durante Y ₋₁ [SIR = 0,94, intervalo de confiança de 95% (IC) 0,93-0,95], 73,4% e 89,0% durante Y ₀ (SIR = 0,83, IC 95% 0,82-0,84), e 75,4% e 89,3% durante Y ₁ (SIR = 0,85, IC 95% 0,83–0,86). Indivíduos com ADRS também foram consistentemente mais hospitalizados do que os não-ADRS. A lacuna foi máxima no ano seguinte ao diagnóstico, como observado para internações por qualquer causa relacionada ao diabetes (SIR Y ₋₁ : 2,04, Y ₀ : 3,14, Y ₁ : 1,67), diabetes mellitus com coma (SIR Y ₋₁ : 3,84, Y ₀ : 9,30, Y ₁ : 3,06) e hipoglicemia (SIR Y ₋₁ : 4,20, Y ₀ : 5,25, Y ₁ : 2,27).
ATHEROSCLEROSIS, HYPERTENSION, AND DIABETES IN ALZHEIMER'S DISEASE, VASCULAR DEMENTIA, AND MIXED DEMENTIA: PREVALENCE AND PRESENTATION	JAVANSHIRI, K. <i>et al.</i> 2018.	268 indivíduos; Suécia	Foram analisados relatórios de autópsia no Departamento Clínico de Patologia em Lund de 1992-2017. Todos os casos com um relatório completo de autópsia e um transtorno demencial diagnosticado neuropatologicamente (AD, VaD ou MD) foram selecionados na condição de diagnóstico clínico de demência. Os dados clínicos foram recuperados através de registros médicos e do Registro Nacional de Diabetes da Suécia (NDR). Um total de 268 indivíduos foram incluídos.	Na DA, houve menos CaVD como significativamente menos achados de órgãos/tecidos ($p < 0,05$), significativamente menos hipertensão ($p < 0,001$) e também significativamente menos DM ($p = 0,0014$) do que na VaD, com os resultados do grupo MD situando-se entre esses dois em todos os aspectos estudados.

BRAIN COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS: A CROSS-SECTIONAL STUDY OF AWARENESS AMONG INDIVIDUALS WITH DIABETES AND THE GENERAL POPULATION IN IRELAND	DOLAN, C. <i>et al.</i> 2018.	502 adultos incluídos; Irlanda	Para este estudo observacional, transversal, foram recrutados participantes adultos consecutivos de uma clínica especializada em diabetes e duas práticas de atenção primária. Os participantes da atenção primária representavam membros da população geral da Irlanda. Um questionário administrado por um entrevistador foi usado para coletar dados sobre a consciência dos entrevistados sobre complicações cerebrais do diabetes e fatores de risco modificáveis para demência. A regressão logística multivariável foi realizada para identificar variáveis independentemente associadas à consciência.	Os entrevistados incluíram um total de 502 adultos: 250 no grupo de diabetes (37% mulheres, idade média de 63 ± 14 anos, 88% com diabetes tipo 2) e 252 no grupo da população geral (51% mulheres, idade média de 47 ± 17 anos, 7% com diabetes tipo 2). O grupo com diabetes teve uma consciência significativamente maior das complicações do diabetes, exceto para a depressão, em comparação com o grupo da população geral. No grupo como um todo, a percepção dos entrevistados sobre demência (35%) e problemas de memória (47%) como possíveis complicações do diabetes foi baixa em comparação com a percepção de danos nos rins (84%) e nos olhos (84%). Os entrevistados foram 1,5 vezes mais propensos a identificar que os indivíduos podem modificar seu risco de desenvolver diabetes tipo 2 do que o risco de demência.
BRAIN ATROPHY IN MIDDLE-AGED SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS, WITH AND WITHOUT MICROVASCULAR COMPLICATIONS	FANG, F. <i>et al.</i> 2018.	66 indivíduos; China	O estudo recrutou 66 indivíduos de meia-idade livres de demência (40 com DM2, 26 voluntários saudáveis [HVs]). Os pacientes foram agrupados de acordo com a presença (T2DM-C; n = 20) ou ausência (T2DM-NC; n = 20) de complicações microvasculares diabéticas. O volume cerebral global (incluindo substância cinzenta [GM] e substância branca) foi calculado com base na análise de morfometria baseada em voxel. Os volumes GM regionais foram ainda extraídos usando o modelo de rotulagem automática anatômica.	Houve diferença significativa no volume cerebral global entre os grupos ($P = 0,003$, anova). O volume cerebral global foi menor em pacientes com T2DM-C do que em pacientes com T2DM-NC e HVs (média $[\pm SD]$ $0,720 \pm 0,024$ vs $0,736 \pm 0,021$ e $0,743 \pm 0,019$, respectivamente; $P = 0,032$ e $P = 0,001$, respectivamente). A análise regional mostrou atrofia GM significativa no opérculo rolândico direito ($t = 3,42$, $P = 0,001$) e giro temporal superior direito ($t = 2,803$, $P = 0,007$) em pacientes com DM2-NC em comparação com HVs pareados por idade e sexo.

ASSOCIATION OF HYPERGLYCEMIA EPISODES ON LONG-TERM MORTALITY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH VASCULAR DEMENTIA: A POPULATION-BASED COHORT STUDY	LIU, C. L. <i>et al.</i> 2019.	5.314 pacientes; Taiwan/China	Todos os pacientes com DM tipo 2 recém-diagnosticados como tendo demência em Taiwan de 1998 a 2005 foram inscritos para o estudo. Esses pacientes foram categorizados entre aqueles que tiveram episódios de hiperglicemia e aqueles que não tiveram, com base em terem ou não sido hospitalizados por hiperglicemia após o diagnóstico de demência. Foram avaliados fatores independentemente associados à mortalidade.	Dos 5.314 pacientes identificados, 303 (5,7%) tiveram pelo menos uma internação por hiperglicemia. Pacientes com pelo menos uma hospitalização por hiperglicemia tiveram um risco de mortalidade 30% maior do que aqueles que não tiveram tais internações (razão de risco ajustada: 1,30, intervalo de confiança de 95%: 1,09-1,55). Outras variáveis, incluindo idade, sexo, região geográfica, valor do seguro, paciente com insuficiência cardíaca congestiva, doença cerebrovascular, doença renal, uso de anti-hipertensivos, uso de antilipídios e uso de insulina foram independentemente associadas ao risco de mortalidade.
PRESTROKE COGNITIVE DECLINE IN AFRICANS: PREVALENCE, PREDICTORS AND ASSOCIATION WITH POSTSTROKE DEMENTIA	OJAGBEMI, A. <i>et al.</i> 2021.	150 indivíduos; Nigéria	Estudo observacional prospectivo. O declínio cognitivo pré-AVC foi verificado usando uma pontuação média > 3,31 no Questionário Informante de 16 itens para Declínio Cognitivo em Idosos (IQ-CODE). A demência pós-AVC foi determinada de acordo com os critérios do 'Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Derrame e da Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN)'. As associações foram investigadas usando modelos de regressão logística multivariada e apresentadas como odds ratio (OR) dentro de intervalos de confiança de 95% (IC).	Entre 150 sobreviventes de AVC, o declínio cognitivo pré-AVC foi encontrado em 25 (16,7%, IC 95% = 11,5%-23,6%). Em análises ajustadas para o efeito da idade, educação e gravidade do AVC, o declínio cognitivo pré-AVC foi associado ao diabetes mellitus (OR = 3,0, IC 95% = 1,2-7,6). Dez (62,5%) sobreviventes na subamostra de declínio cognitivo pré-AVC desenvolveram demência um ano após o AVC. Em análises ajustadas para os efeitos da idade, educação, gravidade do AVC e diabetes mellitus comórbida, os sobreviventes com declínio cognitivo pré-AVC tiveram seis vezes mais chances de demência um ano após o AVC (OR = 6,2, IC 95% = 1,3-30,4).

OBSERVATIONAL STUDY OF VASCULAR DEMENTIA IN THE SPANISH ELDERLY POPULATION ACCORDING TO TYPE 2 DIABETES STATUS: TRENDS IN INCIDENCE, CHARACTERISTICS AND OUTCOMES (2004-2013)	MUNOZ-RIVAS, N. <i>et al.</i> 2017.	170.607 indivíduos; Espanha	Para este estudo de caráter observacional retrospectivo foram utilizados dados nacionais de alta hospitalar; pacientes com idade ≥ 70 , egressos de um hospital com DV como diagnóstico primário, foram selecionados.	No total, foram identificadas 170.607 internações por DV (34,3% com DM2). Encontramos uma tendência linear ascendente significativa na incidência de DV para homens e mulheres com e sem diabetes entre 2004 e 2013. A incidência ajustada foi maior entre as pessoas com DM2 no período do estudo. Encontramos maior incidência em homens do que em mulheres em todos os anos estudados. Uma associação positiva entre DM2 e hospitalização por DV foi encontrada entre homens (IRR 2,14, IC 95% 2,11 a 2,16) e mulheres (taxa de incidência (IRR) 2,22; IC 95% 2,19 a 2,25). A pneumonia foi significativamente associada a uma maior mortalidade (OR 2,59, IC 95% 2,52 a 2,67). Descobrimos que a gastrostomia endoscópica percutânea foi associada a menor IHM (OR 0,37, IC 95% 0,31 a 0,45), enquanto a nutrição parenteral teve o efeito oposto (OR 1,29, IC 95% 1,18 a 1,41). Não houve associação entre diabetes e maior IHM (OR 0,99, IC 95% 0,93 a 1,06). As análises de tendência temporal de toda a amostra mostraram uma redução significativa na mortalidade em pacientes com DV (OR 0,98, IC 95% 0,97 a 0,99).
ADVANCED COGNITIVE IMPAIRMENT AMONG OLDER NURSING HOME RESIDENTS	GRACNER, T. <i>et al.</i> 2021.	34.493 indivíduos; EUA	Este é um estudo observacional retrospectivo, no qual foi utilizada uma amostra de 34.493 residentes de NH dos EUA com 65 anos ou mais no Conjunto de Dados Mínimo (2011-2013). A avaliação incidente de doença avançada foi definida como a primeira avaliação MDS com comprometimento cognitivo grave (Cognitive Functional Score igual a 4) e diagnósticos de AD ou ADRD. Demografia, limitações funcionais e comorbidades foram avaliadas como fatores de risco de	Daqueles com comprometimento cognitivo avançado, 35% tinham AD e 65% ADRD. Na avaliação do incidente de doença avançada, aqueles com DA apresentaram melhor saúde em comparação com aqueles com DRDA. Os fatores de risco de mortalidade foram semelhantes entre os grupos (falta de ar, dificuldades para comer, perda substancial de peso, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica e pneumonia; todos $p < 0,01$). No entanto, acidente vascular cerebral e dificuldade de transferência (para mulheres) foram fatores de risco de mortalidade significativos apenas para aqueles com DA avançada. Infecção do trato urinário e hipertensão (para mulheres) apenas foram fatores de

			mortalidade usando modelos de Cox. A sobrevivência foi caracterizada com funções de Kaplan-Maier.	risco de mortalidade para aqueles com ADRD avançado. A sobrevida mediana foi significativamente menor para o grupo ADRD avançado (194 dias) em comparação com o grupo AD avançado (300 dias).
--	--	--	---	---

DIABETES MELLITUS CONTRIBUTES TO HIGHER CEREBROSPINAL FLUID TAU LEVELS SELECTIVELY IN ALZHEIMER'S DISEASE PATIENTS WITH THE APOE4 GENOTYPE	MOTTA, C. <i>et al.</i> 2021.	1.350 indivíduos; Itália	Para este estudo observacional retrospectivo, foram recrutados 1.350 pacientes. Os pacientes foram submetidos a investigação clínica completa, avaliação neuropsicológica, punção lombar para análise de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano (LCR) e genotipagem de APOE.	Um total de 607 pacientes preencheram os critérios clínicos de comprometimento cognitivo leve ou demência precoce. Em pacientes A+T- (n = 350), o DM não influenciou os níveis de biomarcadores no LCR, enquanto entre os pacientes A+T+ (n = 257) aqueles com DM apresentaram níveis de tau total (t-tau) aumentados em comparação com pacientes não DM (DM: $919,4 \pm 444$ vs. não-DM: $773,1 \pm 348,2$; $p = 0,04$), mas níveis semelhantes de p-tau ($p = 0,72$) e $A\beta_{1-42}$ ($p = 0,83$). Além disso, as análises de regressão multivariada mostraram uma associação significativa entre os níveis de DM e t-tau no LCR, ajustado para idade e sexo, em portadores de APOE E4+ (coeficiente 222,83, intervalo de confiança de 95% 47,49-398,1; $p = 0,01$), mas não em APOE E4 - ($p = 0,53$).
THE ASSOCIATION BETWEEN SECOND-LINE ORAL ANTIHYPERGLYCEMIC MEDICATION ON TYPES OF DEMENTIA IN TYPE 2 DIABETES: A NATIONWIDE REAL-WORLD LONGITUDINAL STUDY	KIM, W. J. <i>et al.</i> 2021.	701.193 indivíduos; Coreia do Sul	Este estudo incluiu 701.193 indivíduos com diabetes que receberam terapia oral dupla entre 2009 e 2012 do banco de dados do Serviço Nacional de Seguro de Saúde da Coreia, que foram rastreados até 2017. Todas as causas, Alzheimer (DA) e demência vascular (VaD) foram investigadas por dupla terapia oral. Foram feitos ajustes para idade, sexo, renda, duração do diabetes, hipertensão, dislipidemia, tabagismo, etilismo, exercício, índice de massa corporal, nível de glicose e taxa de filtração glomerular estimada.	A terapia dupla com metformina (Met) + inibidor de dipeptidil peptidase-4 (DPP-4i), Met + tiazolidinediona (TZD) e sulfonilureia (SU) + tiazolidinedionas (TZD) foi significativamente associada à demência por todas as causas (HR = 0,904, 0,804 e 0,962, respectivamente) e VaD (HR = 0,865, 0,725 e 0,911, respectivamente), em comparação com Met + SU. Met + DPP-4i e Met + TZD foram associados com risco significativamente menor de DA (HR = 0,922 e 0,812), em comparação com Met + SU. A terapia dupla com TZD foi associada a um risco significativamente menor de demência por todas as causas, DA e DV do que os não usuários de TZD (HR = 0,918, 0,925 e 0,859, respectivamente).

BLOOD-GLUCOSE CONTROL IN ELDERLY PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. INTERVENTIONS TO AVOID RISKS	HERNANDEZ, M. J. <i>et al.</i> 2020.	215 indivíduos; Espanha	Estudo transversal, descritivo e observacional de prevalência que incluiu pacientes ≥ 75 anos com DM2 e em tratamento com dois ou mais antidiabéticos. A adequação dos tratamentos seguindo as recomendações atuais para esse grupo populacional foi analisada, juntamente com a prevalência de complicações macro e microvasculares, demência e hipoglicemia, os tratamentos utilizados e a adesão. Foi realizada uma intervenção para otimizar a prescrição.	Foram incluídos 215 pacientes, dos quais 54,4% eram mulheres. A média de idade foi de $82,0 \pm 4,1$, sendo que 77,2% apresentavam complicações micro e/ou macrovasculares e 7,4% apresentavam demência. A inadequação foi detectada em 67,9% devido a um controle glicêmico excessivamente intensivo (55,6% $HbA1c < 7,5\%$), ou que a dosagem não foi adaptada à filtração glomerular (51,0%). A grande maioria (81,4%) estava a ser tratada com medicamentos com risco de produzir hipoglicemia (2,3% tinham episódios registrados). A média de $HbA1c$ foi maior em pacientes não aderentes ($8,1 \pm 1,6\%$ vs $7,5 \pm 1,3\%$, $P < 0,05$). Após a intervenção, a intensidade do tratamento hipoglicêmico foi reduzida em 36,2% dos pacientes, e a dosagem dos medicamentos que necessitaram de ajuste foi corrigida em 23,1%. A porcentagem de tratamento excessivo diminuiu para 40,0% ($P < 0,01$).
HOSPITAL ADMISSIONS IN PEOPLE WITH ALZHEIMER'S DISEASE OR SENILE DEMENTIA ACCORDING TO TYPE 2 DIABETES STATUS: AN OBSERVATIONAL 10-YEAR STUDY	MIGUEL-YANES, J. M. <i>et al.</i> 2018.	541.858 indivíduos; Espanha	O estudo, de caráter observacional retrospectivo, usando o Banco de Dados Hospitalar Nacional da Espanha (<i>Conjunto Mínimo Básico de Datos</i> [CMBD]), avaliou as taxas de admissão e os resultados de pessoas hospitalizadas com doença de Alzheimer (DA) ou demência senil estratificada por diabetes tipo 2 (T2D) na Espanha, de 2004 a 2013, obtendo um total de 541 858 internações, 143 501 [26,5%] dos quais tinham DM2). Foram excluídas causas alternativas de demência.	As taxas de hospitalização foram maiores em pessoas com DM2 (130,5 vs 91,5 casos/10 ⁵ pessoas). Pessoas com mais de 84 anos e comorbidade aumentaram ao longo do tempo. A mortalidade hospitalar bruta (IHM) diminuiu ao longo do tempo tanto em pessoas com e sem DM2 (todos os valores de $P < 0,001$). As análises de tendência temporal, 2004 a 2013, mostraram uma razão de taxa de incidência global ajustada (intervalo de confiança de 95% [IC 95%]) de hospitalização de 1,41 (1,40-1,42) para DM2 (homens, 1,32 [1,30-1,33]; mulheres, 1,46 [1,45-1,48]). Em análises de regressão logística, o IHM diminuiu ao longo do tempo (odds ratio, OR [95% CI] = 0,97 [0,96-0,98]) e o DM2 não foi associado a um IHM mais alto (OR [95% CI] = 0,99 [0,98-1,01]).

METFORMIN USE IS ASSOCIATED WITH SLOWED COGNITIVE DECLINE AND REDUCED INCIDENT DEMENTIA IN OLDER ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES: THE SYDNEY MEMORY AND AGEING STUDY	SAMARAS, K. <i>et al.</i> 2020.	1.037 indivíduos; Austrália	Um estudo observacional prospectivo foi realizado com $N = 1.037$ participantes idosos da comunidade sem demência, com idades entre 70 e 90 anos no início do estudo (Sydney Memory and Aging Study). Os critérios de exclusão foram demência, doença neurológica ou psiquiátrica importante ou malignidade progressiva. Testes neuropsicológicos mediram a função cognitiva a cada 2 anos; uma bateria de testes mediu a função executiva, memória, atenção/velocidade, linguagem e função visuoespacial individualmente. Estes foram usados para determinar a medida da cognição global. A demência incidente foi verificada por um painel multidisciplinar. Os volumes totais do cérebro, hipocampo e para-hipocampo foram medidos por ressonância magnética na linha de base e 2 anos ($n = 526$). Os dados foram analisados por modelagem linear mista, incluindo as covariáveis de idade, sexo, escolaridade, IMC, doença cardíaca, hipertensão, acidente vascular cerebral, tabagismo e transporte de apolipoproteína Eε4.	De $n = 1.037$, 123 tinham diabetes; 67 receberam metformina (DM+MF) e foram demograficamente semelhantes aos que não receberam (DM-noMF) e participantes sem diabetes (sem DM). O DM+MF teve uma cognição global significativamente mais lenta e declínio da função executiva em comparação com o DM-noMF. A demência incidente foi significativamente maior em DM-noMF em comparação com DM+MF (odds ratio 5,29 [IC 95% 1,17-23,88]; $P = 0,05$).
---	--	------------------------------------	--	--

5.3 Discussão

Por intermédio dessa revisão sistemática, foi possível observar que a relação entre Diabetes *mellitus* e demência é um tema já bastante conhecido pela comunidade científica e está incluído em estudos de grande relevância. A exemplo disso, Fang, *et al.* (2018) defendem que o cérebro parece ser particularmente vulnerável a distúrbios metabólicos.

Javanshiri, *et al.* (2018), por meio da análise de relatórios de autópsia de indivíduos diagnosticados com transtornos demenciais e Ojagbemi, *et al.* (2021) no seu estudo observacional prospectivo de sobreviventes de AVC, puderam observar a contribuição do Diabetes para o desenvolvimento de quadros demenciais diversos. De modo similar, Munoz-Rivas, *et al.* (2017) e Miguel-Yanes, *et al.* (2018) trazem uma associação entre DM2 e maior índice de hospitalização por demência vascular.

Em contrapartida, o diabetes *mellitus* como fator de risco para o desenvolvimento de demência ainda é pouco disseminado entre os portadores dessas patologias e entre a sociedade como um todo. Dolan, *et al.* (2018) reforçam essa ideia, por meio de um estudo observacional transversal que mostrou baixo índice de percepção dos entrevistados sobre demência e problemas de memória como possíveis complicações do diabetes.

Além disso, o público em questão necessita de um cuidado especial em relação à compreensão da gravidade dessas patologias. A idade avançada é fator preditivo para o desenvolvimento conjunto de diabetes e demência, como evidencia Motta, *et al.* (2021), sendo que muitos desses pacientes idosos são ainda, residentes em asilos, sem os devidos cuidados e acompanhamento adequados, segundo Gracner, *et al.* (2021).

Assim, é notável a importância da disseminação de informação de qualidade a toda a população, acerca do risco eminente de complicações advindas do diabetes, além do que, é possível reduzir tais problemas através do cuidado profissional capacitado ao paciente diabético, a exemplo do acompanhamento farmacoterapêutico.

Wargny, *et al.* (2018) defendem que os cuidados envolvidos no DM e na demência são decisivos no seu prognóstico. Da mesma forma, Hernández Arroyo, *et*

al. (2020), relatam que o controle da glicose no sangue é fundamental no sentido de prevenir riscos maiores, porém boa parte da amostra avaliada não o fazia de forma adequada. Dentre outras causas, isso pode ser entendido como resultado do uso irracional de medicamentos.

Associada a fatores como genética, estilo de vida e aspectos socioeconômicos, a não adesão ao tratamento medicamentoso é um dos principais determinantes das complicações advindas do DM e, cada vez mais, o controle da glicose no sangue vem se tornando uma meta difícil de ser alcançada.

A questão torna-se ainda mais complexa pelo fato de que tanto a hipoglicemia quanto a hiperglicemia representam risco ao paciente, e isso também causa divergência quanto aos estudos que relacionam o DM a quadros demenciais. Kim, *et al.* (2020) mostram que eventos hipoglicêmicos são responsáveis pelo índice aumentado de demência em pacientes diabéticos. Liu, *et al.* (2019), por sua vez, trazem a hiperglicemia como a condição que leva a maiores complicações do DM, inclusive no que diz respeito a internação e mortalidade.

Estudos recentes trazem a metformina como uma possibilidade na prevenção ou retardo de demência, como observado em Kim, *et al.* (2021), que reforçam que a metformina, sendo primeira escolha no tratamento do DM, em terapia dupla com TZD foi associada a um risco menor de demência por todas as causas. Igualmente, no estudo de Samaras, *et al.* (2020), pacientes diabéticos em uso de metformina apresentaram declínio cognitivo mais lento e consequentemente menos risco de demência quando comparados ao grupo controle.

Nesse sentido, assim como a adoção de medidas de cuidado não farmacológico, os medicamentos antidiabéticos são essenciais na prevenção de agravos, a exemplo da demência, mas se não utilizados de forma correta, podem comprometer a terapêutica e agravar o quadro clínico do paciente. Aqui se faz necessário o cuidado de uma equipe multidisciplinar, incluindo o farmacêutico, que exerce o papel de facilitador da adesão farmacológica.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática permitiu concluir que, de fato, existe uma relação forte entre diabetes e demência e que, dentre os determinantes, está a não adesão ao tratamento medicamentoso do DM, evidenciando a necessidade do farmacêutico, enquanto profissional capacitado para o acompanhamento farmacoterapêutico ao paciente diabético.

Quanto à utilização de metformina como medida de controle no desenvolvimento de quadros demenciais, e diante da divergência explícita entre hiperglicemia e hipoglicemia como condições mais propícias aos agravos do diabetes, estudos mais aprofundados sobre o tema são necessários, a exemplo de ensaios clínicos randomizados.

REFERÊNCIAS

- ANDERSEN, I. K. W. *et al.* Antidiabetic medication and risk of dementia in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. **Eur J Endocrinol**. 2019.
- AQUINO, J. A. *et al.* Pharmacotherapeutic empowerment and its effectiveness in glycemic control in patients with Diabetes Mellitus. **Diabetes Metab Syndr**. 2019.
- ARNOLD, S. E. *et al.* Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. **Nat Rev Neurol**. 2018.
- ARVANITAKIS, Z.; SHAH, R. C.; BENNETT, D. A. Diagnosis and management of dementia: Review. **JAMA**. 2019.
- BIESSELS, G. J.; DESPA, F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. **Nat Rev Endocrinol**. 2018.
- BITTNER, M. R. de *et al.* Clinical effectiveness and cost savings in diabetes care, supported by pharmacist counselling. **J Am Pharm Assoc (2003)**. 2017.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes-2019-2020**.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes-2022**.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer**, 2017.
- BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman** -13. Artmed Editora, 2018.
- BUKSH, A. *et al.* A randomized controlled study to evaluate the effect of pharmacist-led educational intervention on glycemic control, self-care activities and disease knowledge among type 2 diabetes patients: a consort compliant study protocol. **Medicine**. 2018.
- CHAVOLLA, O. Y. B. *et al.* Pathophysiological Mechanisms Linking Type 2 Diabetes and Dementia: Review of Evidence from Clinical, Translational and Epidemiological Research. **Curr Diabetes Rev**. 2019.
- COCHRANE BRASIL. **Ensino: Como fazer uma revisão sistemática cochrane**. 2022.
- COLE, J. B.; FLOREZ, J. C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. **Nat Rev Nephrol**. 2020.

DIAB, M. *et al.* Prevention and screening recommendations in type 2 diabetes: Review and critical appraisal of clinical practice guidelines. **Prim Care Diabetes**. 2019.

DOLAN, C. *et al.* Brain complications of diabetes mellitus: a cross-sectional study of awareness among individuals with diabetes and the general population in Ireland. **Diabet Med**. 2018.

FANG, F. *et al.* Brain atrophy in middle-aged subjects with Type 2 diabetes mellitus, with and without microvascular complications. **J Diabetes**. 2018.

FERNANDO, W. M. A. D. B. *et al.* Diabetes and Alzheimer's Disease: Can Tea Phytochemicals Play a Role in Prevention? **J Alzheimers Dis**. 2017.

GALE, S. A.; ACAR, D.; DAFFNER, K. R. Dementia. **Am J Med**. 2018.

GRACNER, T. *et al.* Advanced cognitive impairment among older nursing home residents. **BMC Geriatr**. 2021.

HAJJ, M. S. E.; YOUSEF, S. E. A.; BASRI, M. A. Diabetes care in Qatar: a survey of pharmacists' activities, attitudes and knowledge. **Int J Clin Pharm**. 2018.

HANYU, H. Diabetes related dementia. **Adv Exp Med Biol**. 2019.

HERNÁNDEZ ARROYO, M. J. *et al.* Control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2 de edad avanzada. Intervención para evitar riesgos [Blood-glucose control in elderly patients with type 2 diabetes. Interventions to avoid risks]. **Semergen**. 2020.

JAVANSHIRI, K. *et al.* Atherosclerosis, Hypertension, and Diabetes in Alzheimer's Disease, Vascular Dementia, and Mixed Dementia: Prevalence and Presentation. **J Alzheimers Dis**. 2018.

KELLAR, D.; CRAFT, S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. **Lancet Neurol**. 2020.

KIM, W. J. *et al.* The Association Between Second-Line Oral Antihyperglycemic Medication on Types of Dementia in Type 2 Diabetes: A Nationwide Real-World Longitudinal Study. **J Alzheimers Dis**. 2021.

KIM, Y. G. *et al.* Hypoglycemia and Dementia Risk in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Propensity-Score Matched Analysis of a Population-Based Cohort Study. **Diabetes Metab J**. 2020.

KUMAR, V. **Robbins & cotran-patologia bases patológicas das doenças** 8ª edição. Elsevier Brasil, 2010.

LIU, C. L. *et al.* Association of hyperglycemia episodes on long-term mortality in type 2 diabetes mellitus with vascular dementia: A population-based cohort study. **J Diabetes Complications**. 2019.

LJUBENKOV, P. A.; GESCHWIND, M. D. Dementia. **Semin Neurol**. 2016.

LUM, Z. K. *et al*. Impact of pharmaceutical care on mental well-being and perceived health among community-dwelling individuals with type 2 diabetes. **Qual Life Res**. 2019.

MANTZAVINOS, V.; ALEXIOU, A. Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. **Curr Alzheimer Res**. 2017.

MCBRIEN, K. A. *et al*. Barriers to care in patients with diabetes and poor glycemic control-A cross-sectional survey. **PLoS One**. 2017.

MIGUEL-YANES, J. M. *et al*. Hospital Admissions in People With Alzheimer's Disease or Senile Dementia According to Type 2 Diabetes Status: An Observational 10-Year Study. **Am J Alzheimers Dis Other Dement**. 2018.

MOTTA, C. *et al*. Diabetes mellitus contributes to higher cerebrospinal fluid tau levels selectively in Alzheimer's disease patients with the APOE4 genotype. **Eur J Neurol**. 2021.

MUÑOZ-RIVAS, N, *et al*. Observational study of vascular dementia in the Spanish elderly population according to type 2 diabetes status: trends in incidence, characteristics and outcomes (2004-2013). **BMJ Open**. 2017.

NISHIMURA, R. *et al*. Treatment patterns, persistence and adherence rates in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan: a claims-based cohort study. **BMJ Open**. 2019.

NOGUEIRA, M. *et al*. Pharmaceuticalcare-based interventions in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Einstein, São Paulo**. 2020.

OH, E. S.; RABINS, P. V. Dementia. **Ann Intern Med**. 2019.

OJAGBEMI, A. *et al*. Prestroke cognitive decline in africans: Prevalence, predictors and association with poststroke dementia. **J Neurol Sci**. 2021.

PAL, K. *et al*. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol**. 2018.

PRESLEY, B.; GROOT, W.; PAVLOVA, M. Pharmacy-led interventions to improve medication adherence among adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Res Social Adm Pharm**. 2019.

PUGAZHENTHI, S.; QIN, L.; REDDY, P. H. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. **Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis**. 2017.

RENA, G.; HARDIE, D. G.; PEARSON, E. R. The mechanisms of action of metformin. **Diabetologia**. 2017.

ROWLEY, W. R. *et al.* Diabetes 2030: Insights from Yesterday, Today, and Future Trends. **Popul Health Manag**. 2017.

SAMARAS, K. *et al.* Metformin Use Is Associated With Slowed Cognitive Decline and Reduced Incident Dementia in Older Adults With Type 2 Diabetes: The Sydney Memory and Ageing Study. **Diabetes Care**. 2020.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 11, n. 1, p. 83-89, 2007.

SCHMIDT, A. M. Destaques recentes da ATVB: diabetes mellitus. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. 2014.

SIAW, M. Y. L. *et al.* Impact of pharmacist-involved collaborative care on the clinical, humanistic and cost outcomes of high-risk patients with type 2 diabetes (IMPACT): a randomized controlled trial. **J Clin Pharm Ther**. 2017.

TUMMINIA, A. *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Role of Insulin Signalling and Therapeutic Implications. **Int J Mol Sci**. 2018.

UMEGAKI, H. Diabetes Mellitus and Dementia. **Brain Nerve**. 2019.

WARGNY, M. *et al.* Diabetes Care and Dementia Among Older Adults: A Nationwide 3-Year Longitudinal Study. **J Am Med Dir Assoc**. 2018.

WILCOX T. *et al.* Diabetic Agents, From Metformin to SGLT2 Inhibitors and GLP1 Receptor Agonists: JACC Focus Seminar. **J Am Coll Cardiol**. 2020.

XUE, M. *et al.* Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. **Ageing Res Rev**. 2019.

ZHOU, J. *et al.* Glibenclamide-Induced Autophagy Inhibits Its Insulin Secretion-Improving Function in β Cells. **Int J Endocrinol**. 2019.