

IMPORTÂNCIA ECONÔMICA À POPULAÇÃO PELA DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO POR FARMÁCIAS MUNICIPAIS DAS UNIDADES DE SAÚDE

Ismael Mantovani Camargos Videschi¹; Carlos Henrique Munin de Lima²; Jonathan Martinho Leite¹; Cleber Costa de Martini^{3,6}; Liliâne Patrícia Plentz^{4,6}; Catarina Akiko Miyamoto^{5,6*}

¹ Graduando em Farmácia, Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS; ² Farmacêutico – FITL/AEMS; ³ Mestre em Ciência Animal (Imunologia) – FMVA/UNESP; ⁴ Esp. em Gestão de Assistência Farmacêutica – UCAM/MG; Esp. em Farmácia Clínica e Hospitalar – UNINTER; ⁵ Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP; Pós-doutorado – Weill Medical College, Cornell University; ⁶ Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

* autor correspondente: catarinanyny@gmail.com

RESUMO

No Brasil, dois programas de assistência à saúde são de suma importância aos pacientes portadores de doenças crônicas, o Sistema Único de Saúde e o Programa Farmácia Popular. Os mesmos são de suma importância aos pacientes portadores de doenças crônicas, como *diabetes* e hipertensão arterial. Na terapia atual, os anti-diabéticos mais utilizados são os que aumentam a secreção pancreática da insulina (sulfanilureias) e os inibidores da gliconeogênese (biguanidas), e os anti-hipertensivos mais utilizados agem sobre bloqueio específico da angiotensina II; inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA); bloqueio seletivo dos receptores cardíacos beta-1 e diuréticos. Os resultados deste estudo mostram que as médias anuais prescritas dos anti-hiperglicemiantes metformina 500 mg, metformina 850 mg e glibenclamida 5 mg são, respectivamente, 73.754; 264.685,6 e 158.118,6. Provavelmente, a metformina 850 mg é a mais efetiva com efeito anti-hiperglicemiante, razão pela qual ter maior número de prescrição. Dentre os anti-hipertensivos, a losartana 50 mg seguida da hidroclorotiazida 25 mg são os mais prescritos. As médias anuais de losartana 50 mg, captopril 25 mg, atenolol 50 mg, atenolol 100 mg e hidroclorotiazida 25 mg são, respectivamente, 718.953,2; 163.746; 162.080,6; 51.044,4 e 638.428. Os dados obtidos de uma farmácia municipal de uma cidade, de aproximadamente 60.000 habitantes, mostram que em cinco anos, a economia gerada pela dispensação gratuita de anti-hiperglicemiantes (R\$ 288.561,53) e de anti-hipertensivos (R\$ 849.870,30) é superior a R\$ 1.000.000,00. Valores esses do Programa Farmácia Popular.

PALAVRAS-CHAVE: anti-hiperglicemiantes; sulfanilureias; biguanidas; anti-hipertensivos; enzima conversora de angiotensina; diuréticos.

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, o acesso à saúde é um direito fundamental de todos os cidadãos. O Estado supre as necessidades e fornece atendimento à população por meio do Sistema Único de Saúde (SUS). Este órgão é responsável em organizar e implementar ações que gerem serviços de promoção, proteção e recuperação da saúde (Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990).

A lei nº 8080/90, no artigo 6º

referente ao dever de fornecer medicamentos, estabelece que “Estão incluídas, ainda no campo de atuação do Sistema Único de Saúde (SUS): a execução de ações: [...] d) de assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica” (BRASIL, 1990).

A lei nº 10.858, de 13 de abril de 2004, cria o “Programa Farmácia Popular do Brasil” (decreto nº 5.090, de 20 de maio de 2004) e estabelece no artigo 1 que “Esta Lei trata da disponibilização de medicamentos pela Fundação Oswaldo

Cruz - Fiocruz, mediante ressarcimento, visando assegurar à população o acesso a produtos básicos e essenciais à saúde a baixo custo” (BRASIL, 2004).

1.1 Anti-Hiperglicemiantes

Os valores glicêmicos considerados normais são menores do que 100 mg.dl^{-1} (em jejum) e menores do que 140 mg.dl^{-1} (pós-prandial) (ADA, 2017).

Os mecanismos de ação dos anti-diabéticos englobam as vias metabólicas para a manutenção da glicemia em valores normais. Dentre os mesmos, incluem-se (i) aumento da secreção pancreática da insulina (sulfanilureias e glinidas); (ii) redução da velocidade de absorção dos glicídios pelo intestino (inibidores das alfa-glicosidases); (iii) diminuição da produção hepática de glicose pela gliconeogênese (biguanidas) e (iv) aumento da utilização periférica da glicose (glitazonas) (GARBER, 2013; OLIVEIRA, 2004). Deste modo, deve-se considerar o estado patofisiológico geral (glicemia em jejum e pós-prandial, HbA1c, comorbidades, peso e idade) do

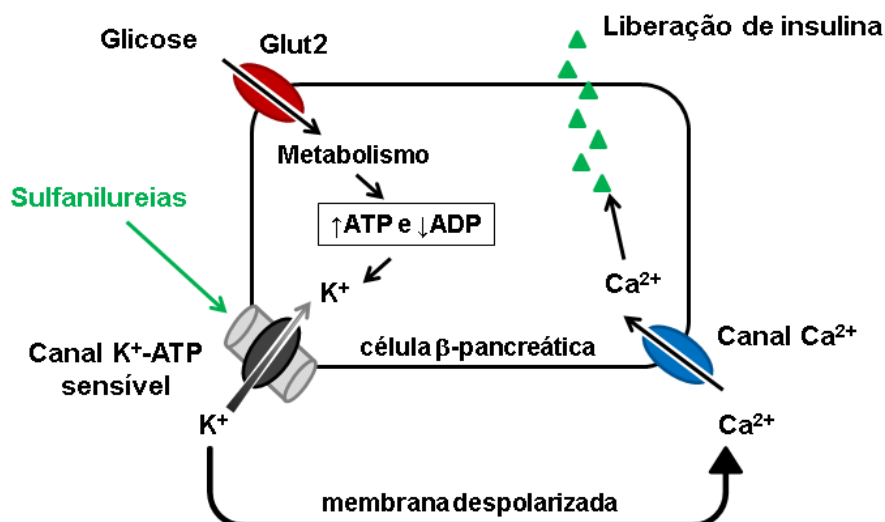
paciente para a escolha da terapia anti-diabética ideal (GARBER, 2013).

Atualmente, dentre os medicamentos anti-diabéticos mais, destacam-se os que aumentam a secreção pancreática da insulina (sulfanilureias) e os inibidores da gliconeogênese (biguanidas) (GARBER, 2013).

1.1.1 Sulfanilureias (SUs)

No estado fisiológico normal, a membrana plasmática das células β -pancreáticas encontra-se hiperpolarizada e a taxa de secreção da insulina é mínima. Com o aumento da glicemia, a glicose entra nestas células pelos transportadores GLUT2 presentes na membrana celular, é metabolizada e gera ATP intracelular que inibe os canais de K^+ sensíveis a ATP (K^+ -ATP sensível). Esta inibição diminui a entrada de K^+ e resulta na despolarização da membrana, que leva à ativação dos canais de Ca^{2+} voltagem-sensível que causa a liberação da insulina (Figura 1; PROKS et al., 2002).

Figura 1. Representação esquemática da via de inibição do canal K^+ -ATP sensível pelo ATP e sulfanilureias. Detalhes, vide texto.



Fonte: Elaborado pelos autores.

As SUs são uma opção terapêutica efetiva, segura, bem tolerada, acessível e conveniente por conferir controle

glicêmico, com menor risco de efeitos colaterais e, ao mesmo tempo, de baixo custo (KALRA et al., 2015). São

hipoglicemiantes orais amplamente empregados no tratamento de *diabetes* não insulino dependente. Estimulam a secreção endógena de insulina pelo bloqueio dos canais K^+ -ATP sensível pelas células β -pancreáticas (Figura 1; SONG et al., 2017; KALRA et al., 2015; ZACARELLI; 1987). O bloqueio destes canais leva à despolarização da membrana citoplasmática e influxo de Ca^{2+} pelos canais de cálcio. Níveis elevados de Ca^{2+} intracelular promovem a liberação da insulina pelas células β -pancreáticas (SONG et al., 2017).

Existem três gerações de SUs. As da 1ª geração (clorpropamida) têm meia-vida longa (36-60 h) devido à excreção lenta de seus metabólitos, enquanto as das 2ª (glibenclamida, glicazida e glipizida) e 3ª (glimepirida) gerações têm meia-vida mais curtas (6-16 h). A escolha do fármaco depende da idade, da tolerabilidade e da resposta à medicação do paciente, além de fatores ambientais (ARAUJO; BRITTO; CRUZ, 2000).

A glimepirida, sulfanilureia de 3ª geração, apresenta maior afinidade pelos canais K^+ -ATP sensíveis do pâncreas do que os do miocárdio, além disso, o processo de associação-dissociação é rápido, então a liberação da insulina é rápida e o tempo de ação é curto (KALRA et al., 2015; ARAUJO; BRITTO; CRUZ, 2000).

Para o início do tratamento com SUs, recomenda-se a dosagem mínima por aproximadamente 2-3 semanas. Caso não se observe melhoras significativas, deve-se aumentar a

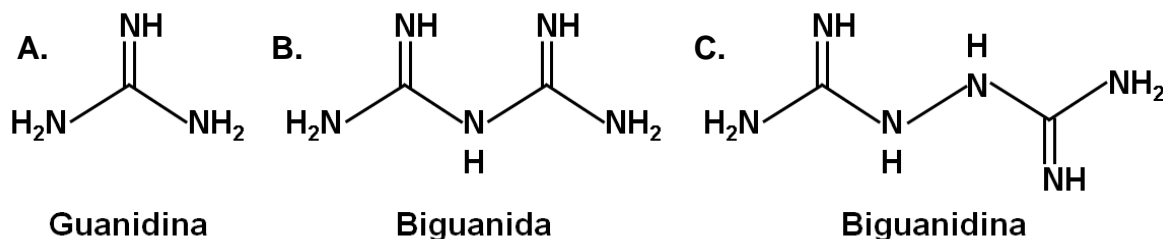
dosagem. Nota-se, entretanto que cada princípio ativo tem a dosagem máxima diária, a saber, (i) clorpropamida – 500 mg, (ii) glibenclamida – 20 mg; (iii) gliclazida – 320 mg, (iv) glipizida – 20 mg e (v) glimepirida – 8 mg. Todos devem ser administrados em jejum ou antes da refeição (ARAUJO; BRITTO; CRUZ, 2000).

Ressalta-se que caso o controle glicêmico não seja satisfatório, recomenda-se a associação de SU com biguanida (metformina, acarbose) ou insulina (KALRA et al., 2015). Sabe-se que 3-5% dos pacientes que fazem uso da associação de glibenclamida (SU de 2ª geração) com metformina e acarbose apresentam efeitos colaterais como hipoglicemia, alterações hematológicas e gastrointestinais, além de reações alérgicas (SONG et al., 2017). Outro efeito indesejável é o aumento de massa corpórea (ARAUJO; BRITTO; CRUZ, 2000).

1.1.2 Biguanidas

Watanabe (1918) constata que a guanidina (Figura 2A) apresenta ação hipoglicemiante em coelhos, porém muito tóxica. As biguanidas (Figura 2B), compostos formados pela condensação de duas moléculas de guanidina, também têm atividades hipoglicemiantes e com menor toxicidade (ZACARELLI, 1987). A biguanida difere da biguanidina (Figura 2C), pois a primeira contém 1 grupo amino entre os dois grupos metileno substituídos, enquanto a biguanidina contém 2 grupos amino nesta posição.

Figura 2. Estruturas moleculares da guanidina, biguanida e biguanidina.



Fonte: Elaborado pelos autores.

As biguanidas têm ação no trato gastrointestinal (retardo da absorção dos carboidratos), no fígado (redução da gliconeogênese) e aumento da sensibilidade à insulina no músculo esquelético e tecido adiposo por aumentar a captação periférica da glicose (SASALI; LEAHY, 2003; ZACARELLI, 1987).

A metformina tem sido utilizada como medicamento antidiabético oral por mais de 50 anos. Declarações de consenso estabelecidas pela Associação Americana de Diabetes e Associação Europeia do Estudo de Diabetes recomendam o uso deste medicamento como tratamento inicial. Além de segurança no tratamento de *diabetes*, traz benefício cardiovascular (KANTO et al., 2017). No adipócito, a metformina inibe a lipólise e conseqüentemente, a disponibilidade dos ácidos graxos livres (ARAUJO; BRITTO; CRUZ, 2000).

A metformina é a primeira escolha no tratamento do indivíduo diabético obeso, por promover maior redução de morte, de acidente vascular cerebral e outras complicações decorrentes dessa enfermidade (SASALI; LEAHY, 2003). No entanto, alguns efeitos adversos são observados, como gastrointestinais, náusea, diarreia, desconforto abdominal, gosto metálico e anorexia (KATAKAMI et al., 2004).

Os riscos de acidose láctica são quase inexistentes com o uso da metformina, desde que respeitados todos os limites e contraindicações. Para tanto, deve-se considerar todas as situações em que possam aumentar a produção de ácido láctico, como em insuficiência renal, patologias hepáticas, hipoxemia grave, radiografias com contraste, entre outras. Observa-se também que muito raramente ocorre diminuição da absorção da vitamina B12 e ácido fólico, além de não provocar hipoglicemia quando administrada de forma isolada (KATAKAMI et al., 2004).

1.2 Anti-Hipertensivos

A hipertensão arterial (HA) caracteriza-se por níveis tensionais arteriais elevados (≥ 140 e/ou 90 mm Hg) associados a desordens metabólicas, hormonais e hipertrofia cardíaca e vascular (SANJULIANI, 2002). A mesma pode levar a doenças cardiovasculares (60%), acidente vascular cerebral (AVC, 80%) e insuficiência renal (25%) (SALGADO; CARVALHAES, 2003).

Dentre os fármacos anti-hipertensivos mais dispensados nesta pesquisa incluem-se losartana, captopril, atenolol e hidroclorotiazida. Os mecanismos de ação dos mesmos são, respectivamente, (i) bloqueio específico da angiotensina II, responsável por contrair os vasos sanguíneos (RAMOS, 2012); (ii) inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA) com subsequente diminuição da velocidade de formação da angiotensina II ativa, diminuição da secreção da aldosterona, aumento do nível de K^+ e perda de fluídos e Na^+ (OLIVERA, 2009); (iii) bloqueio seletivo dos receptores cardíacos beta-1 (DINICOLANTONIO, 2013) e (iv) diuréticos (PIMENTA, 2008).

2 OBJETIVOS

Os objetivos desse trabalho são apresentar (i) os perfis de dispensação de medicamentos de uso contínuo de duas fisiopatologias crônicas comuns em idosos (diabetes e hipertensão) de uma farmácia municipal de uma cidade do interior do Estado de São Paulo com aproximadamente 60.000 habitantes e (ii) a economia gerada por este benefício.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Pesquisa Bibliográfica

Realizou-se a pesquisa bibliográfica em literatura científica nacional e internacional publicada em livros e artigos científicos; estes últimos indexados em plataformas de pesquisa como PubMed,

Scielo e Lilacs.

3.2 Levantamento de Dados

3.2.1 Farmácia Municipal

O levantamento dos números dos medicamentos anti-hiperglicemiantes e anti-hipertensivos dispensados foi realizado, com autorização da farmacêutica responsável, em uma farmácia municipal de uma unidade de saúde, situada no interior do Estado de São Paulo, Brasil. Os relatórios de dispensação dos medicamentos foram retirados do sistema de gerenciamento utilizado pela referida farmácia, e o período pesquisado foi entre jan./2015-dez./2019, mediante o termo de autorização para divulgação de informações da empresa.

3.2.2 Farmácia Popular

O levantamento dos custos dos medicamentos anti-hiperglicemiantes e anti-hipertensivos foi realizado no sítio virtual do Ministério da Saúde, na plataforma “Programa Farmácia Popular (BRASIL, 2020).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As classes de medicamentos mais dispensadas na farmácia municipal são os anti-hiperglicemiantes e os anti-hipertensivos. Durante o período da pesquisa (Jan./2015-Dez./2019), o número total de comprimidos de anti-hiperglicemiantes foi 2.482.791 enquanto o de anti-hipertensivos foi 8.671.261. Os dados isolados estão apresentados a seguir.

4.1 Perfil de Dispensação dos Anti-Hiperglicemiantes

Duas classes de anti-hiperglicemiantes são dispensadas na referida farmácia, as biguanidas (metformina) e as sulfanilureias (glibenclamida). A metformina é manipulada nas dosagens de 500 mg e de 850 mg enquanto a glibenclamida na de 5 mg. A Tabela 1

apresenta as quantidades de comprimidos desses medicamentos dispensados, conforme o ano, e o Gráfico 1 mostra o seu perfil.

Tabela 1. Número total de comprimidos anti-hiperglicemiantes dispensados, por ano, pela referida farmácia municipal durante o período da pesquisa (Jan./2015-Dez./2019).

	Metf. 500 mg	Metf. 850 mg	Glib. 5 mg
2015	50.090	324.942	191.200
2016	80.400	322.004	203.166
2017	95.365	171.485	171.301
2018	75.695	269.892	135.456
2019	67.220	235.105	89.470
Total	368.770	1.323.428	790.593

Metf. – metformina; Glib. – glibenclamida.

Fonte: Elaborado pelos autores.

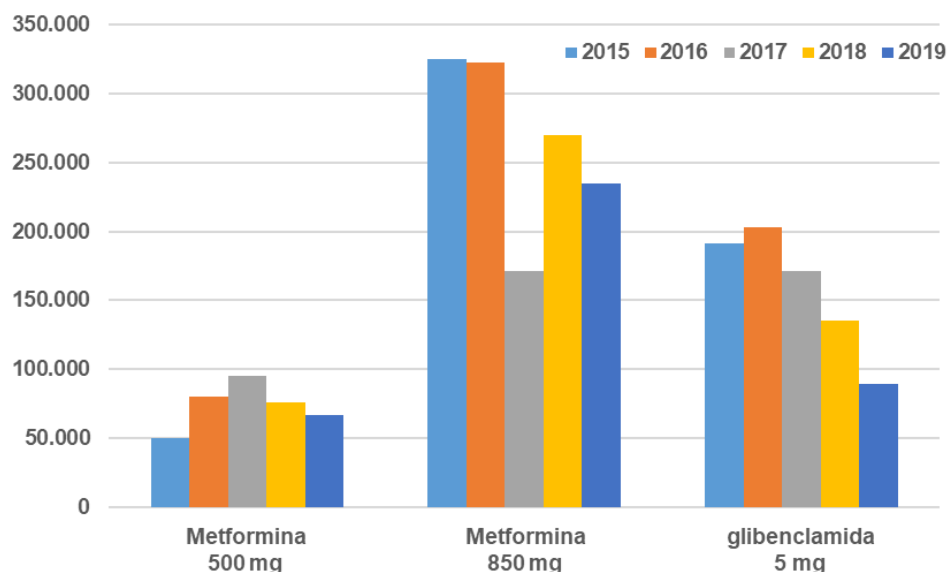
Conforme a Tabela 1, as médias anuais prescritas de metformina 500 mg, metformina 850 mg e glibenclamida 5 mg são, respectivamente, 73.754; 264.685,6 e 158.118,6. Provavelmente, a metformina 850 mg é a mais efetiva com efeito anti-hiperglicemiante, razão pela qual ter maior número de prescrição.

Verifica-se no Gráfico 1 que, no ano de 2017, houve aumento do número de dispensações de metformina 500 mg e diminuição do de metformina 850 mg. Isto pode ter ocorrido por falta do segundo medicamento na referida farmácia. Por outro lado, o número de dispensações de glibenclamida diminuiu com o decorrer dos anos, com exceção do ano de 2016, no qual houve um pequeno aumento.

Normalmente, os diabéticos fazem uso diário dos três medicamentos para manter a normoglicemia.

Os valores monetários desses medicamentos dispensados pelo Programa Farmácia Popular são R\$ 0,13 (metformina 500 mg), R\$ 0,14 (metformina 850 mg) e R\$ 0,07 (Glibenclamida 5 mg). A Tabela 2 apresenta o custo monetário total de cada medicamento durante todo o período da pesquisa.

Gráfico 1. Perfil das dispensações dos anti-hiperglicemiantes metformina (500 mg e 850 mg) e glibenclamida (5 mg), por ano, durante o período da pesquisa (Jan./2015-Dez./2019).



Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 2. Valores monetários parciais e totais do programa Farmácia Popular de cada medicamento anti-hiperglicemiante dispensado na farmácia municipal.

	Nº de dispensações	Valor por comprimido (R\$)	Valor total (R\$)
Metformina 500 mg	368.770	0,13	47.940,10
Metformina 850 mg	1.323.428	0,14	185.279,92
Glibenclamida 5 mg	790.593	0,07	55.341,51

Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 3. Número total de comprimidos anti-hipertensivos dispensados, por ano, pela referida farmácia municipal durante o período da pesquisa.

	Losartana 50 mg	Captopril 25 mg	Atenolol 50 mg	Atenolol 100 mg	Hidroclorotiazida 25 mg
2015	576.275	208.870	146.747	57.579	428.100
2016	799.016	219.565	162.510	57.623	527.105
2017	634.197	166.235	174.795	53.825	634.197
2018	739.599	131.175	166.870	44.080	739.604
2019	845.679	92.885	159.481	42.115	836.134
Total	3.594.766	818.730	810.403	255.222	3.192.140

Fonte: Elaborado pelos autores

Os dados apresentados na Tabela 2 mostram que a dispensação gratuita pelo SUS gerou uma economia de R\$ 288.561,53 referentes somente aos anti-hiperglicemiantes.

4.2 Perfil de Dispensação dos Anti-Hipertensivos

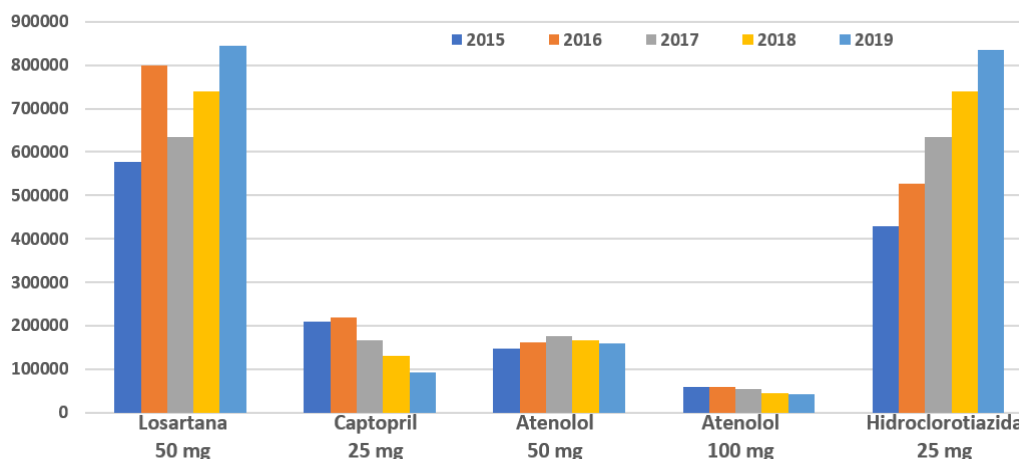
Dentre os anti-hipertensivos, há quatro classes principais, a saber (i) bloqueio específico da angiotensina II (losartana potássica), (ii) inibição da ECA

(captopril), (iii) bloqueio seletivo dos receptores cardíacos beta-1 (atenolol) e (iv) diuréticos (hidroclorotiazida).

Os perfis de dispensação dos medicamentos acima citados, do período

de Jan./2015-Dez./2019, foram obtidos da referida farmácia e estão apresentados na Tabela 3 e Gráfico 2.

Gráfico 2. Perfil das dispensações dos anti-hipertensivos, losartana (50 mg), captopril (25 mg), atenolol (50 mg e 100 mg) e hidroclorotiazida (25 mg), por ano, durante o período da pesquisa (Jan./2015-Dez./2019)



Fonte: Elaborado pelos autores

Conforme a Tabela 3 e o Gráfico 2, a losartana 50 mg seguida da hidroclorotiazida 25 mg são os anti-hipertensivos mais prescritos, e atenolol 100 mg, o menos. As médias anuais de losartana 50 mg, captopril 25 mg, atenolol 50 mg, atenolol 100 mg e hidroclorotiazida 25 mg são, respectivamente, 718.953,2; 163.746; 162.080,6; 51.044,4

e 638.428.

É evidente no Gráfico 2 que houve aumento no número de dispensação de losartana 50 mg (ligeiro) e de hidroclorotiazida 25 mg (acentuado). Por outro lado, houve queda de prescrição de captopril 25 mg e de atenolol 100 mg ao longo do tempo e manutenção do nível em relação ao atenolol 50 mg.

Tabela 4. Valores monetários parciais e totais do programa Farmácia Popular de cada medicamento anti-hipertensivo dispensado na farmácia municipal.

	Nº de dispensações	Valor por comprimido (R\$)	Valor total (R\$)
Losartana 50 mg	3.594.766	0,15	539.514,90
Captopril 25 mg	818.730	0,08	65.498,40
Atenolol 50 mg	810.403	0,08	64.832,24
Atenolol 100 mg	255.222	0,08	20.417,76
Hidroclorotiazida 25 mg	3.192.140	0,05	159.607,00

Fonte: Elaborado pelos autores.

Os valores monetários desses medicamentos dispensados pelo Programa Farmácia Popular são R\$ 0,15

(losartana 50 mg), R\$ 0,08 (captopril 25 mg), R\$ 0,08 (atenolol 50 mg e 100 mg) e 0,05 (hidroclorotiazida 25 mg). A Tabela 4

apresenta o custo monetário total respectivo durante todo o período da pesquisa.

Os dados apresentados na Tabela 4 mostram que a dispensação gratuita pelo SUS gerou uma economia de R\$ 849.870,30 referente somente aos anti-hipertensivos.

5 CONCLUSÕES

Normalmente, os idosos são portadores de *diabetes* e de hipertensão. Uma combinação diária frequente da posologia dos medicamentos para o tratamento dos mesmos é (i) manhã – glibenclamida 5 mg (jejum), metformina 500 mg, losartana 50 mg e hidroclorotiazida 25 mg (pós café da manhã); (ii) após almoço – metformina 850 mg e (iii) após jantar – metformina 500 mg. Caso o idoso adquirisse esses medicamentos pelo Programa Farmácia Popular, o mesmo teria o gasto diário de R\$ 0,67 e mensal de R\$ 20,10. Ao se levar em consideração somente esses princípios ativos, o custo não é oneroso, porém comumente indivíduos nessa faixa etária se encontram aposentados e, muitas vezes, fazem uso de polifarmácia. Isto mostra a importância da dispensação desses fármacos pelo SUS (gratuita) e pelo Programa de Farmácia Popular (baixo custo).

Em termos gerais, este estudo, realizado em uma cidade de aproximadamente 60.000 habitantes, mostrou que em cinco anos, a economia gerada pela dispensação gratuita de anti-hiperglicemiantes e anti-hipertensivos foi superior a R\$ 1.000.000,00.

REFERÊNCIAS

BAILEY, C. J. et al. Metformin. The new England Journal of Medicine, 29 Feb 1996.

BRASIL. LEI N° 8.080, DE 9 DE SETEMBRO DE 1990. Dispõe sobre as

condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília, DF. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm>. Acesso em: 12 maio 2020.

BRASIL. LEI N° 10.858, DE 13 DE ABRIL DE 2004. Autoriza a Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz a disponibilizar medicamentos, mediante ressarcimento, e dá outras providências. Brasília, DF. Disponível em: <<http://www.soleis.adv.br/farmaciapopulardobrasil.htm>>. Acesso em: 12 maio 2020.

CHAUDHURY, A. et al. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Frontiers in Endocrinology*. Vol.8, 24 Jan. 2017.

DINICOLANTONIO, J. J. et al. Meta-analysis of carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol). *The American journal of cardiology*, v. 111, n. 5, p. 765-769, 2013.

FLANNICK, J.; FLOREZ, J. C. Type 2 diabetes: genetic data sharing to advance complex disease research. *Nature reviews genetics*, Jul 2016.

GILLET, N. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Clin Biochem Rev*. Vol. 30, Nov. 2009.

KATAKAMI, N. et al. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia*. Vol 47. November 2004.

LAWLOR, D. A. et al. Genomics of Islet (Dys) function and Type 2 Diabetes. *Trends in Genetics*, Month Year, January

2017.

OLIVERA, C. M. X. Estudo da utilização dos inibidores da enzima conversora da angiotensina, captopril e enalapril, dispensados pelas farmácias das unidades públicas de saúde do Distrito Oeste de Ribeirão Preto-SP. 2009. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

PIMENTA, E. Hidroclorotiazida x clortalidona: os diuréticos tiazídicos são todos iguais. Rev Bras Hipertens, v. 15, n. 3, p. 166-167, 2008.

RAMOS, D. C.; CASALI, A. C. G. Antagonistas dos receptores da angiotensina II: uma revisão de classe. Revista Saúde e Desenvolvimento, v. 1, n. 1, p. 80-94, 2012.

ROVARIS, D. L. et al. Metformina e diabetes melito tipo 2: passado, presente

e farmacogética. Rev HCPA, v. 30, n. 4, p. 382-390, 2010.

SINGH, D. K. Estudos farmacogenéticos atualizados no diabetes mellitus tipo 2. Baishideng Publishing Group Inc, Ago. 2016.

SONG, K. M. et al. Polimorfismos KCNJ11, ABCC8 e TCF7L2 e resposta ao tratamento com sulfanilureia em pacientes com diabetes tipo 2: avaliação bioinformática. BMC Med Genet, 6 de jun. 2017.

MARINHO, N. B. P. et al. Risco para diabetes mellitus tipo 2 e fatores associados. Acta Paulista de Enfermagem, v. 26, n. 6, p. 569-574, 2013.

ZACARELLI, M. A. Hipoglicemiantes Oraís. CIR. VASC. ANG. 3, set. 1987.