



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**Antidiabéticos orais: perfil de utilização, efeitos secundários e interações medicamentosas**  
**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação**

**Davide Miguel Pires Esteves**

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
(Ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Samuel Silvestre  
Coorientador: Prof. Doutor Gilberto Alves

**Covilhã, outubro de 2014**



## **Dedicatória**

Este trabalho final é dedicado aos meus pais e alguns familiares que sempre me apoiaram e estiveram presentes no meu percurso académico. Sem eles nada seria possível.

Dedico também de forma especial à minha avó Pilar, que é diabética, e foi ao longo deste trabalho uma inspiração para mim.



# Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Samuel Silvestre, não só pelo apoio na elaboração desta dissertação bem como pelos seus conhecimentos e exigência que aplicou em todas as tarefas, fundamentais para o trabalho desenvolvido.

Ao meu coorientador, Professor Doutor Gilberto Alves, pela disponibilidade para ajudar em dúvidas relacionadas com o trabalho de dissertação e por todos os conhecimentos que transmitiu ao longo do percurso académico.

À Dr<sup>a</sup> Ana Margarida Abreu e a todos os elementos da Farmácia Crespo que tornaram o meu estágio curricular em farmácia comunitária numa experiência extremamente útil e enriquecedora tanto a nível pessoal como profissional.

Deixo aqui um agradecimento aos meus amigos Victor Almeida, Frederico Logarinho e André Agostinho pelo apoio, motivação e espírito de entreajuda não só ao longo deste trabalho mas também no meu percurso académico.

Quero agradecer de forma especial à Marisa Botelho, por toda a motivação que me deu para escrever este trabalho, pela amizade, pelo carinho e toda a dedicação que ela tem para comigo.

A todas as farmácias dos distritos de Castelo Branco e da Guarda que aceitaram colaborar no presente estudo e aos respetivos doentes pela participação no preenchimento dos questionários, sem os quais não teria sido possível a realização deste trabalho. A todos um enorme bem-haja.



## Resumo

No contexto da experiência profissionalizante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior, o presente trabalho encontra-se dividido em dois capítulos: capítulo I - caracterização do perfil de utilização, efeitos secundários e interações de antidiabéticos orais na Beira Interior e capítulo II - relatório de estágio em Farmácia Comunitária.

A componente de investigação baseou-se na aplicação de um inquérito para avaliar o perfil de utilização, efeitos secundários e interações medicamentosas dos fármacos antidiabéticos orais na população da Beira Interior. Para além das variáveis farmacológicas, os inquéritos aplicados neste estudo avaliam também outras variáveis relacionadas com a diabetes, como o controlo da glicemia capilar e a modificação do estilo de vida após o diagnóstico da doença e variáveis sociodemográficas. A amostra foi de 229 doentes diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2, sendo que a maioria tinha idades compreendidas entre 60 e 79 anos e um grau de escolaridade relativamente baixo. Em relação aos hábitos tabágicos e consumo de bebidas alcoólicas estes revelaram-se superiores nos homens. Adicionalmente, grande parte dos doentes em estudo faz controlo da glicemia capilar em casa e modificou o seu estilo de vida após o diagnóstico da doença. Hipertensão e dislipidémia foram as doenças concomitantes mais referidas pelos doentes e, como seria de esperar, os fármacos mais consumidos concomitantemente com antidiabéticos orais foram anti-hipertensores e antidislipidémicos. Os agentes antidiabéticos orais mais referidos foram a metformina e a gliclazida. As associações medicamentosas de metformina+vildagliptina e metformina+sitagliptina mostraram ter também um perfil de utilização considerável. Os efeitos secundários mais relatados foram alguns sintomas de desconforto gastrointestinal e tonturas. Relativamente ao estudo de possíveis interações, foram analisadas interações entre os próprios antidiabéticos orais e interações de antidiabéticos orais com outros fármacos, nomeadamente anti-hipertensores e antidislipidémicos.

Por fim, o segundo capítulo visa elucidar todo o funcionamento de uma farmácia comunitária e qual o papel do farmacêutico nesse contexto. A farmácia comunitária é uma unidade de saúde de extrema importância na sociedade, onde o farmacêutico desempenha um papel fulcral na melhoria dos cuidados de saúde da população. É necessário ter sempre presente o conceito de Cuidados Farmacêuticos, de modo a melhorar os resultados clínicos obtidos com o uso dos medicamentos, reduzindo assim a morbilidade e a mortalidade a eles associada.

O estágio curricular, no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, foi realizado entre o dia 6 de fevereiro e o dia 20 de junho de 2014 na Farmácia Crespo, na Covilhã.

## Palavras-chave

Antidiabéticos orais; diabetes tipo 2; interações; Beira Interior; farmácia comunitária.



## Abstract

In the context of the professional experience of the Integrated Master's degree in Pharmaceutical Sciences from the University of Beira Interior, this work is divided into two chapters: chapter I - characterization usage profile, side effects and interactions of oral antidiabetic drugs in Beira Interior; chapter II - internship report in community pharmacy.

The research component was based on the application of a survey to assess the usage profile, side effects and drug interactions of oral antidiabetic agents in the population of Beira Interior. In addition to the pharmacological variables, surveys used in this study also assessed other variables related to diabetes, such as capillary blood glucose control and modification of lifestyle after diagnosis of the disease and sociodemographic variables. The sample consisted of 229 patients diagnosed with type 2 diabetes *mellitus*, and most of them had ages between 60 and 79, and a relatively low education level. Concerning smoking habits and alcohol consumption these proved to be higher in men. In addition, most patients in the study make control of capillary blood glucose at home and changed their lifestyle after diabetes diagnosis. Hypertension and dyslipidemia were the most common concomitant diseases referred by the sample and as expected the drugs most consumed concomitantly with oral antidiabetic agents were antihypertensives and lipid-lowering agents. The most commonly used oral antidiabetic drugs were metformin and gliclazide. The drug combinations metformin+vildagliptin and metformin+sitagliptin also have a considerable use. The most frequently reported side effects were some symptoms of gastrointestinal discomfort and dizziness. Regarding the study of possible drug interactions between different oral antidiabetics and between these with other drugs, including antihypertensive and lipid-lowering were also analysed.

Finally, the second chapter aims to elucidate the entire activities performed in a community pharmacy and the role of the pharmacist in this context. Community pharmacy is a health care facility extremely important in society, where the pharmacist plays a crucial role in improving the health care of the population. One must always bear in mind the concept of "Pharmaceutical Care" in order to improve the clinical results obtained with the use of the drugs, thereby reducing the drug-related morbidity and mortality.

The traineeship within the Integrated Master's degree in Pharmaceutical Sciences, was carried out between February 6 and June 20, 2014, in Pharmacy Crespo, in Covilhã.

## Keywords

Oral antidiabetics; type 2 diabetes; interactions; Beira Interior; community pharmacy.



# Índice

Capítulo I - Caracterização do perfil de utilização, efeitos secundários e interações de antidiabéticos orais na Beira Interior .....	1
1 Introdução .....	1
1.1 Diabetes .....	1
1.2 Antidiabéticos orais .....	4
1.2.1 Fármacos que estimulam a secreção de insulina .....	4
1.2.2 Fármacos que não estimulam a secreção de insulina .....	6
1.2.3 Fármacos que aumentam a sensibilidade à insulina.....	7
1.3 Algoritmo de tratamento da DMT2 .....	14
1.3.1 Primeira opção - Metformina .....	15
1.3.2 Segundas opções terapêuticas .....	15
1.4 Interações entre antidiabéticos orais.....	17
1.4.1 Sulfonilureia - Metformina .....	17
1.4.2 Sulfonilureia - Tiazolidinadiona .....	17
1.4.3 Metformina - Tiazolidinadiona .....	18
1.4.4 Metformina - Inibidor da $\alpha$ -glucosidase.....	18
1.4.5 Derivados das glitinidas - Metformina .....	18
1.4.6 Derivados das glitinidas - Tiazolidinadiona .....	18
1.4.7 Combinações com inibidores da DPP-4 .....	18
1.5 Interações entre antidiabéticos orais e outros fármacos.....	20
1.5.1 Interações com os inibidores da DPP-4 .....	21
1.5.2 Metabolismo dos antidiabéticos orais e possíveis interações farmacocinéticas ...	21
1.6 Fármacos usados para a dislipidémia em doentes diabéticos .....	22
1.7 Fármacos usados para a hipertensão em doentes diabéticos.....	23
1.8 Suplementos vitamínicos e produtos naturais .....	24
1.8.1 Antioxidantes e vitaminas.....	24
1.8.2 Minerais e elementos vestigiais .....	25
1.8.3 Ácidos gordos polinsaturados .....	26
1.8.4 Coenzima Q10 .....	26
1.8.5 Produtos naturais .....	26

2	Objetivos .....	28
3	Métodos .....	29
3.1	Seleção da Amostra .....	29
3.2	Procedimento .....	29
3.3	Método de recolha de dados.....	29
3.4	Tratamento estatístico/análise de dados .....	30
4	Resultados .....	31
5	Discussão dos resultados .....	47
6	Limitações do estudo .....	53
7	Conclusões.....	54
8	Sugestões para trabalhos futuros.....	56
9	Bibliografia .....	57
Capítulo II - Estágio em Farmácia Comunitária.....		63
1	Introdução .....	63
2	Enquadramento legislativo da Farmácia Comunitária em Portugal .....	63
3	Organização da farmácia .....	64
3.1	Recursos Humanos.....	64
3.1.1	Diretor técnico.....	64
3.1.2	Farmacêutico.....	64
3.1.3	Técnico de Farmácia.....	64
3.1.4	Responsável pela limpeza.....	64
3.2	Instalações e equipamentos .....	65
3.3	Informação e documentação científica.....	67
4	Medicamentos e outros Produtos de Saúde.....	69
4.1	Regime Jurídico dos Medicamentos e outros conceitos relevantes.....	69
4.2	Sistemas de classificação mais utilizados em Farmácia Comunitária .....	70
4.2.1	Classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Code) .....	70
4.2.2	Classificação por forma farmacêutica .....	71
4.3	Tipos de produtos disponíveis na Farmácia .....	72
5	Aprovisionamento e armazenamento .....	73

5.1	CrITÉrios de seleÇão de um fornecedor e aquisiÇão de medicamentos e outros produtos de saúde .....	73
6	InteraÇão farmacêutico-utente-medicamento .....	75
6.1	ConsideraÇões ticas, deontológicas e técnicas .....	75
7	Dispensa de medicamentos .....	76
7.1	ReceÇão da prescriÇão e confirmaÇão da sua validade/autenticidade .....	76
7.2	InterpretaÇão da prescriÇão .....	77
7.3	ObtenÇão e cedência do medicamento/produto prescrito.....	77
7.4	VerificaÇão farmacutica da receita após a dispensa.....	78
7.5	Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes .....	78
7.6	Regimes de participaÇão .....	79
8	AutomedicaÇão .....	80
9	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde .....	81
9.1	Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene.....	81
9.2	Produtos dietéticos para alimentaÇão especial .....	82
9.3	Produtos dietéticos infantis .....	82
9.4	Fitoterapia e suplementos nutricionais.....	83
9.5	Medicamentos de uso veterinário (MUV) .....	83
9.6	Dispositivos Médicos.....	84
10	Outros cuidados de saúde prestados na farmácia onde decorreu o estágio.....	84
11	PreparaÇão de medicamentos .....	85
12	Contabilidade e gestão .....	87
12.1	Princípios gerais da legislaÇão laboral .....	87
12.2	Processamento de receituário e faturaÇão a entidades participadoras .....	87
13	Conclusão .....	88
14	Bibliografia.....	89
Anexo 1	.....	91
Anexo 2	.....	93
Anexo 3	.....	95
Anexo 4	.....	98



## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> - Complicações crónicas da diabetes .....	3
<b>Figura 2</b> - Mecanismo de ação das sulfonilureias e derivados das glitinidas .....	5
<b>Figura 3</b> - Mecanismo de ação dos inibidores da $\alpha$ -glucosidase .....	6
<b>Figura 4</b> - Ações da metformina .....	8
<b>Figura 5</b> - Mecanismo de ação das TZD .....	9
<b>Figura 6</b> - Modelo esquemático dos efeitos fisiológicos do GLP-1, mostrando o mecanismo de ação dos inibidores da DPP-4 .....	11
<b>Figura 7</b> - Mecanismo de reabsorção de glucose pelo SGLT2 .....	13
<b>Figura 8</b> - Algoritmo de controlo glicémico .....	14
<b>Figura 9</b> - HbA1c superior a 9.0% requer terapia com insulina .....	16
<b>Figura 10</b> - Classificação da amostra por género .....	31
<b>Figura 11</b> - Distribuição da amostra por faixas etárias .....	31
<b>Figura 12</b> - Distribuição da amostra por área de residência .....	32
<b>Figura 13</b> - Distribuição da amostra de acordo com a situação de residência .....	32
<b>Figura 14</b> - Distribuição dos doentes que vivem sozinhos por faixa etária .....	33
<b>Figura 15</b> - Distribuição da amostra por grau de escolaridade .....	33
<b>Figura 16</b> - Distribuição da amostra de acordo com os hábitos tabágicos .....	34
<b>Figura 17</b> - Hábitos tabágicos tendo em conta o sexo .....	34
<b>Figura 18</b> - Distribuição da amostra de acordo com o consumo de bebidas alcoólicas .....	35
<b>Figura 19</b> - Classificação do consumo de bebidas alcoólicas .....	35
<b>Figura 20</b> - Consumo de bebidas alcoólicas tendo em conta o sexo .....	36
<b>Figura 21</b> - Distribuição da amostra de acordo com a duração da doença .....	36
<b>Figura 22</b> - Outras doenças presentes em doentes com DMT2 .....	37
<b>Figura 23</b> - Distribuição da amostra de acordo com o local onde efetua o controlo glicémico .....	37
<b>Figura 24</b> - Distribuição da amostra de acordo com a medição da glicemia .....	38
<b>Figura 25</b> - Valores de glicemia nos doentes que realizaram medição em jejum .....	38
<b>Figura 26</b> - Valores de glicemia nos doentes que realizaram medição pós-prandial .....	39
<b>Figura 27</b> - Distribuição da amostra de acordo com o consumo de suplementos ou produtos naturais .....	39
<b>Figura 28</b> - Suplementos ou produtos naturais consumidos pela amostra em estudo .....	40
<b>Figura 29</b> - Distribuição da amostra tendo em conta a alteração do estilo de vida .....	40
<b>Figura 30</b> - Tipo de antidiabéticos orais referidos na amostra em estudo .....	41
<b>Figura 31</b> - Antidiabéticos orais mais usados na amostra do estudo .....	41
<b>Figura 32</b> - Distribuição da amostra tendo em conta a incidência de efeitos secundários .....	42
<b>Figura 33</b> - Tipo de efeitos secundários referidos pelos doentes que participaram no estudo .....	42
<b>Figura 34</b> - Efeitos secundários em doentes medicados com metformina, quer em monoterapia quer em associação com outros .....	43

<b>Figura 35</b> - Efeitos secundários em doentes medicados com gliclazida, quer em monoterapia quer em associação com outros .....	43
<b>Figura 36</b> - Efeitos secundários em doentes medicados com a associação metformina+vildagliptina, quer em monoterapia quer em associação com outros .....	44
<b>Figura 37</b> - Efeitos secundários em doentes medicados com a associação metformina+sitagliptina, quer em monoterapia quer em associação com outros .....	45
<b>Figura 38</b> - Outra medicação utilizada pelos doentes da amostra em estudo.....	45
Figura 39 - Receita para preparação de um manipulado .....	95
Figura 40 - Receita para preparação de um manipulado .....	96
Figura 41 - Receita para preparação de um manipulado .....	97

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Doses e duração de ação das sulfonilureias e derivados das glitinidas .....	5
Tabela 2 - Efeitos metabólicos e vasculares da metformina .....	7
Tabela 3 - Comparação dos Inibidores da DPP-4.....	12
Tabela 4 - Comparação dos diferentes inibidores SGLT2.....	13
Tabela 5 - Comparação da combinação de metformina com sulfonilureias .....	17
Tabela 6 - Ensaios clínicos com sitagliptina .....	19
Tabela 7 - Ensaios clínicos com vildagliptina.....	19
Tabela 8 - Ensaios clínicos com saxagliptina .....	20
Tabela 9 - Metabolismo de antidiabéticos orais .....	22
Tabela 10 - Quadro técnico da farmácia.....	65
Tabela 11 - Equipamentos e elementos que devem estar presentes na farmácia .....	66



## Lista de Acrónimos

AC	Anticoagulantes
AG	Antiagregantes
AGJ	Anomalia da glicemia em jejum
ARA	Antagonista do recetor da angiotensina
ATC	<i>Anatomical therapeutic chemical code</i>
AUC	Área sob a curva
BEC	Bloqueador dos canais de cálcio
C <sub>max</sub>	Concentração máxima
CTT	Correios de Portugal
CYP450	Citocromo P450
DCI	Denominação comum internacional
DCV	Doença cardiovascular
DG	Diabetes gestacional
DL	Decreto-lei
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
DPP-4	Dipeptidil peptidase 4
EDP	Energia de Portugal
FSA	Faça segundo a arte
GI	Gastrointestinal
GLN	Glitinidas
GLP	Péptido "glucagon-like"
GLUT-4	Transportador-4 de glucose
HbA1c	Hemoglobina glicada A1c
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
INFARMED	Autoridade nacional do medicamento e produtos de saúde
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
MUV	Medicamentos de uso veterinário
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogénio endotelial
PRM	Problemas relacionados com medicamentos
PT	Portugal telecomunicações
RCM	Resumo das características do medicamento
ROS	Espécies reativas de oxigénio
SAMS	Sindicatos dos bancários sul e ilhas
SGLT2	Co-transportador 2 sódio-glucose
Sifarma	Sistema informático da associação nacional de farmácias
SNS	Sistema nacional de saúde
SU	Sulfonilureias
TDG	Tolerância diminuída à glucose
TZD	Tiazolidinadionas
VALORMED	Sociedade gestora de resíduos de embalagens e medicamentos
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade



# Capítulo I - Antidiabéticos orais: perfil de utilização, efeitos secundários e interações medicamentosas

## 1 Introdução

### 1.1 Diabetes

A diabetes *mellitus* é uma doença crónica cada vez mais frequente na nossa sociedade, e a sua prevalência aumenta muito com a idade, atingindo ambos os sexos em todas as idades (1). Esta doença caracteriza-se pela presença de níveis anormalmente elevados de glicemia, o que leva a consequências nefastas para o organismo e que, a longo prazo, pode causar complicações macrovasculares e microvasculares como retinopatia, neuropatia e nefropatia (2, 3).

Existem vários tipos de diabetes, sendo os mais conhecidos, o tipo 1 também denominado por diabetes *mellitus* insulino dependente, e o tipo 2, ou diabetes *mellitus* não insulino dependente (2, 4). É de destacar ainda a diabetes gestacional (DG), que corresponde a qualquer grau de anomalia do metabolismo da glicose documentado, pela primeira vez, durante a gravidez. As mulheres que tiveram DG apresentam um risco aumentado de desenvolver diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) em anos posteriores. A DG está também associada a um risco aumentado de obesidade e de perturbações do metabolismo da glicose durante a infância e a vida adulta dos descendentes (1).

A diabetes *mellitus* tipo 1 é uma doença autoimune que tem origem numa deficiência absoluta de insulina devido à destruição das células B pancreáticas produtoras de insulina(1, 5).

A DMT2 é uma doença que pode ser causada por múltiplos fatores, e que é caracterizada geralmente por uma resistência à insulina associada com hiperinsulinemia e hiperglicemia mas também com aterosclerose, hipertensão arterial e perfil lipídico alterado (2, 6, 7).

A diabetes tipo 2 atinge proporções de uma verdadeira epidemia e, segundo a Organização Mundial de Saúde, prevê-se que em 2025 haja 300 milhões de doentes diabéticos no mundo. Em relação à prevalência da diabetes em Portugal, esta é de 12,7% na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos, com base nos Censos de 2011 (1). O aumento da prevalência da diabetes tem sido atribuído ao “estilo de vida moderno”, ligado ao aumento da população obesa e sedentária (2).

De acordo com a Norma DGS N.º 2/2001, de 14/01/2011, os **critérios de diagnóstico de Diabetes** são os seguintes (1):

- Glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dl

- Sintomas clássicos de descompensação + Glicemia ocasional  $\geq 200$  mg/dl
- Glicemia  $\geq 200$  mg/dl às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral com 75 gramas de glicose
- Hemoglobina glicada A1c (HbA1c)  $\geq 6,5$  %.

A hiperglicemia intermédia, também conhecida como “pré-diabetes”, é uma condição em que os indivíduos apresentam níveis de glicose no sangue superiores ao normal, contudo, não são suficientemente elevados para serem classificados como diabetes *mellitus*. Os indivíduos com hiperglicemia intermédia podem ter uma anomalia da glicemia em jejum (AGJ) ou uma tolerância diminuída à glicose (TDG), ou ambas as condições simultaneamente. Estas condições são atualmente reconhecidas como um fator de risco vascular e um aumento de risco para a diabetes (1).

Os critérios de diagnóstico da hiperglicemia intermédia ou de identificação de categorias de risco aumentado para a diabetes são, de acordo com a Norma DGS N.º 2/2011, de 14/01/2011, os seguintes (1):

- Anomalia da glicemia em jejum (AGJ) – Glicemia em jejum  $\geq 110$  mg/dl e  $<126$  mg/dl
- Tolerância diminuída à glicose (TDG) – Glicemia às 2 horas após a ingestão de 75 gr de glicose  $\geq 140$  mg/dl e  $<200$  mg/dl

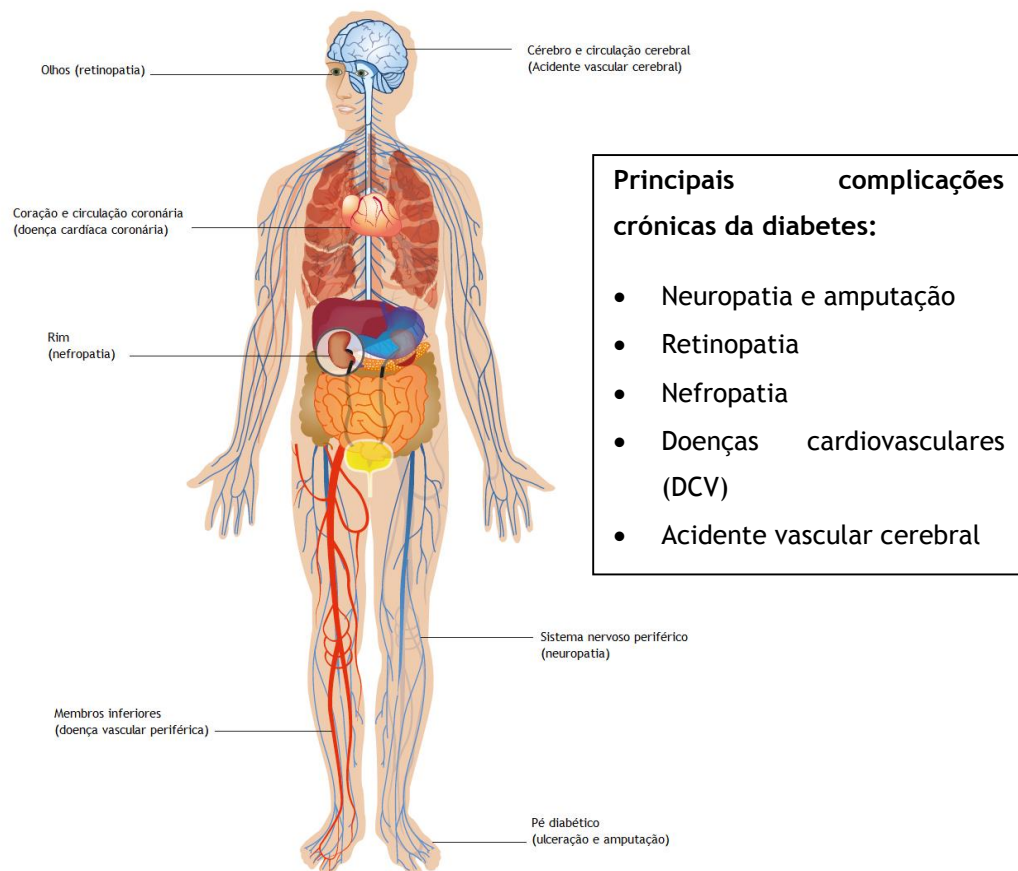
A persistência de um nível elevado de glicose no sangue pode resultar em lesões nos tecidos, mesmo na ausência de sintomas. Embora a evidência dessas lesões possa ser encontrada em diversos órgãos, é nos rins, olhos, nervos periféricos e sistema vascular, que se manifestam as principais complicações da doença (8).

De facto, em praticamente todos os países desenvolvidos, a diabetes é a principal causa de cegueira, insuficiência renal e amputação de membros inferiores. Atualmente, esta doença é considerada uma das principais causas de morte, principalmente por implicar um risco significativamente aumentado de doença coronária e de acidente vascular cerebral (8).

Adicionalmente, além do sofrimento humano que as complicações relacionadas com esta patologia causam nas pessoas com diabetes *mellitus* e nos seus familiares, os seus custos económicos são enormes. Estes custos incluem os cuidados de saúde, a perda de rendimentos e os custos económicos para a sociedade em geral, a perda de produtividade e os custos associados às oportunidades perdidas para o desenvolvimento económico (8).

Na figura 1 estão presentes as principais complicações da diabetes: neuropatia e amputação, retinopatia, nefropatia, e doenças cardiovasculares (8). O termo doenças cardiovasculares engloba doenças relacionadas com o coração (como insuficiência cardíaca, arritmias e doenças coronárias) e doenças relacionadas com os vasos sanguíneos (como a hipertensão arterial). A obesidade abdominal e um estilo de vida sedentário são os dois fatores de risco mais relevantes no desenvolvimento de DMT2. De facto, vários estudos demonstraram que uma redução

significativa do peso pode melhorar não só o controlo glicémico, mas também a secreção e ação da insulina (9-11).



**Figura 1** - Complicações crônicas da diabetes, adaptado de *International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 2013* (8)

A redução do peso corporal depende da motivação do doente para alterar os seus hábitos e o seu estilo de vida (11). Esta pode ser conseguida através de um aumento da atividade física, modificação da dieta e/ou por uma intervenção cirúrgica. Neste âmbito, sabe-se que a atividade física aumenta a sensibilidade à insulina, desde que seja feita com regularidade. Embora estas medidas não farmacológicas nem sempre sejam eficazes em tratamento isolado, são uma pedra fulcral em todos os planos de tratamento de doentes com diabetes tipo 2 (4, 9-11).

A terapia farmacológica desta patologia deve ser iniciada em doentes em que a dieta e o exercício físico não sejam suficientes para atingir um controlo metabólico adequado (9, 10).

Para isso, existem várias classes aprovadas de antidiabéticos orais, podendo ser designados como antidiabéticos orais clássicos e os mais recentes apenas como antidiabéticos orais. Assim, como opções terapêuticas clássicas estão disponíveis as sulfonilureias, biguanidas, inibidores da  $\alpha$ -glucosidase, glitazonas e glitinidas (9, 10). Como novas opções terapêuticas para a

diabetes tipo 2 surgem os incretinomiméticos, os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e inibidores do co-transportador 2 sódio-glicose (SGLT2) (12-14).

## 1.2 Antidiabéticos orais

### 1.2.1 Fármacos que estimulam a secreção de insulina

#### Sulfonilureias

Esta classe de fármacos começou a ser usada para o tratamento da DM2 durante a década de 50 do século passado, surgindo algumas dúvidas em relação à sua segurança desta classe nos anos 70. Nesta década foi reportado pela *University Group Diabetes Program* que a tolbutamida, o primeiro fármaco desta classe, apresentava toxicidade cardiovascular (15).

Nas décadas de 70 e 80 surgiram novas sulfonilureias e com um perfil melhorado de efeitos secundários, denominadas por sulfonilureias de segunda geração, como por exemplo a glibenclamida, gliclazida e glipizida (9, 15). Por último, a glimepirida foi introduzida no final dos anos 90 e oferece vantagens em relação às outras sulfonilureias. De facto, a glimepirida demonstrou ter menor risco de ganho de peso e de ocorrência de hipoglicemia quando comparada com as sulfonilureias da primeira geração (15).

As sulfonilureias estimulam a secreção de insulina através da interação com um recetor específico presente na superfície das células B pancreáticas (9, 15). Os fármacos desta classe provocam o encerramento dos canais de  $K^+$  dependentes de ATP da membrana, o que resulta numa despolarização da célula B devido à entrada de  $Ca^{2+}$  (16). A célula, ao sofrer uma despolarização, irá segregar insulina (figura 2), que posteriormente conduzirá a uma diminuição da concentração de glicose no sangue (10, 17).

As sulfonilureias cuja comercialização se encontra aprovada pelo INFARMED são usadas em diferentes doses e apresentam diferenças na sua duração de ação (tabela 1), permitindo um ajuste às necessidades terapêuticas dos diferentes doentes. Existem também cada vez mais formulações de libertação prolongada, como a gliclazida (Diamicron®), em que a dose máxima diária não tem que ser tão elevada quanto a das formulações de libertação imediata para se observarem os efeitos terapêuticos, diminuindo também o risco de hipoglicemia.

#### Glitinidas

Os fármacos da família das glitinidas disponíveis no mercado são a repaglinida e a nateglinida. Esta classe diferencia-se das sulfonilureias pelo seu início de ação geralmente mais rápido e uma duração de ação mais curta (tabela 1). No entanto, o mecanismo de ação parece ser similar ao das sulfonilureias, como mostra a figura 2 (5, 9, 18).

As principais desvantagens das glitinidas, em relação a outros antidiabéticos orais, são poderem originar ganho de peso e hipoglicemia, a necessidade de administração 3 vezes ao dia, 15 - 30

min antes das refeições, e o seu relativamente elevado custo (18). Algumas destas desvantagens são comuns às sulfonilureias, como já foi referido anteriormente.

Tabela 1 - Doses e duração de ação das sulfonilureias e derivados das glitinidas (5, 9, 15, 18)

Estimuladores da secreção de insulina	Dose diária	Duração de ação
Glibenclamida	2,5 - 15	Intermédia / Longa
Glimepirida	1 - 6	Intermédia
Glipizida	2,5 - 20	Curta / Intermédia
Gliclazida	40 - 320	Intermédia
Nateglinida	180 - 540	Curta
Repaglinida	0,5 - 1	Curta

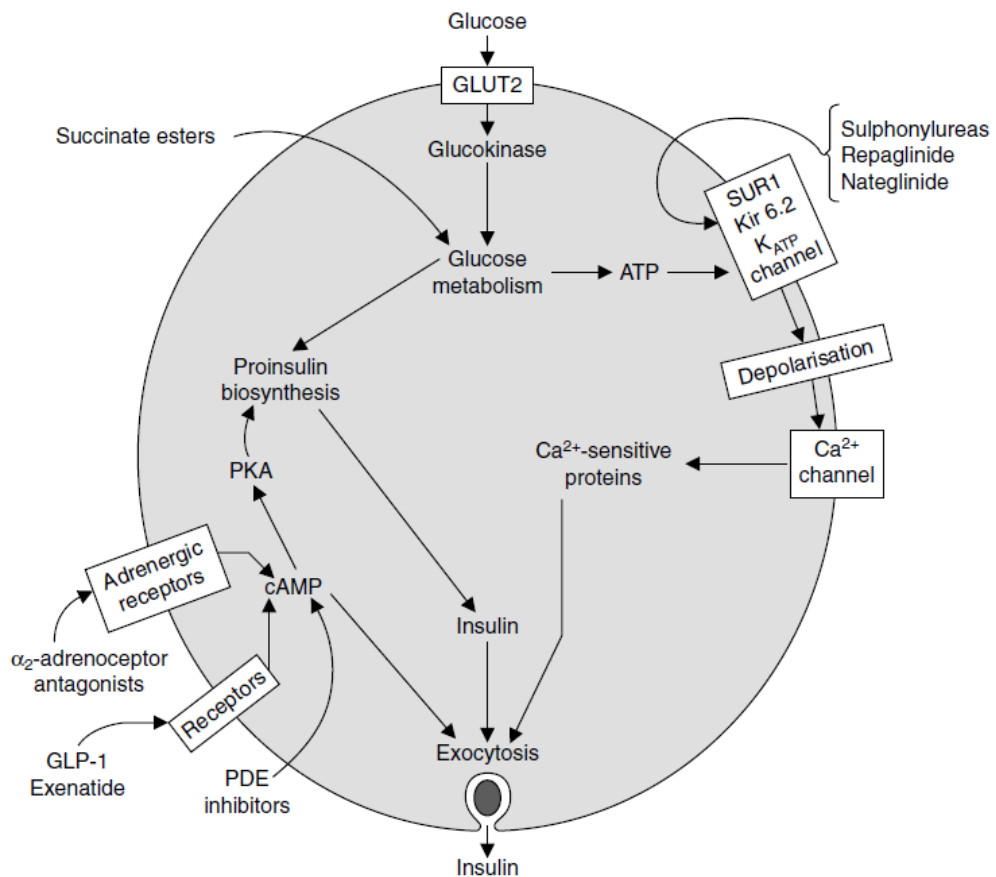


Figura 2 - Mecanismo de ação das sulfonilureias e derivados das glitinidas, SUR1: recetor da sulfonilureia, Kir 6.2: canal de potássio, GLUT2: transportador-2 de glucose, PKA: proteína cinase A, cAMP: monofosfato de adenosina cíclica, GLP-1: péptido “glucagon-like”, ATP: trifosfato de adenosina, adaptado de Krentz et al., 2005 (15)

## 1.2.2 Fármacos que não estimulam a secreção de insulina

### Inibidores da $\alpha$ -glucosidase

Os inibidores da enzima  $\alpha$ -glucosidase atrasam a digestão dos hidratos de carbono no intestino (Figura 3), levando assim a uma redução da glicemia pós-prandial (4, 19). A acarbose foi o primeiro inibidor da  $\alpha$ -glucosidase a ser introduzido no mercado, no início dos anos 90 do século passado (15).

Esta classe de fármacos parece não provocar ganho de peso, pode reduzir a hiperglicemia pós-prandial em diabéticos e alguns estudos defendem que reduz os níveis de triglicéridos no plasma (15, 19).

A acarbose tem uma fraca absorção a nível intestinal (inferior a 2%) e é degradada por amilases e pela flora intestinal, sendo alguns produtos da degradação absorvidos sistemicamente e, posteriormente, eliminados na urina ao fim de 24h (9, 15).

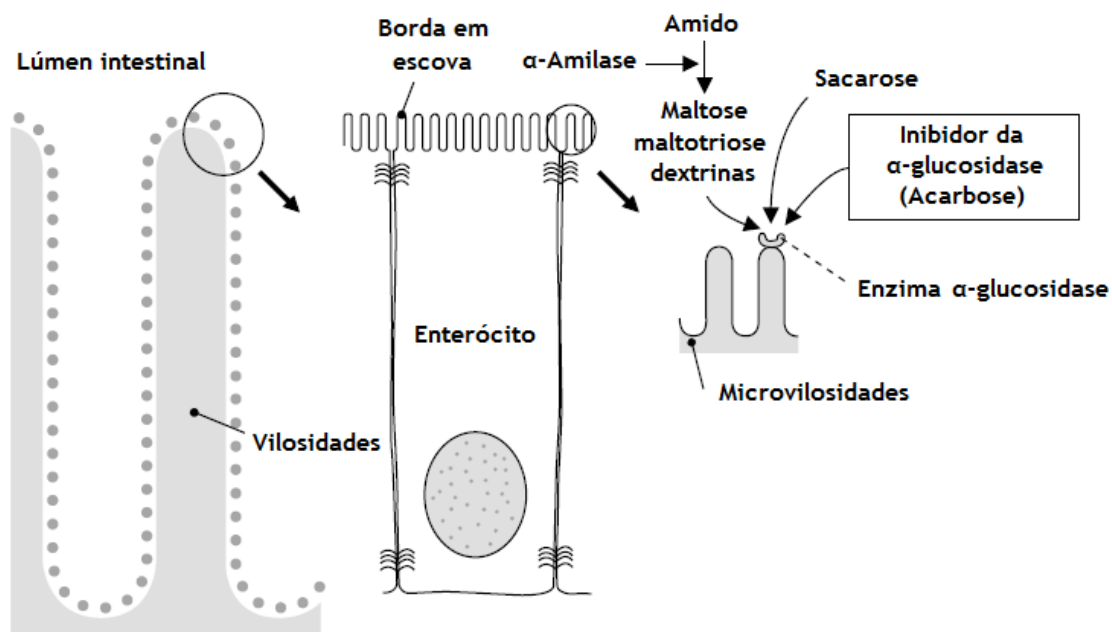


Figura 3 - Mecanismo de ação dos inibidores da  $\alpha$ -glucosidase, adaptado de Krentz et al., 2005 (15)

A acarbose é menos eficaz que a metformina e que as sulfonilureias no tratamento da diabetes *mellitus*, reduzindo os níveis de HbA1c na ordem dos 0,5-0,8% (18). Um inibidor da  $\alpha$ -glucosidase pode ser utilizado em monoterapia em doentes com DMT2, quando os níveis de glucose não estão adequadamente controlados por medidas não farmacológicas. Esta classe de fármacos pode ser um tratamento de primeira linha útil em indivíduos que têm concentrações de glucose ligeiramente elevadas e hiperglicemia pós-prandial mais marcada (15).

Em relação aos efeitos adversos da acarbose, que é o único fármaco desta classe comercializado em Portugal, o desconforto gastrointestinal (GI) pode ocorrer com frequência, sobretudo na

fase inicial do tratamento, e os valores das transaminases podem também sofrer alterações com a terapia (5, 20). Os hidratos de carbono parcialmente digeridos pela  $\alpha$ -glucosidase devido à sua inibição acabam por ser fermentados pela flora intestinal causando flatulência, desconforto abdominal e, por vezes, diarreia. Em ensaios clínicos, 25-45% dos participantes descontinuou o uso de inibidores de  $\alpha$ -glucosidases, como resultado destes efeitos adversos (18). Para minimizar estes efeitos indesejáveis é habitual fazer-se a um aumento gradual da dose e aconselhar-se o doente a fazer refeições ricas em hidratos de carbono complexos, de modo a que o desconforto GI seja o menor possível. Ao fim de algum tempo de tratamento, normalmente, os sintomas GI vão diminuindo gradualmente, acabando até por desaparecer, o que reflete uma resposta adaptativa do trato GI (15).

### 1.2.3 Fármacos que aumentam a sensibilidade à insulina

#### Biguanidas

Na década de 1950 surgiram 3 fármacos classificados como biguanidas, a metformina, a fenformina e a buformina. A fenformina foi retirada na década de 1970 em muitos países por ter originado um elevado número de casos de acidose láctica. A utilização da buformina nunca foi aprovada num elevado número de países, ficando o seu uso restrito a pequenas áreas, também pela mesma razão que a fenformina (5, 15).

A metformina é a única biguanida comercializada, tendo uma ampla utilização no mundo, sendo usada quase em todos os países e, na maioria das vezes, como primeira linha no tratamento da DMT2 (15, 18).

A metformina tem vários efeitos metabólicos e vasculares no organismo, o que leva a benefícios clínicos relacionados com a diminuição dos níveis de glucose. A tabela 2 representa os principais destes efeitos, quer a nível metabólico quer a nível vascular. Uma vez que este é o fármaco mais usado na DMT2, foi dado maior destaque aos efeitos deste no organismo.

Tabela 2 - Efeitos metabólicos e vasculares da metformina (5, 9, 15)

Efeitos metabólicos e vasculares da metformina			
Ação anti-hiperglicemiante	Suprime a produção hepática de glucose	Aumenta a utilização de glucose mediada por insulina	Diminui a oxidação de ácidos gordos
Melhora o perfil lipídico	Reduz os níveis de triglicéridos	Diminui os ácidos gordos e colesterol LDL no plasma	Aumenta o colesterol HDL em alguns doentes
Efeitos vasculares	Aumento da fibrinólise	Diminui os níveis de PAI-1 (inibidor do ativador do plasminogénio endotelial)	Melhora a função endotelial
Resistência à insulina	Diminui as necessidades de insulina endógena ou exógena	Reduz as concentrações basais de insulina plasmática	

O mecanismo molecular de ação da metformina ainda não está completamente conhecido (21), estando na figura 4 esquematizados os efeitos deste fármaco nos diferentes tipos de tecidos do organismo (15).

Como se pode observar pela Figura 4 e pela Tabela 2, a metformina diminui a produção de glucose no fígado e a resistência periférica à insulina, aumenta o metabolismo anaeróbico de glucose no intestino que leva ao aumento dos níveis de lactato, contribuído também para uma redução da produção hepática de glucose (5, 15).

As vantagens da metformina em relação aos outros antidiabéticos orais clássicos são um risco inferior de hipoglicemia, não contribui para o aumento de peso e reduz inequivocamente o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular. A metformina pode ser a melhor escolha para os doentes que também sofrem de insuficiência cardíaca (5).

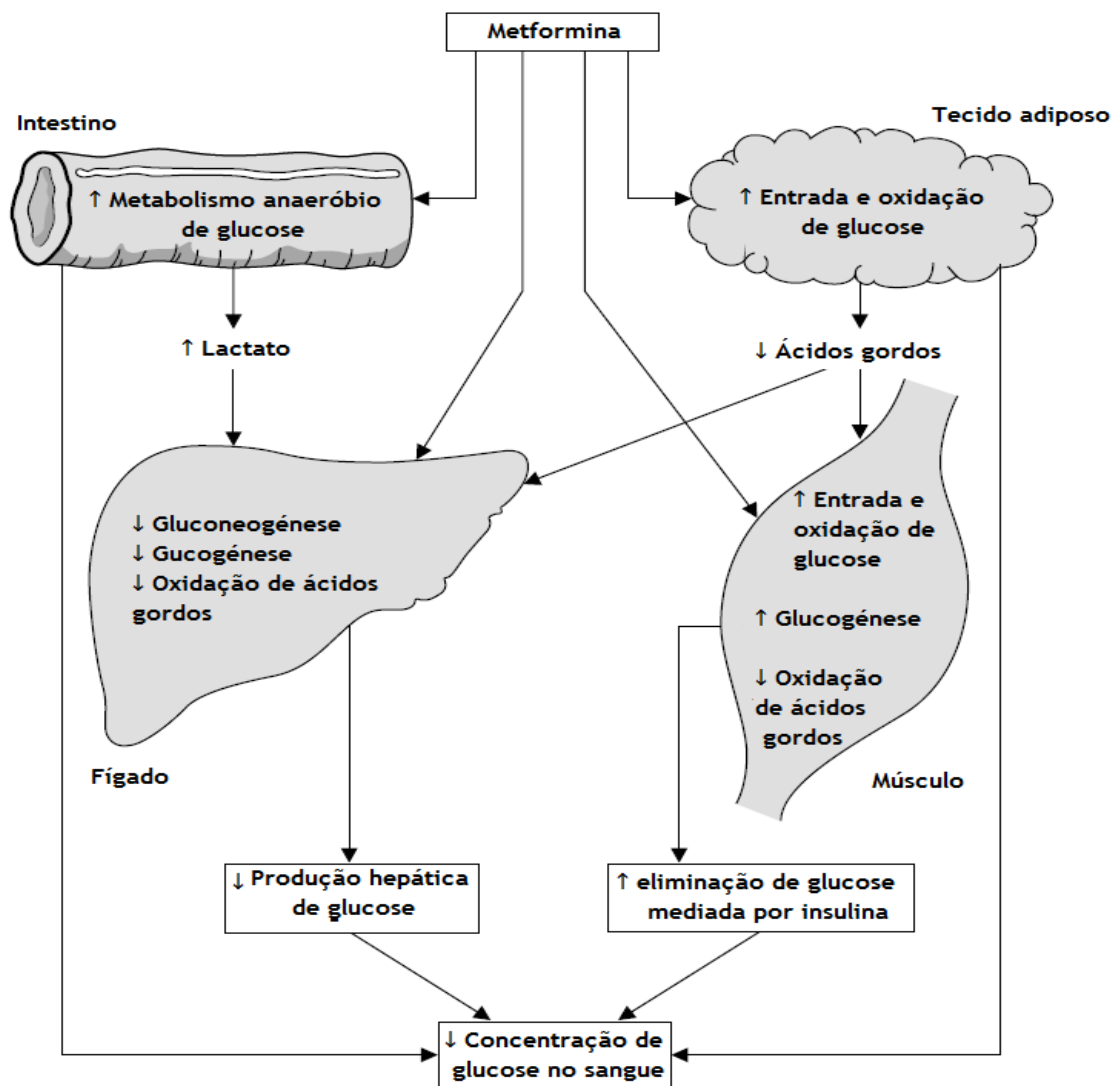
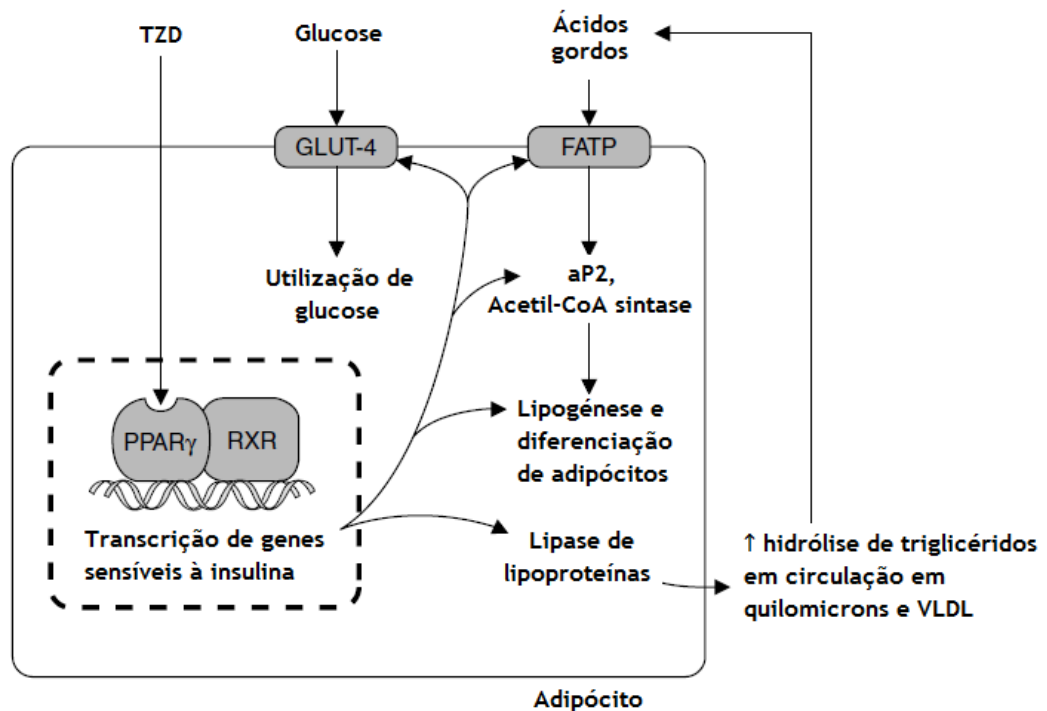


Figura 4 - Ações da metformina, ↓: decréscimo, ↑: aumento, adaptado de Krentz et al., 2005 (15)

Pelos seus efeitos na glicemia, a metformina, em monoterapia pode baixar os valores de HbA1c até 1,5 % (5). Geralmente, este fármaco é bem tolerado e os efeitos indesejáveis mais frequentes são alguns sintomas GI que surgem no início do tratamento (4). Quando usada em monoterapia a metformina não tem tendência a causar hipoglicemia e pode ser usada com segurança em indivíduos que se encontrem num estado de pré diabetes (5, 18).

### Tiazolidinadionas (TZDs)

A pioglitazona é o único fármaco deste grupo que é comercializado atualmente em Portugal, estando na figura 5 esquematizado o mecanismo de ação das tiazolidinadionas (TZDs). As TZDs melhoram a captação de glucose através do transportador de glucose 4 no músculo esquelético e reduzem a taxa de gluconeogénese a nível hepático (5, 15, 22). Relativamente ao metabolismo lipídico, estes fármacos estimulam a lipogénese pela via do recetor ativado por proliferadores do peroxissoma  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ), levando assim a uma diminuição da circulação de ácidos gordos não esterificados, como se apresenta a figura 5 (15).



**Figura 5** - Mecanismo de ação das TZD; aP2 = proteína de ligação de ácidos gordos; = CoA coenzima A; FATP = proteína transportadora de ácidos gordos; GLUT-4 = transportador de glucose; PPAR $\gamma$  = recetor ativado por proliferadores do peroxissoma  $\gamma$ ; RXR = recetor do retinoide X =; VLDL = lipoproteínas de muito baixa densidade; ↑ indica aumento. Adaptado de Krentz *et al.*, 2005 (15)

A pioglitazona pode ser usada em doentes diabéticos com dislipidémia, uma vez que, como referido, melhora o perfil lipídico dos doentes, para além de ajudar a baixar os níveis de glucose no sangue (15, 22). Adicionalmente, a melhor escolha para doentes com patologias cardiovasculares como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e síndrome coronário agudo pode ser a pioglitazona (22).

Em monoterapia, este fármaco pode levar a uma redução da HbA1c entre 0,5% e 0,8% (9) e, em associação com sulfonilureias ou metformina mostra também uma redução significativa da HbA1c, que pode oscilar entre 0,5 e 1,5% (15).

Os principais efeitos indesejados desta classe de fármacos são ganho de peso e retenção de líquidos, especialmente quando usados em combinação com insulina. Esta classe farmacológica tem sido alvo de grande preocupação ao nível da segurança, uma vez que foram detetados casos graves de enfarte do miocárdio e aumento da mortalidade cardiovascular em doentes que usavam a rosiglitazona, um membro desta classe recentemente retirado do mercado (5).

### **Incretinomiméticos ou agonistas péptido “glucagon-like” (GLP)**

As incretinas são substâncias que são libertadas no intestino em resposta à ingestão de nutrientes, e que contribuem para a diminuição dos níveis de glucose (5). Em 1964, Elrick descreveu, pela primeira vez, o efeito da incretina através de experiências com administração endovenosa de glucose e observando a resposta ao nível da insulina (23). Mais tarde, foi evidenciado que em indivíduos saudáveis esta substância era responsável por 50 a 70% da resposta da insulina após uma refeição (5).

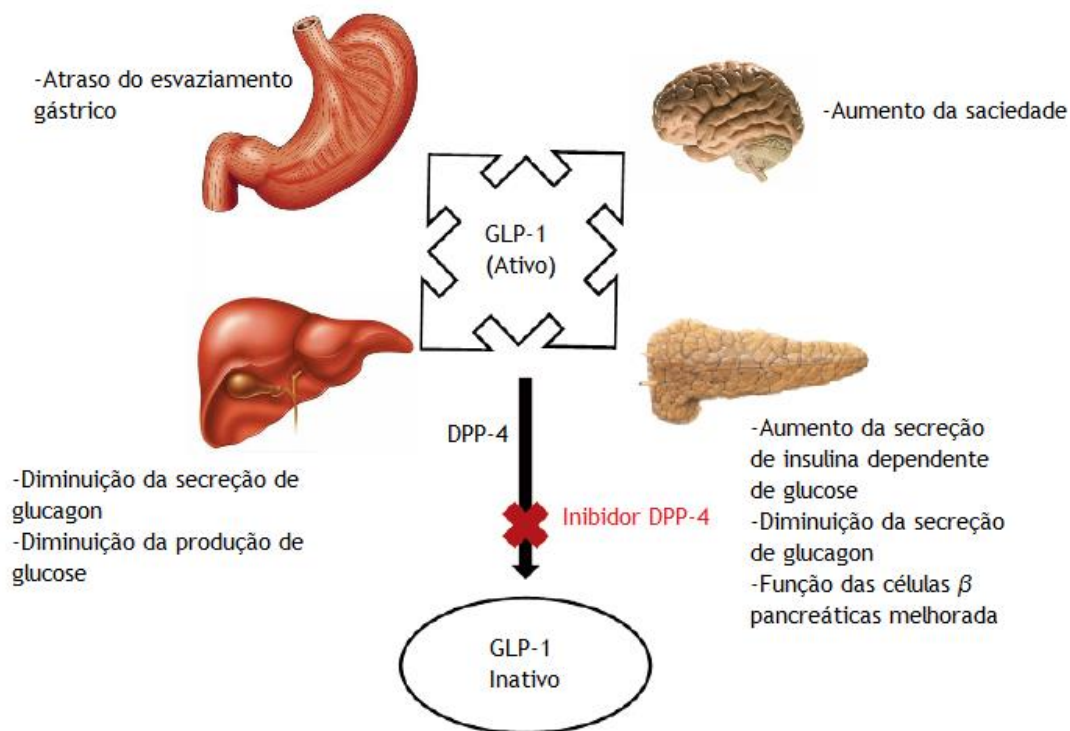
As incretinas são libertadas no trato GI durante a ingestão de alimentos e ligam-se a recetores específicos acoplado à proteína G que se encontram no pâncreas, estomago, músculo esquelético, coração, pulmão e cérebro (24, 25).

O primeiro fármaco desta família a ser introduzido no mercado foi o exenatido e requer a administração subcutânea duas vezes ao dia. Posteriormente, foi aprovada a comercialização do liraglutido que requer apenas uma administração por dia (25)

### **Inibidores da DPP-4**

A dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) é uma enzima complexa expressa amplamente no organismo, que pode ser encontrada, quer ancorada em membranas, quer solubilizada no sangue. A importância da DPP-4 ao nível das incretinas é a inativação destas, permitindo apenas um tempo de meia vida de alguns minutos a estas hormonas (25).

Neste âmbito, surgiu uma nova classe de fármacos para o tratamento da DMT2, os inibidores da DPP-4, prolongando assim a vida das incretinas, de modo a potenciar os efeitos destas ao nível da insulina e assim diminuir os níveis de glucose no sangue (5, 25). Como mostra a figura 6, os inibidores da DPP-4 inibem a degradação enzimática do GLP-1, que é uma incretina endógena, levando ao aumento das concentrações de GLP-1 ativo. Assim sendo, aumentam alguns efeitos do GLP-1 no organismo, ocorrendo uma melhor secreção de insulina dependente de glucose, diminuição da secreção de glucagon e diminuição da produção de glucose hepática (13).



**Figura 6** - Modelo esquemático dos efeitos fisiológicos do GLP-1, mostrando o mecanismo de ação dos inibidores da DPP-4, adaptado de *Neumiller, 2010* (13, 26)

Os inibidores DPP-4 têm a vantagem de terem administração oral, ao contrário dos análogos da incretina, que exigem uma administração subcutânea (25).

O primeiro fármaco desta classe foi a sitagliptina, aprovada em 2006, e encontra-se em uso na maioria dos países a nível mundial, incluindo a Índia. Seguiu-se a vildagliptina, que está disponível na União Europeia e noutros países, desde 2007. Outras gliptinas foram introduzidas posteriormente, como é o caso da saxagliptina, em 2009, a alogliptina, em 2010, inicialmente apenas presente no Japão, e a linagliptina, que foi recentemente aprovada nos Estados Unidos, Europa e Japão (27).

Comparando com os outros agentes hipoglicemiantes, as gliptinas produzem uma redução similar dos níveis de HbA1c, mas estas possuem várias vantagens clínicas em relação aos fármacos mais antigos (26, 27). Por exemplo, apresentam um risco de hipoglicemia similar ao placebo (28), o que é bastante diferente quando comparado com o risco de hipoglicemia esperado com as sulfonilureias. Em relação ao peso, as gliptinas parecem não ter qualquer efeito (28), ao contrário das sulfonilureias e das TZDs (26).

Estes dois aspetos são as principais vantagens desta nova classe de fármacos, tendo melhorado, assim, o tratamento da DMT2, e os doentes não ficam tão facilmente expostos a efeitos secundários provocados pelas classes de fármacos mais antigas, como hipoglicemia, perda de peso e perda do apetite (4). É importante referir também que esta classe de fármacos é bem tolerada (28), quer em monoterapia, quer em associação (29).

A tabela 3 compara a eficácia na redução da concentração de HbA1c e os efeitos adversos entre as diferentes gliptinas.

**Tabela 3** - Comparação dos Inibidores da DPP-4 (29-34)

Fármaco	Redução da HbA1c (%)	Efeitos adversos
Sitagliptina	0,8	Dor abdominal, náusea, diarreia, nasofaringites, lombalgias, osteoartrite, pancreatite e hipersensibilidade
Vildagliptina	0,5 - 1,0	Infeções do trato respiratório superior, tonturas, hipoglicemia e cefaleias
Saxagliptina	0,7 - 0,9	Infeções do trato respiratório superior, artralgia, náusea e tosse
Alogliptina	0,6	Cefaleias, tonturas, constipação e prurido
Linagliptina	0,6 - 0,9	Cefaleias, infeção do trato respiratório superior e náusea

### Inibidores da SGLT2

Em 1835 foi descoberto que a florizina tem a capacidade de inibir o co-transportador 2 sódio-glucose (SGLT2). Esta classe de fármacos diminui os níveis de glucose no organismo, aumentando a sua excreção a nível renal. Para isso, os inibidores SGLT2 bloqueiam a reabsorção de glucose nos túbulos renais levando a um aumento da sua eliminação, o que, tem efeitos a nível do balanço calórico, osmolaridade do plasma e metabolismo lipídico (35).

De facto, tem sido evidenciado que os inibidores SGLT2 melhoram o controlo glicémico de uma forma comparável a outros agentes hipoglicemiantes, reduzindo simultaneamente o peso corporal, pressão arterial e colesterol sanguíneo, o que é um leque de vantagens bastante admirável (14, 35).

O SGLT2 é responsável por 90% da reabsorção de glucose a nível renal. Este recetor tem baixa afinidade para a glucose e alta capacidade de reabsorção, ao contrário do SGLT1 que tem alta afinidade para a glucose e baixa capacidade de reabsorção, sendo responsável por apenas 10% da reabsorção total desta (14). Os recetores SGLT2 são expressados na superfície do epitélio luminal no segmento S1 e S2 do tubo proximal (35).

Como mostra a figura 7, a reabsorção de glucose é realizada simultaneamente com sódio, num coeficiente de 1:1 (14, 35).

Ao inibir estes recetores, é de esperar que a reabsorção de glucose seja bloqueada e que aumente, conseqüentemente, a eliminação de glucose através da urina. A administração de inibidores SGLT2 baixa os níveis de glucose no sangue e a pressão arterial, provavelmente porque a reabsorção de sódio também é inibida.

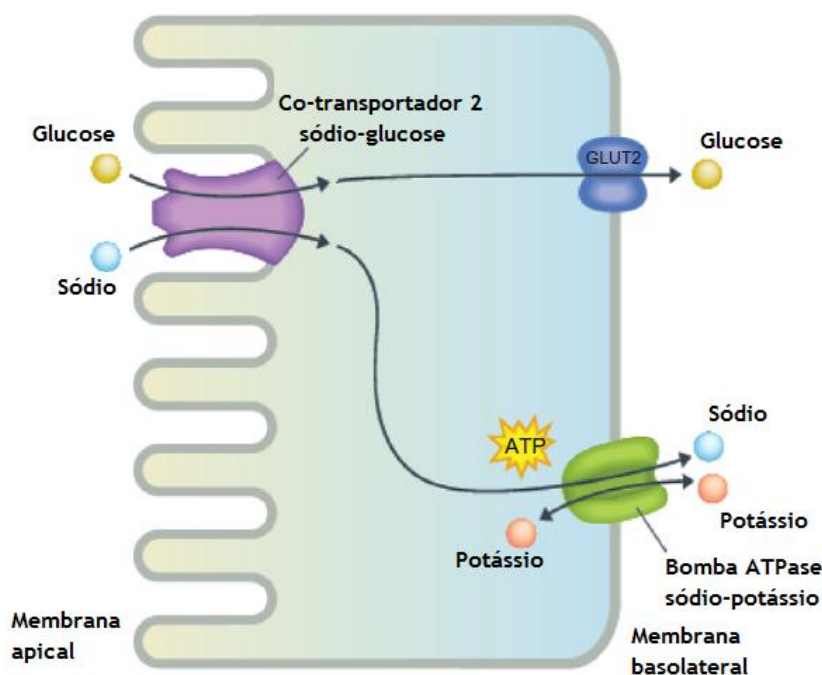


Figura 7 - Mecanismo de reabsorção de glucose pelo SGLT2, ATP: trifosfato de adenosina, GLUT-2: transportador-2 de glucose, adaptado de Rosenwasser, 2013 (35)

Em Portugal estão disponíveis 3 fármacos desta classe, a canagliflozina, a dapagliflozina e a empagliflozina, estando algumas informações sobre os seus efeitos na Tabela 4.

Tabela 4 - Comparação dos diferentes inibidores SGLT2(14, 35-37)

Fármaco	Redução da HbA1c em monoterapia (%)	Redução do peso corporal	Redução da pressão arterial (mmHg)	Perfil lipídico
Canagliflozina	0,77 - 1,03	2,0 - 3,4 kg	Sistólica: 1,7 - 6,4 Diastólica: 0,3 - 2,6	HDL: ↑ 3,5% TG: ↓ 2,3% LDL: ↑ 7,1%
Dapagliflozina	0,77 - 0,89			
Empagliflozina	0,48 - 0,63			

Em relação aos dados da Tabela 4, os valores de HbA1c foram recolhidos ao fim de 24 semanas de tratamento e o primeiro valor corresponde à dose mais baixa e o valor seguinte à dose seguinte. Adicionalmente, os dados relativos ao perfil lipídico são de um estudo para a canagliflozina. Contudo, estes efeitos a nível lipídico não foram estudados detalhadamente

para a dapagliflozina nem para a empagliflozina, usando-se os dados da canagliflozina como referência para toda a classe. A redução do peso corporal pode, naturalmente, variar com a idade, com o estado físico, e com a motivação para alterar o estilo de vida.

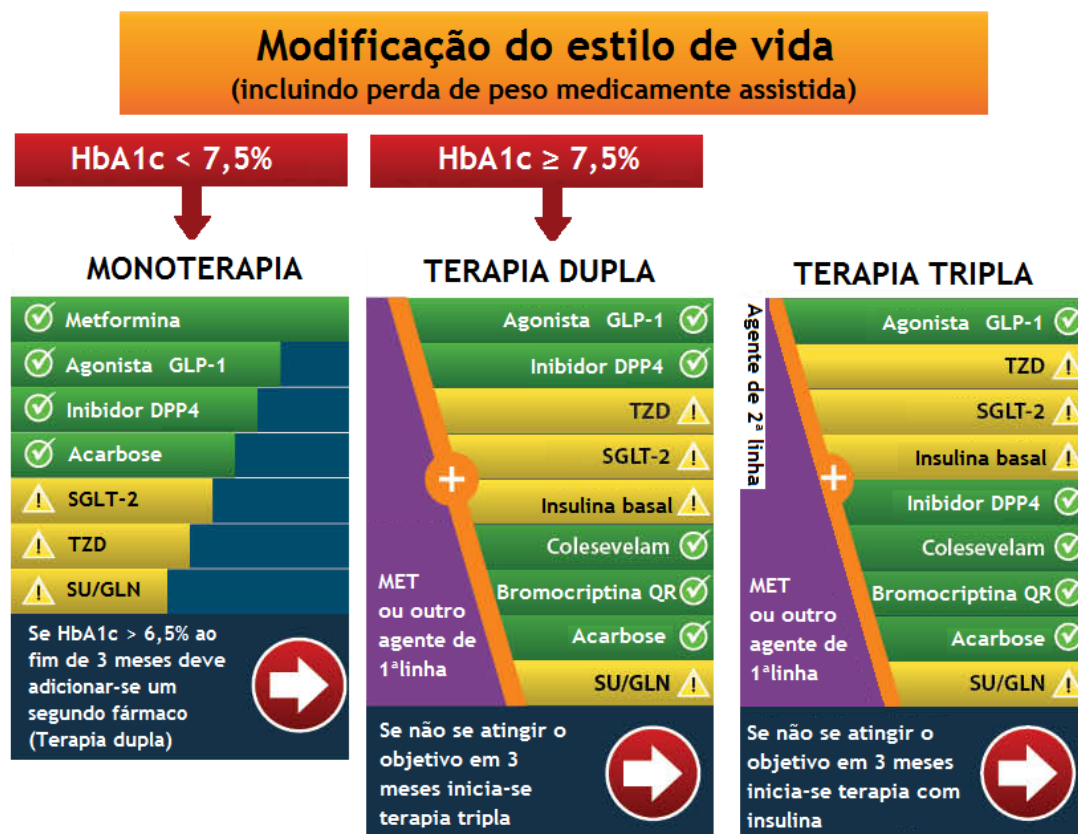
Os efeitos secundários da canagliflozina são candidíase vulvovaginal, infecção do trato urinário e poliúria ou polaquiúria (14, 38).

De facto, as infeções genitais parecem ser um efeito adverso desta classe farmacológica, aparecendo com mais recorrência nas mulheres e homens não circuncidados (35).

Segundo estudos que avaliam a segurança, a dapagliflozina foi bem tolerada, quer em monoterapia, quer em terapia múltipla. Os efeitos secundários mais frequentes são cefaleias, diarreia, lombalgias e infeções do trato respiratório superior (14).

Além disso, com o uso dos inibidores SGLT2 em monoterapia, a ocorrência de hipoglicemia é pouco frequente, mas este risco parece aumentar quando se faz terapia múltipla com insulina ou com glimepirida (14, 38-40).

### 1.3 Algoritmo de tratamento da DMT2



**Figura 8** - Algoritmo de controlo glicémico. SGLT-2: inibidores da SGLT-2, TZD: tiazolidinadionas, SU: sulfonilureias, GLN: glitinidas, MET: metformina, adaptado de Garber, 2013 (41)

### **1.3.1 Primeira opção - Metformina**

Na maioria dos doentes, deve se iniciar o tratamento com alterações do estilo de vida e a metformina em monoterapia é adicionada assim que comece o estilo de vida mais saudável ou logo após o diagnóstico (exceto quando haja contra indicações explícitas) (42).

Se a metformina não pode ser utilizada pode ser escolhido outro fármaco em a monoterapia, como mostra a Figura 8.(41) Em casos pontuais, em que a perda de peso é vista como um aspeto essencial da terapia, o tratamento inicial com um agonista do recetor de GLP-1 pode ser bastante útil (42).

#### **Titulação da dose de metformina**

1. Iniciar com uma dose baixa de metformina (500 mg), uma ou duas vezes ao dia, às refeições (pequeno almoço e/ou jantar) ou 850 mg uma vez por dia.
2. Após 5 - 7 dias, caso não haja a ocorrência de efeitos secundários a nível GI, aumentar a dose para 850 mg, ou 500 mg duas vezes ao dia. As tomas deverão ser efetuadas ao pequeno-almoço e/ou jantar.
3. Caso haja a ocorrência de efeitos GI após aumento da dose, diminuir para a dose prévia, com tentativa posterior de aumento da dose.
4. A dose máxima poderá ir até 1000 mg três vezes ao dia, mas normalmente é de 850 a 1000 mg duas vezes ao dia. Foi observado um aumento modesto da efetividade com doses superiores a 2000 mg/dia. Os efeitos secundários GI poderão limitar a dose a ser utilizada.
5. Tendo em consideração os custos associados à terapêutica, a metformina medicamento genérico é a escolha de primeira linha.
6. A formulação de longa duração encontra-se disponível em alguns países e poderá ser administrada uma vez por dia (18).

### **1.3.2 Segundas opções terapêuticas**

Nos estudos de comparação direta, todos os efeitos diferenciais observados no controlo da glicose são reduzidos, com exceção da insulina. Consequentemente, as propriedades específicas dos agentes e específicas dos doentes, nomeadamente a frequência de administração, os perfis de efeitos secundários, os custos e outros benefícios, determinarão o processo de seleção (43).

- As sulfonilureias são a opção, atualmente, mais económica mas não são a melhor opção terapêutica num doente idoso, com maior vulnerabilidade às hipoglicemias ou com patologia cardiovascular, atendendo ao eventual risco associado (44). Deve-se preferir as sulfonilureias de 2ª geração, mais seletivas para os recetores pancreáticos: a gliclazida ou a glimepirida (43).

- Os inibidores da DPP-4, com disponibilização mais recente como opções terapêuticas, apesar de terem a desvantagem do preço elevado, são uma opção confortável pela quase ausência de efeitos secundários. O seu uso deve ser considerado sobretudo em determinados grupos de doentes onde a vulnerabilidade à hipoglicemia ou o excesso de peso constituem fatores adicionais a ponderar para além do controlo da hiperglicemia (26-28, 43).
- A pioglitazona é uma alternativa dirigida a um grupo mais restrito de doentes, com evidência de insulinoresistência e esteatose hepática e de acordo com uma avaliação ponderada de risco/benefício (43).
- Os agonistas do recetor do GLP-1 (liraglutido e exenatido) estão associados a perda de peso, que em alguns doentes pode ser substancial. Dados de experimentação animal e dados de farmacovigilância sugerem um aumento do risco de pancreatite, o que não foi confirmado, até ao momento, em estudos randomizados (43).
- A acarbose, que retarda a absorção intestinal dos hidratos de carbono, e a nateglinida, secretagogo de ação rápida e curta que pode ser utilizado como substituto das sulfonilureias, são opções possíveis em determinadas situações como em casos com hiperglicemia pós-prandial com HbA1c pouco elevada (43).
- A terapêutica com insulina é obrigatória quando HbA1c está superior a 9% (figura 9), dada a sua elevada eficácia (41, 43).



Figura 9 - HbA1c superior a 9.0% requer terapia com insulina, adaptado de Garber, 2013 (41)

## 1.4 Interações entre antidiabéticos orais

A escolha do tratamento para a DMT2 é complexa e é necessário avaliar os riscos e os benefícios. Neste processo, é também importante considerar as interações entre os vários agentes hipoglicemiantes. Hoje em dia, existem 6 classes de fármacos antidiabéticos orais (sulfonilureias, derivados das glinidas, biguanidas, inibidores da  $\alpha$ -glucosidase, tiazolidinadionas e os inibidores da DPP-4) com diferentes mecanismos de ação, que podem ser combinados de modo a melhorar o controlo glicémico na maioria dos doentes (45).

### 1.4.1 Sulfonilureia - Metformina

Esta combinação entre duas classes de antidiabéticos orais pode ser útil no controlo glicémico (Tabela 5), visto que atuam em sítios diferentes. As sulfonilureias provocam um aumento da secreção de insulina pelas células  $\beta$ -pancreáticas, como já foi explicado anteriormente, enquanto a metformina, por sua vez, suprime a produção hepática de glucose e aumenta a utilização de glucose mediada por insulina (5, 9, 15). Assim é de esperar um melhor controlo glicémico com esta associação, quando a monoterapia não é suficiente.

A terapia com metformina e uma sulfonilureia exerce um efeito aditivo na redução dos níveis de glucose, e a administração combinada destes dois fármacos não aumenta o risco de efeitos adversos associados, quando comparado com o risco da administração dos fármacos isoladamente (45).

No entanto, outros autores defendem que esta combinação aumenta o risco de mortalidade por doença cardiovascular em relação à administração isolada de metformina ou uma sulfonilureia (46).

Tabela 5 - Comparação da combinação de metformina com sulfonilureias (45, 46)

Metformina + Sulfonilureia	Redução da HbA1c (%)
Metformina + Glimepirida	1,0 - 1,2 %
Metformina + Gliclazida	1,0 - 1,2 %
Metformina + Glibenclamida	1,5 %

### 1.4.2 Sulfonilureia - Tiazolidinadiona

Quando a pioglitazona é adicionada à terapia com sulfonilureias, espera-se que os níveis de HbA1c baixem entre 1 - 1,4% (46). Em todos os estudos sobre interações entre estes agentes, foi observada uma melhoria do controlo glicémico sem exacerbações de hipoglicemia severa, que está associada à monoterapia com sulfonilureias. No entanto, a incidência de episódios de hipoglicemia ligeira mostra ser elevada com este tipo de terapia combinada (45). Esta combinação também resulta num ganho de peso significativo, não devendo ser usada em doentes obesos (46).

### **1.4.3 Metformina - Tiazolidinadiona**

Nos estudos realizados para esta combinação verificou-se uma redução dos níveis de HbA1c de 0,83 - 1,36% em relação ao grupo que estava a fazer metformina em monoterapia. A oscilação destes valores depende da duração do tratamento e da dose de pioglitazona (45, 47). Esta combinação mostrou também ter efeitos positivos nos níveis de triglicéridos e HDL (48). Em relação aos efeitos adversos, a taxa de incidência destes eventos foi similar entre os dois grupos e a maioria dos eventos foram ligeiros e moderados (45).

### **1.4.4 Metformina - Inibidor da $\alpha$ -glucosidase**

Possivelmente poderá haver interferências farmacocinéticas entre fármacos que atuam na parede intestinal, como é o caso da acarbose. Foi demonstrado em 6 indivíduos saudáveis que a acarbose reduz significativamente a concentração máxima e a extensão de absorção da metformina em 35%. Contudo, esta interação farmacocinética não exclui a possibilidade de esta combinação ser útil no tratamento da DMT2 (45). A terapia com acarbose melhora o controlo glicémico em doentes com excesso de peso quando não estão devidamente controlados apenas com metformina (49). Um estudo, durante 30 semanas, mostrou que esta combinação reduz os níveis de HbA1c em 0,57% em comparação com metformina em monoterapia (45).

### **1.4.5 Derivados das glitínidas - Metformina**

Estudos clínicos mostraram que a repaglinida combinada com metformina pode ser uma combinação efetiva. De facto, doentes com DMT2 que não estão devidamente controlados apenas com metformina ou repaglinida podem iniciar terapia combinada com repaglinida e metformina durante 3 meses (45, 50). Os níveis de HbA1c baixaram 1,4% em terapia combinada, mas, por outro lado, o controlo glicémico não melhorou em ambos os fármacos em monoterapia (45, 51).

A combinação de metformina com nateglinida tem efeitos aditivos na redução dos níveis de HbA1c de 1,4% comparado com 0,8% para a monoterapia com metformina e 0,5% para a monoterapia com nateglinida. Esta associação demonstrou, contudo, uma incidência de hipoglicemia de 26%, enquanto nos grupos de monoterapia foi apenas de 10% para metformina e 13% para a nateglinida (45).

### **1.4.6 Derivados das glitínidas - Tiazolidinadiona**

A terapia combinada de repaglinida com pioglitazona mostrou ser mais eficaz que a monoterapia e bem tolerada, com reduções na HbA1c de 1,76% (45).

### **1.4.7 Combinações com inibidores da DPP-4**

Esta classe de fármacos é muito usada hoje em dia em associações com outros agentes hipoglicemiantes. Em relação às combinações com gliptinas, existe informação mais recente comparando com os tratamentos clássicos, e por esta razão, foram adaptadas tabelas separadas para cada um dos fármacos, a partir de um artigo de revisão recente (13). Assim, nas tabelas

6, 7 e 8 encontram-se algumas comparações feitas em estudos clínicos para avaliar a eficácia deste tipo de associações.

**Tabela 6 - Ensaio clínicos com sitagliptina (13)**

Nº de doentes	Período de tratamento (semanas)	Terapia base	Terapia adicionada	Alterações na HbA1c (%)	Alterações do peso corporal (kg)
701	24	Metformina	Sitagliptina	-0,67	NA
			Placebo	-0,02	NA
190	30	Metformina	Sitagliptina	-1,0	-0,5
			Placebo	0,0	0,5
1172	52	Metformina	Sitagliptina	-0,67	-1,5
273	18	Metformina	Glipizida	-0,67	+1,1
			Sitagliptina	-0,73	-0,4
441	24	Glimepirida	Placebo	-0,22	-0,8
			Sitagliptina e metformina	-0,45	+0,8
175	24	Pioglitazona	Placebo	+0,28	-0,4
			Sitagliptina	-0,85	+1,8
			Placebo	-0,15	+1,5

Em relação aos efeitos adversos, a ocorrência de hipoglicemia no tratamento com sitagliptina não aumentou quando administrada em combinação com metformina ou pioglitazona, contudo, o risco de hipoglicemia aumentou quando administrada com glimepirida (13).

**Tabela 7 - Ensaio clínicos com vildagliptina (13)**

Nº de doentes	Período de tratamento (semanas)	Terapia base	Terapia adicionada	Alterações na HbA1c (%)	Alterações do peso corporal (kg)
544	24	Metformina	Vildagliptina	-0,5 a -0,9	-0,4 a +0,2
			Placebo	+0,2	-1,0
576	24	Metformina	Vildagliptina	-0,9	+0,3
			Pioglitazona	-1,0	+1,9
463	24	Pioglitazona	Vildagliptina	-0,8 a -1,0	+1,5 a +2,7

O tratamento com vildagliptina foi associado com muito poucos casos de hipoglicemia, quer em monoterapia, quer em terapia combinada (13).

Tabela 8 - Ensaio clínico com saxagliptina (13)

Nº de doentes	Período de tratamento (semanas)	Terapia base	Terapia adicionada	Alterações na HbA1c (%)	Alterações do peso corporal (kg)
743	24	Metformina	Saxagliptina	-0,58 a -0,69	-1,43 a -0,53
			Placebo	+0,13	-0,92
768	24	Glibenclamida	Saxagliptina	-0,5 a -0,6	+0,7 a +0,8
565	24	Tiazolidinadiona	Saxagliptina	-0,7 a -0,9	+1,3 a +1,4
			Placebo	-0,3	+0,9

Os dados para a saxagliptina, quer em monoterapia, quer em terapia combinada, mostram que esta é geralmente bem tolerada, com menos de 5% dos doentes a reportar algum tipo de efeito adverso (13).

### 1.5 Interações entre antidiabéticos orais e outros fármacos

As interações fármaco - fármaco entre antidiabéticos orais e outros agentes farmacológicos pode ter principalmente dois tipos de efeitos diferentes, potenciar o efeito de outros fármacos ou outros fármacos potenciarem o efeito dos antidiabéticos orais.

Os antidiabéticos orais podem influenciar as concentrações de outros fármacos administrados concomitantemente, como é o caso da interação farmacocinética com fármacos de índice terapêutico estreito, como a digoxina ou a varfarina (45).

Por outro lado, podem ser outros compostos farmacológicos a influenciar as concentrações no plasma dos antidiabéticos orais. No caso de administração simultânea com inibidores do citocromo P450 (CYP450), poderá haver um aumento das concentrações de antidiabéticos orais no plasma e assim potenciar-se o risco de hipoglicemia. O aumento deste risco devido a interações envolve com maior frequência as sulfonilureias, com menos frequência os sensibilizadores de insulina, como a metformina e as tiazolidinadionas, e quase não se verifica com os inibidores da  $\alpha$ -glucosidase (45). As possíveis interações dos inibidores da DPP-4 estão descritas mais detalhadamente na subsecção seguinte, uma vez que esta é uma classe de fármacos mais recente e a sua utilização tem vindo a aumentar bem como a informação disponível, por isso, decidiu-se analisar separadamente as interações envolvendo estes fármacos.

No caso de administração simultânea com indutores do CYP450 pode ocorrer um aumento potencial do risco de o controlo glicémico não ser conseguido, o que pode requerer um ajuste da dose do agente hipoglicemiante ou a adição de outro agente à terapia, de modo a alcançar o controlo glicémico (45).

### 1.5.1 Interações com os inibidores da DPP-4

As gliptinas não modificam significativamente o perfil farmacocinético de outros fármacos quando administrados concomitantemente e também não existe evidência que outros fármacos alterem marcadamente a farmacocinética destas (52).

A única exceção conhecida deste grupo é a saxagliptina, que é metabolizada pela CYP3A4/5 a um metabolito ativo, podendo por isso ocorrer problemas quando coadministrada com fortes inibidores ou indutores destas isoformas do CYP450. De facto, num estudo onde foram testados vários inibidores e indutores do CYP450 mostrou-se que inibidores específicos do CYP3A4/5, como o cetoconazol e o diltiazem, podem alterar a farmacocinética da saxagliptina e do seu metabolito primário, assim como com o forte indutor do CYP450, a rifampicina (52, 53).

A ausência de interações medicamentosas mais significativas nesta classe pode ser explicada pelas características farmacocinéticas favoráveis dos inibidores DPP-4, que não são indutores ou inibidores de isoformas do CYP e não se ligam às proteínas plasmáticas em grande extensão. Assim, não é recomendado qualquer ajuste da dose quando as gliptinas são combinadas com outros agentes farmacológicos em doentes com DMT2. No caso da saxagliptina, contudo, deve ser feito um ajuste da dose diária quando esta está a ser tomada concomitantemente com um forte inibidor da CYP3A4/A5 (52).

Quando é adicionado um inibidor da DPP-4 à terapia com sulfonilureias deve ser ajustada a dose de sulfonilureia, uma vez que, devido a uma interação farmacodinâmica, o uso concomitante destas duas classes de fármacos pode aumentar o risco de hipoglicemia. Por outro lado, qualquer gliptina pode ser combinada com a metformina ou com a pioglitazona, o que pode conduzir a uma melhoria significativa no controlo glicémico, sem aumento do risco de hipoglicemia ou de qualquer outro acontecimento adverso em doentes com DMT2 (52).

Por fim, apesar da ausência de interações medicamentosas em ensaios clínicos com indivíduos saudáveis para esta classe de fármacos, são exigidos ainda mais estudos de grande escala, incluindo doentes geriátricos em politerapia.

### 1.5.2 Metabolismo dos antidiabéticos orais e possíveis interações farmacocinéticas

Na tabela 9 encontram-se os principais antidiabéticos orais que sofrem metabolismo por parte do citocromo P450 e as principais isoformas responsáveis por este. Assim, a administração concomitante com inibidores ou indutores destas isoformas pode levar a interações farmacocinéticas que podem alterar a eficácia e segurança do tratamento em doentes diabéticos.

A metformina não sofre metabolismo significativo por parte do CYP450 (54) e a acarbose não é absorvida oralmente e, por isso, também não é metabolizada. A acarbose pode, contudo, originar interações farmacocinéticas através da alteração da absorção de outros fármacos quando administrados simultaneamente com esta (45).

**Tabela 9** - Metabolismo de antidiabéticos orais (45, 52-54)

<b>Fármacos</b>	<b>Metabolismo</b>
Sulfonilureias	CYP2C9
Metformina	Não metabolizada
Acarbose	Não é absorvida oralmente
Pioglitazona	Principal: CYP2C8 (efeito indutor nesta isoforma) Secundário: CYP3A4, CYP2C9, CYP1A1/2
Repaglinida	CYP3A4, CYP2C8
Nateglinida	CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4
Saxagliptina	CYP3A4/5

## 1.6 Fármacos usados para a dislipidémia em doentes diabéticos

Em quase todos os doentes com DMT2 que se encontrem com o perfil lipídico alterado recomenda-se terapia com estatinas para a dislipidémia (55). Os fibratos também são amplamente prescritos neste tipo de doentes porque podem igualmente ter um impacto positivo na dislipidémia diabética (45, 55). Neste contexto, os fibratos são os fármacos mais potentes para baixar os triglicéridos, e baixam também os níveis de LDL e aumentam os de colesterol HDL. De facto, numa meta-análise de 6 ensaios controlados e randomizados com um total de 15000 indivíduos com hipertrigliceridémia e níveis baixos de HDL, o tratamento com fibratos reduziu o risco de eventos vasculares em 16-29% (55).

As estatinas, como já referido, constituem uma aproximação terapêutica importante em dislipidémias diabéticas. Contudo, o seu uso pode ter algumas limitações nomeadamente devido a potenciais interações com outros fármacos implicados habitualmente no tratamento da diabetes *mellitus*. O tipo de interações que envolvem as estatinas podem ser farmacodinâmicas ou farmacocinéticas, ou ambas. Neste âmbito, o CYP450 está envolvido no metabolismo de todas as estatinas, exceto da pravastatina, o que pode levar a interações clinicamente relevantes com outros agentes farmacológicos (45).

A administração concomitante de fluvastatina ou sinvastatina com glibenclamida aumenta a concentração máxima (C<sub>max</sub>) e a área sob a curva (AUC) da glibenclamida em aproximadamente 20%. Mesmo assim, esta interação farmacológica não está associada com modificações clinicamente relevantes nos níveis de glucose nem de insulina (45).

O tratamento concomitante com repaglinida e sinvastatina (substrato do CYP3A4) altera minimamente a AUC (+2%) e o C<sub>max</sub> (+27%) da repaglinida. Contudo, a incidência de efeitos adversos aumenta com a coadministração dos dois fármacos, quando comparado com a administração da repaglinida em monoterapia (45).

As estatinas podem ser usadas concomitantemente com TZDs para melhorar o perfil lipídico associado com a resistência à insulina e para melhorar o prognóstico cardiovascular em doentes

com DMT2. Uma vez que estas duas classes são metabolizadas pelo CYP450 podem, contudo, ocorrer interações farmacocinéticas(45). Como a pioglitazona é metabolizada pelo CYP2C8 e CYP3A4 (56) pode alterar o metabolismo de estatinas que sejam metabolizadas por estas vias (ex: sinvastatina e a atorvastatina, que são biotransformadas, nomeadamente, pelo CYP3A4), sendo recomendada precaução com o uso desta combinação. No entanto, não existem ainda evidências clínicas de que poderá ocorrer interação farmacocinética significativa e alguns estudos referem mesmo que as estatinas são bem toleradas quando usadas concomitantemente com a pioglitazona (45).

Como já foi referido anteriormente, os fibratos também têm um papel importante no tratamento da dislipidemia diabética, como é o caso do gemfibrozil, bezafibrato e fenofibrato. Neste contexto, alguns estudos demonstraram que o gemfibrozil tem um pequeno impacto na farmacocinética das sulfonilureias, como a glimepirida, aumentando ligeiramente a AUC desta (45). Adicionalmente, o gemfibrozil, um inibidor forte do CYP2C8, prolonga consideravelmente a ação hipoglicemiante da repaglinida devido ao aumento da concentração sérica desta e os prescritores devem estar cientes de que esta combinação deve ser evitada (57, 58). Se for necessário o uso concomitante de gemfibrozil e repaglinida, então deve ser reduzida a dose de repaglinida, de modo a evitar quadros de hipoglicemia e os níveis de glucose no sangue devem ser monitorizados cuidadosamente (45). Em doentes tratados com o gemfibrozil, também é necessário reduzir a dose de pioglitazona para metade, no caso de tratamento concomitante (56).

Por outro lado, estudos cruzados, randomizados e controlados com placebo, em voluntários saudáveis demonstraram que o bezafibrato e o fenofibrato não afetam as variáveis farmacocinéticas da repaglinida (AUC, Cmax e tempo de meia vida de eliminação), sendo estas combinações mais seguras (45).

## **1.7 Fármacos usados para a hipertensão em doentes diabéticos**

Em doentes com DMT2 existem também evidências de que beneficiam dos efeitos protetores, a nível vascular, dos agentes anti-hipertensores, como os diuréticos,  $\beta$ -bloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio (BECs), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e antagonistas do recetor da angiotensina (ARAs) (59). Contudo, o seu uso deve também ser analisado cuidadosamente pois, por exemplo, altas doses de diuréticos tiazídicos diminuem o efeito dos antidiabéticos orais, uma vez que podem aumentar os níveis de glucose no sangue e assim prejudicar o controlo da diabetes (57, 60). Além disso, os  $\beta$ -bloqueadores podem mascarar os sintomas de hipoglicemia e os IECAs podem melhorar a sensibilidade à insulina, o que pode levar a alguns casos de hipoglicemias graves (60).

Neste âmbito, os IECAs têm suscitado significativo interesse em doentes com DMT2 devido ao seu potencial para proteção cardiovascular e renal. Contudo, tem surgido alguma preocupação com o risco de hipoglicemia associado ao seu uso em doentes diabéticos. Alguns estudos apontam mesmo que estes podem intensificar os efeitos da insulina e das sulfonilureias na

redução da glicemia. Por exemplo, um estudo caso-controlo confirmou que a terapia com IECAs em doentes diabéticos está associada com internamentos hospitalares por hipoglicemia grave (61). A análise detalhada deste estudo mostrou ainda que a associação entre o tratamento com um IECA e o risco de admissão em meio hospitalar devido a hipoglicemia foi superior em doentes tratados com medicamentos hipoglicemiantes orais do que naqueles a fazer tratamento com insulina (45).

No entanto, o risco de hipoglicemia grave em doentes diabéticos tratados com IECA ou ARA parece ser, ainda assim, bastante baixa, considerando-se que os benefícios cardiovasculares e renais desta classe na população diabética superam largamente os seus riscos (60).

Adicionalmente, ambos, IECAs ou ARAs, e as TZDs exercem efeitos vasculares benéficos e, por esta razão, é de esperar que o uso concomitante destas classes de fármacos potencie os estes efeitos em doentes com DMT2, embora sejam ainda necessários estudos adicionais para o comprovar (62).

## **1.8 Suplementos vitamínicos e produtos naturais**

Do ponto de vista nutricional, a maioria dos suplementos disponíveis no mercado apresentados como tendo interesse potencial em doentes com DMT2 são constituídos por antioxidantes, vitaminas, minerais e alguns também contêm ácidos gordos.

### **1.8.1 Antioxidantes e vitaminas**

Em doentes com DMT2 observa-se um aumento da geração de espécies reativas de oxigénio (ROS) e uma redução das defesas antioxidantes, o que pode levar a um *stress* oxidativo excessivo. Esta situação deve-se principalmente ao estado de hiperglicemia crónica em doentes mal controlados e tem sido a principal causa das complicações conhecidas da doença. Assim, a ingestão de antioxidantes através da dieta ou na forma de suplementos pode ter potenciais benefícios, uma vez que nenhuma terapia estabelecida para a DMT2 objetivamente reduz direta ou indiretamente o *stress* oxidativo (63).

A vitamina C (ácido ascórbico) é um conhecido antioxidante solúvel em água importante nos fluidos biológicos e um micronutriente essencial necessário para o funcionamento metabólico normal do organismo. O poder antioxidante desta vitamina reduz significativamente a concentração de ROS e, em condições de aterosclerose, pode prevenir a disfunção endotelial, inibir a proliferação do músculo liso vascular e reduzir o colesterol LDL (63). Adicionalmente, suplementos com vitamina C (1000 mg por dia) podem ajudar a prevenir ou reduzir o desenvolvimento de cataratas ou neuropatias que ocorrem frequentemente em pessoas com diabetes (64).

A vitamina E é uma vitamina lipossolúvel essencial e tem propriedades antioxidantes, pelo que níveis baixos desta vitamina têm sido associados ao aumento da incidência de diabetes. De facto, observou-se que pessoas com esta doença têm níveis de antioxidantes inferiores aos

normais (63, 64). Esta vitamina interage com outros antioxidantes hidrossolúveis como a glutathiona, diminuindo a glicação de proteínas, a oxidação lipídica e inibindo a agregação plaquetária. A vitamina E, em doentes com DMT2, pode ter um bom efeito protetor na oxidação do colesterol LDL e no desenvolvimento de doenças cardiovasculares e recomenda-se a ingestão de 15 mg/dia em ambos os sexos (63).

A biotina é um membro das vitaminas do complexo B e é necessária para o metabolismo e crescimento humano, particularmente para a produção de ácidos gordos, anticorpos e enzimas digestivas. Em doentes diabéticos, a biotina estimula a atividade da glucocinase hepática, aumenta a produção de insulina e promove a captação de glucose pelo músculo. A dose recomendada para diabéticos é 9 mg/dia (64).

### 1.8.2 Minerais e elementos vestigiais

O crómio é um elemento vestigial essencial, que tem como função melhorar a eficácia da insulina sendo que na sua forma trivalente ( $Cr^{3+}$ ) é necessário para o metabolismo da glucose e dos lípidos (63). Os níveis de crómio diminuem ao longo da idade, o que tem sido apontado como mais um potencial fator de risco para pessoas mais idosas desenvolverem DMT2 (64). De facto, a suplementação adequada com crómio levou à diminuição dos níveis de glucose em jejum e melhorou a tolerância a esta, baixou os níveis de insulina em jejum, diminuiu o colesterol total e triglicéridos e aumentou o colesterol HDL em doentes com DMT2 idosos (65). Geralmente, é aceite uma ingestão de crómio de 30-40  $\mu$ g/dia (63).

O magnésio é um outro mineral essencial que tem como principal função ser cofator de mais de 300 enzimas. Doentes diabéticos normalmente apresentam baixos níveis deste micronutriente e uma dieta pobre em alimentos com magnésio também tem sido associada com o aumento da incidência da DMT2 e com algumas complicações da doença, como a retinopatia (65). Assim, a suplementação com níveis mais altos deste mineral em doentes diabéticos aumentou a produção de insulina e melhorou a sensibilidade a esta (63). A dose recomendada para diabéticos é 600-1000 mg/dia em doses divididas (66).

O zinco desempenha um papel importante na síntese, armazenamento e secreção de insulina, assim como na preservação da sua integridade. De facto, uma deficiência de zinco pode afetar negativamente a capacidade das células B pancreáticas na produção e secreção de insulina. A suplementação com zinco em doentes diabéticos mostrou diminuir o *stress* oxidativo (63). A dose recomendada em doentes com DMT2 deverá ser de 50-100 mg/dia em doses divididas (66).

O vanádio é um mineral que atua de forma semelhante à insulina no transporte da glucose para as células, tendo importância, quer para doentes diabéticos tipo 1, quer tipo 2. A suplementação com este mineral também parece diminuir os níveis de glucose em jejum, os níveis de HbA1c e os níveis de colesterol. A eficácia do sulfato de vanádio na melhoria da sensibilidade à insulina foi confirmada com uma dose de 100 mg/dia (65).

### 1.8.3 Ácidos gordos polinsaturados

A ingestão de ômega 3 reduz a incidência da mortalidade e morbidade por doenças cardiovasculares e reduz também o risco de arritmias, inibe o crescimento de placas ateroscleróticas, tem efeitos anti-inflamatórios e diminui a concentração plasmática de triglicéridos (67). Outros efeitos destes ácidos polinsaturados são o aumento do colesterol HDL, melhoria da função endotelial através dos seus efeitos anti-inflamatórios e redução da agregação plaquetária (63). A suplementação com ômega 3 parece não ter efeitos estatisticamente significativos no controlo glicémico, mas pode prevenir ou reverter a resistência à insulina (68).

### 1.8.4 Coenzima Q10

A maioria dos medicamentos usados no tratamento da DMT2 leva ao esgotamento da coenzima Q10 e a suplementação com a mesma é uma intervenção nutricional promissora para melhorar a resistência à insulina, principalmente em doentes com hipertensão (64). Neste contexto foi efetuado um estudo randomizado e duplamente cego que comparou o uso de coenzima Q10 (60 mg duas vezes ao dia) com o uso de uma vitamina do complexo B, em 59 doentes hipertensos. Os resultados deste estudo mostraram que esta dose de coenzima Q10 diminuiu os níveis de glucose e a concentração de insulina em jejum e sugeriu-se ainda a possibilidade de uma melhoria na resistência à insulina (69). A dose recomendada para suplementação com coenzima Q10 é 90-400 mg/dia (66).

### 1.8.5 Produtos naturais

Existem várias plantas que apresentam propriedades hipoglicemiantes e que são usadas no tratamento da diabetes como medicinas alternativas. De acordo com a literatura, existem mais de 800 plantas com propriedades antidiabéticas e mais de 400 tratamentos tradicionais à base de plantas para a diabetes têm sido relatados, embora apenas um pequeno número destes foi alvo de avaliação científica adequada de eficácia/segurança (65). De seguida, é apresentado um resumo de algumas das plantas medicinais mais estudadas e mais usadas.

A *Momordica charantia*, também conhecida como melão amargo, tem sido amplamente utilizada na medicina tradicional como um tratamento para a diabetes. O sumo fresco ou a fruta verde mostraram, em modelos em animais e em ensaios clínicos uma redução da glicemia (65). A recorrência de hipoglicemia quando usada com outros antidiabéticos e o desconforto GI são os principais efeitos indesejados (63).

A *Trigonella foenum graecum*, vulgarmente conhecida como feno-grego, tem sido usada contra a diabetes *mellitus*, particularmente na Índia (64). Estudos em humanos confirmaram a sua ação através do teste da tolerância à glucose. De facto, em doentes com DMT2, a ingestão de 15 g de pó de sementes de feno-grego em água reduziu significativamente os níveis de glucose prandiais no teste de tolerância à glucose (65). Uma dose de 10-20 g/dia de sementes pareceu ser eficaz no tratamento da diabetes (63).

A *Gymnema sylvestre*, também conhecida por “Gurmar”, tem sido também usada no tratamento da diabetes, tendo surgido no mercado norte-americano há vários anos como um “bloqueador de açúcar” (70). Num estudo com 22 doentes com DMT2, administrou-se 400 mg de extrato de *G. sylvestre* juntamente com os medicamentos hipoglicemiantes e todos mostraram um melhor controlo dos níveis de glucose no sangue. Adicionalmente, 21 dos 22 doentes que participaram no estudo conseguiram interromper a sua medicação oral e controlar os níveis de glucose apenas com o extrato da planta. Como mecanismo de ação, postulou-se que a *G. sylvestre* aumenta a produção de insulina endógena (65).

Existem outras plantas usadas para o tratamento da diabetes que também são efetivas e muito utilizadas, mas nem todas têm estudos científicos em que se comprove a sua eficácia e segurança (65). Em Portugal não são muito usados este tipo de produtos para o tratamento da diabetes, sendo mais utilizados em medicinas alternativas ou em países em que a população residente confia mais em plantas medicinais.

## 2 Objetivos

Este trabalho teve como principal objetivo estudar o perfil de utilização, efeitos secundários e possíveis interações de fármacos antidiabéticos orais usados no tratamento da DMT2 na região da Beira Interior. O presente estudo avaliou também algumas características gerais relacionadas com os doentes que fazem este tipo de medicação na população dos distritos de Castelo Branco e Guarda. Assim, para que este estudo fosse possível, foram traçados objetivos específicos como:

- Analisar o perfil de utilização dos antidiabéticos orais de acordo com fatores sociodemográficos (idade, sexo, residência), socioeconómicos e comportamentais.
- Identificar quais as principais doenças associadas a esta patologia.
- Identificar quais as classes farmacológicas mais usadas e quais são mais relatadas como possíveis causas de efeitos secundários;
- Analisar se o doente diabético faz um controlo frequente da glicemia na sua residência;
- Identificar que outros produtos naturais ou suplementos alimentares são consumidos pelos doentes que possam ajudar no tratamento;
- Identificar se o doente modificou o seu estilo de vida após o diagnóstico da doença;
- Identificar possíveis interações entre classes de antidiabéticos orais cujo mecanismo de ação é diferente;
- Identificar possíveis interações entre os antidiabéticos orais e fármacos usados para patologias concomitantes.

## **3 Métodos**

### **3.1 Seleção da Amostra**

Para a realização do presente estudo na população da Beira Interior foi necessário recorrer a uma amostra representativa de indivíduos. Segundo os dados do Instituto Nacional de Estatística de 2012, os distritos de Castelo Branco e Guarda têm, no total, uma população residente de 260565 habitantes (71). Sabendo que a prevalência da DMT2 em Portugal, com base nos censos 2011, é de 12,7%, calculou-se o número de habitantes necessários para que a amostra do estudo fosse estatisticamente significativa. Para estimar esta amostra, recorreu-se ao programa “Epi Info 7®” (72), sendo selecionado um intervalo de confiança de 95% e uma frequência de utilização estimada de 15%, uma vez que a OMS prevê que a prevalência da doença aumente. Assim, a amostra estimada foi de 196 indivíduos.

### **3.2 Procedimento**

Para recolha da amostra, foi pedida a colaboração de farmácias do distrito de Castelo Branco e Guarda. Esta colaboração baseou-se no preenchimento de um inquérito destinado a doentes diagnosticados com DMT2 que estivessem a fazer terapia oral com pelo menos um fármaco utilizado para o controlo dos níveis glicémicos. No total, foram recolhidos 229 inquéritos preenchidos corretamente que, posteriormente, foram englobados no estudo.

Várias farmácias dos distritos englobados no estudo foram contactadas por via telefónica para solicitar a colaboração. Nas farmácias que se mostraram recetivas a prestar apoio na recolha de dados foram entregues pessoalmente, em envelope, 20 questionários e uma carta de solicitação de apoio para este presente estudo (anexos 1 e 2, respetivamente). No ato da entrega dos questionários foram dadas algumas indicações sobre o estudo e como deveria ser preenchido o questionário. A recolha dos questionários devidamente preenchidos foi feita também pessoalmente, mas nem todas as farmácias necessitaram do mesmo tempo para a recolha de dados. Este período variou de 2 a 4 meses, dependendo de farmácia para farmácia.

### **3.3 Método de recolha de dados**

O inquérito utilizado na recolha dos dados é constituído por perguntas de carácter sociodemográfico, socioeconómico e comportamental para conhecer melhor os doentes que tenham e estejam a tratar a patologia em estudo com medicamentos administrados por via oral. Como já referido, aquando da entrega dos questionários, foram dadas instruções claras da forma como deveria ser preenchido, de modo a assegurar o correto preenchimento do mesmo. Também se alertou os profissionais de saúde que, antes de preenchimento do questionário, era necessário o consentimento do doente para colaborar no estudo e que se teria de explicar para que servia o inquérito e o anonimato dos dados.

A segunda parte do inquérito foi direcionada para a componente farmacológica, de modo a avaliar a terapia direcionada para a DMT2 e efeitos secundários relacionados. Ainda no âmbito farmacológico foram colocadas questões que possibilitassem a recolha de informação referente ao tratamento de outras patologias com o intuito de identificar potenciais interações.

Para construção do questionário, foi necessário consultar a base de dados infomed para obter a informação de quais os antidiabéticos orais disponíveis em Portugal. Posteriormente, foram analisados os resumos das características dos medicamentos (RCM) de modo a identificar quais os efeitos adversos que poderiam aparecer na amostra em estudo. O inquérito foi feito a pensar no doente e de modo a que o preenchimento fosse feito de forma simples e clara pelo profissional de saúde. Grande parte do questionário foi elaborado com questões cuja resposta era de assinalar um ou mais campos. O inquérito continha também 3 perguntas de resposta aberta, nomeadamente, sobre as doenças do doente, sobre a medicação que este utiliza para a DMT2 e outra medicação que utilizou concomitantemente. Após correção e revisão do questionário, este foi testado em alguns indivíduos, respeitando os critérios de inclusão, e posteriormente distribuídos pelas farmácias.

Como critério de inclusão no estudo, foram aplicadas algumas condições, assim como, ser maior de idade, pessoas de estado mental saudável, e com diagnóstico positivo de DMT2 a realizar tratamento com antidiabéticos orais.

### **3.4 Tratamento estatístico/análise de dados**

Os dados obtidos pelos questionários foram inseridos, um por um, no programa “Epi Info 7®” (72) para que fosse possível uma organização da informação mais rigorosa e precisa. Através do programa “Epi Info 7®” (72) foram posteriormente obtidas as frequências das respostas ao questionário e, de seguida, estas foram tratadas pelo programa “Microsoft® Excel 2013” (73) de modo a obter gráficos que exponham a informação de forma organizada, clara e objetiva que são apresentados na secção “4. Resultados”.

## 4 Resultados

Tendo em conta a distribuição da amostra por género, esta foi constituída por 121 indivíduos do sexo feminino (53%) e 108 indivíduos do sexo masculino (47%) (Figura 10).

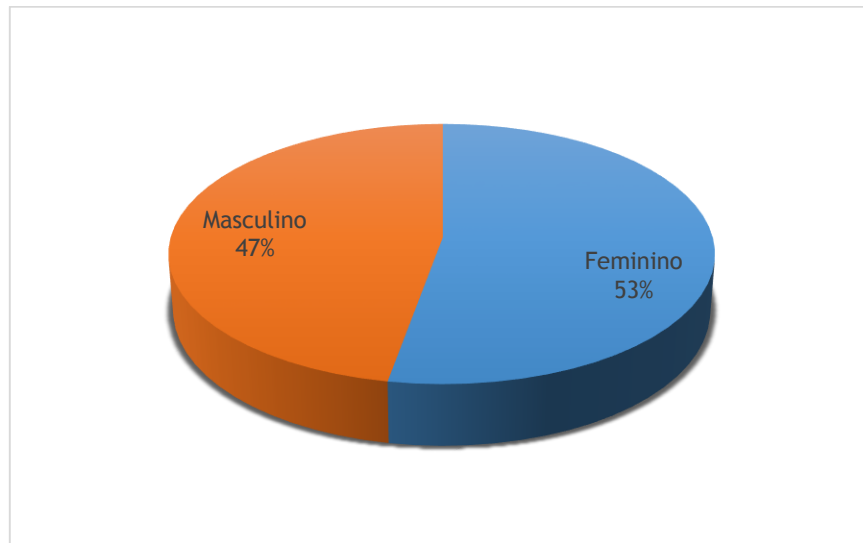


Figura 10 - Classificação da amostra por género

Em relação à distribuição da amostra por faixa etária, as idades com maior destaque são 50-59, incluindo 47 inquiridos (20,52%), dos 60-69, com 79 (34,50%) e dos 70-79, com 66 (28,82%). Através do gráfico representado na figura 11 vemos que a doença em estudo tem tendência a aparecer por volta dos 50 anos e depois mantém se por toda a vida.

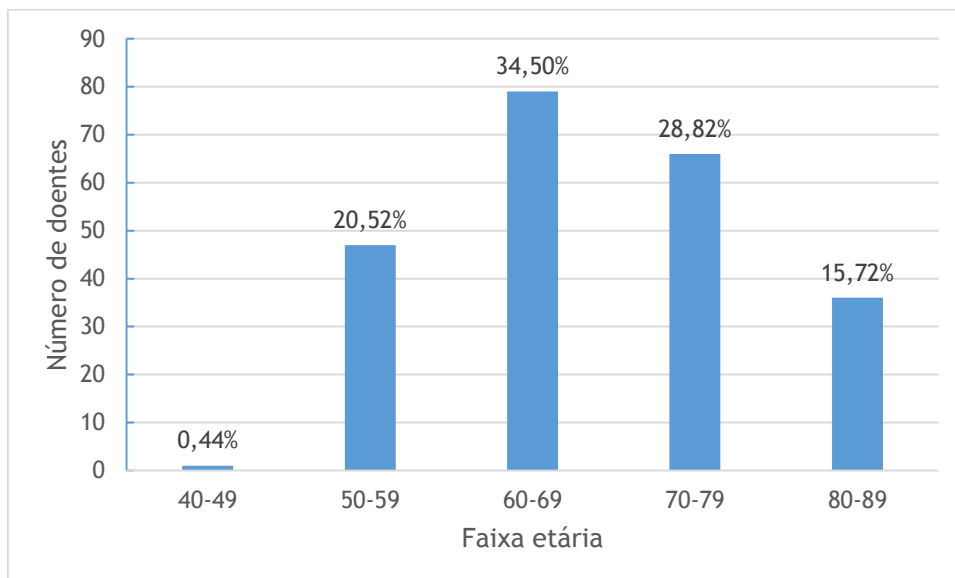
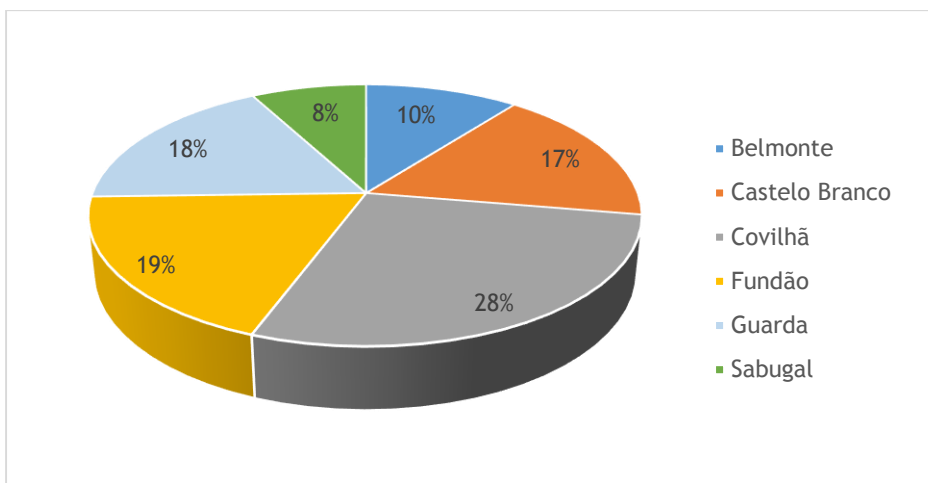


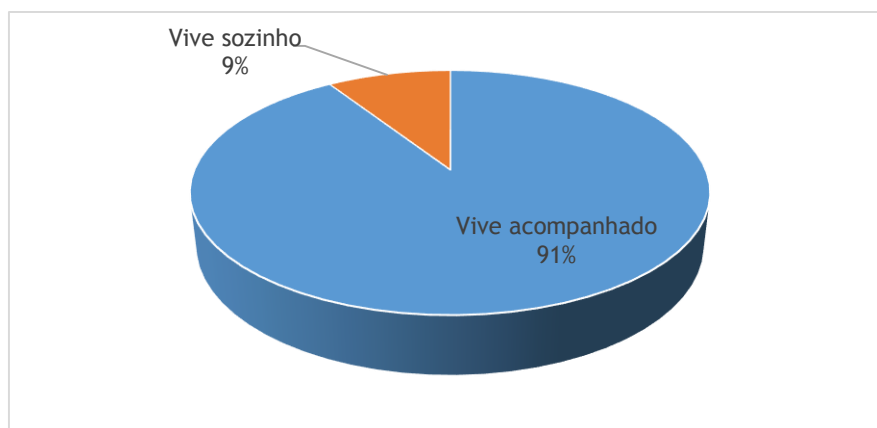
Figura 11 - Distribuição da amostra por faixas etárias

Na figura 12 está representado o gráfico com a distribuição da amostra de acordo com a área de residência dos inquiridos.



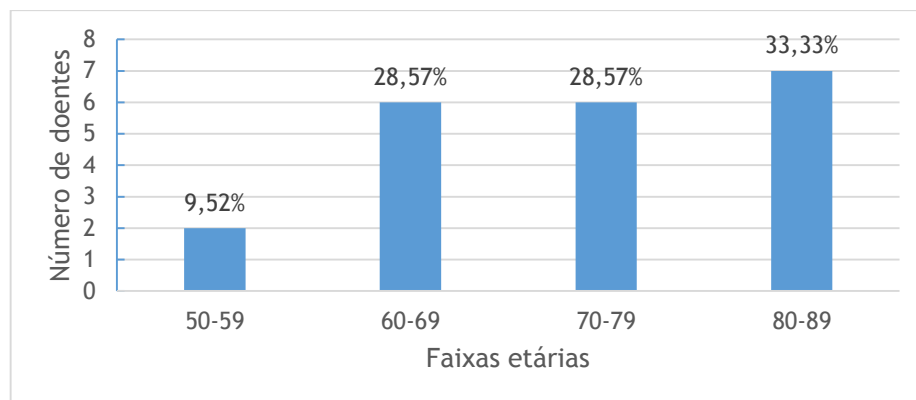
**Figura 12** - Distribuição da amostra por área de residência

Em relação à situação de residência dos participantes neste estudo registou-se que 21 indivíduos referem viver sozinhos, o que representa 9% da amostra total (Figura 13).



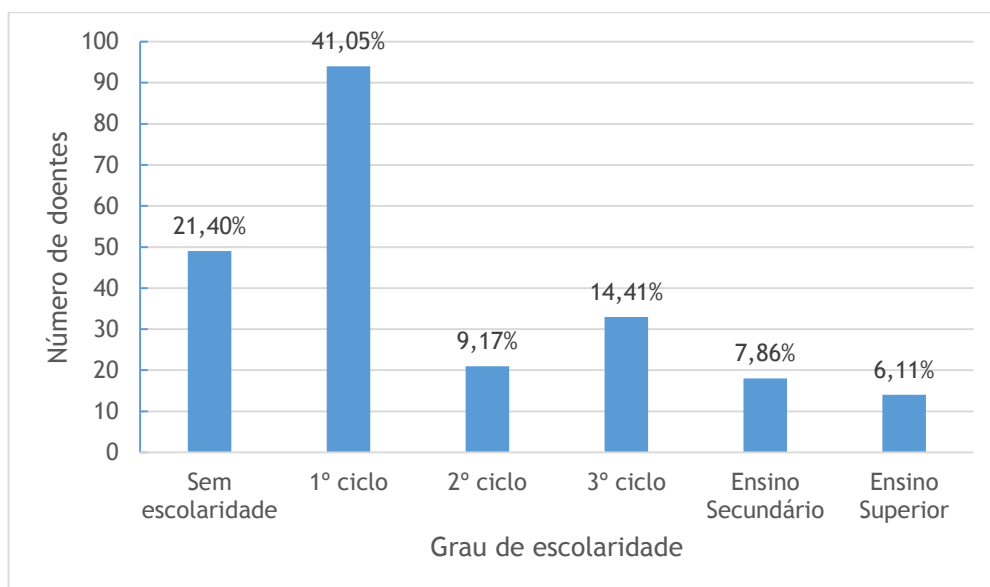
**Figura 13** - Distribuição da amostra de acordo com a situação de residência

Quando se cruzou os dados relativos à situação residencial dos doentes com seu grupo etário observou-se que nas faixas etárias mais avançadas há uma percentagem maior de doentes a viver sozinhos (Figura 14). Na faixa etária dos 50-59 duas pessoas referenciaram que viviam sozinhas (9,52% da amostra que vive sozinha) e em indivíduos com menos de 50 anos nenhum afirmou estar nesta situação de residência.



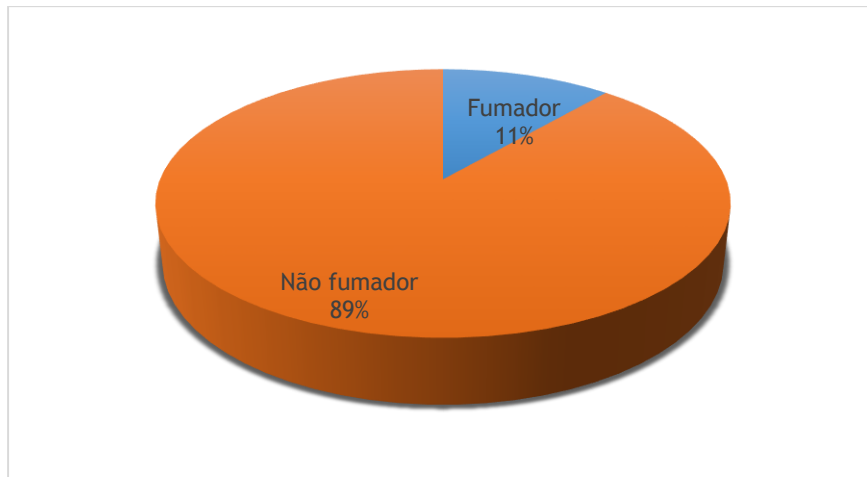
**Figura 14** - Distribuição dos doentes que vivem sozinhos por faixa etária

Em relação à distribuição da amostra de acordo com o grau de escolaridade, 94 inquiridos respondeu ter o 1º ciclo de escolaridade (41,05%) e 49 revela não ter qualquer tipo de escolaridade (21,40%) (Figura 15).



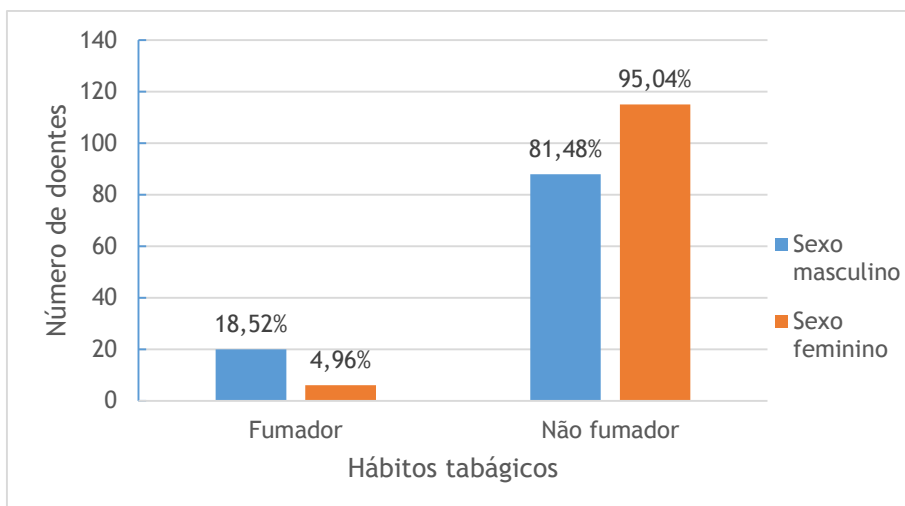
**Figura 15** - Distribuição da amostra por grau de escolaridade

Na figura 16 está representado o gráfico com a distribuição da amostra de acordo com os hábitos tabágicos dos inquiridos. Apenas 26 indivíduos revelaram ser fumadores (11%).



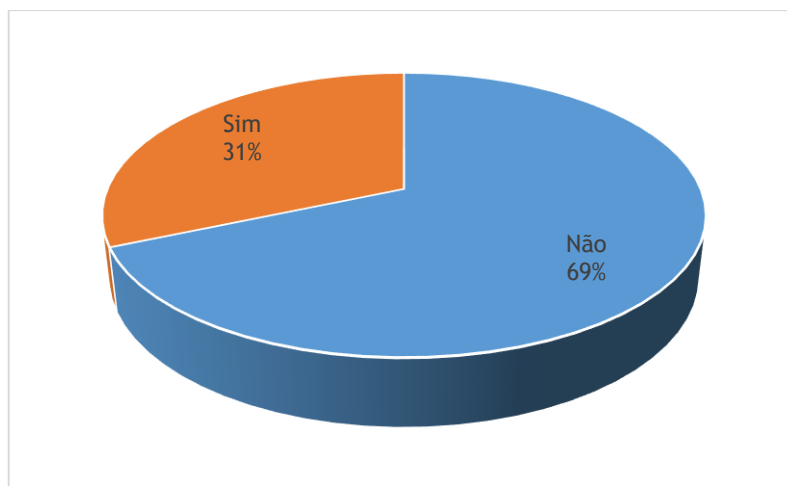
**Figura 16** - Distribuição da amostra de acordo com os hábitos tabágicos

Cruzando os dados correspondentes aos hábitos tabágicos com os dados relativos ao sexo dos indivíduos englobados no estudo observamos que os homens são mais fumadores que as mulheres (Figura 17). Neste estudo, 20 homens afirmaram ser fumadores (18,52% da amostra masculina) enquanto apenas 6 mulheres referiram ter este hábito (4,96% da amostra feminina).

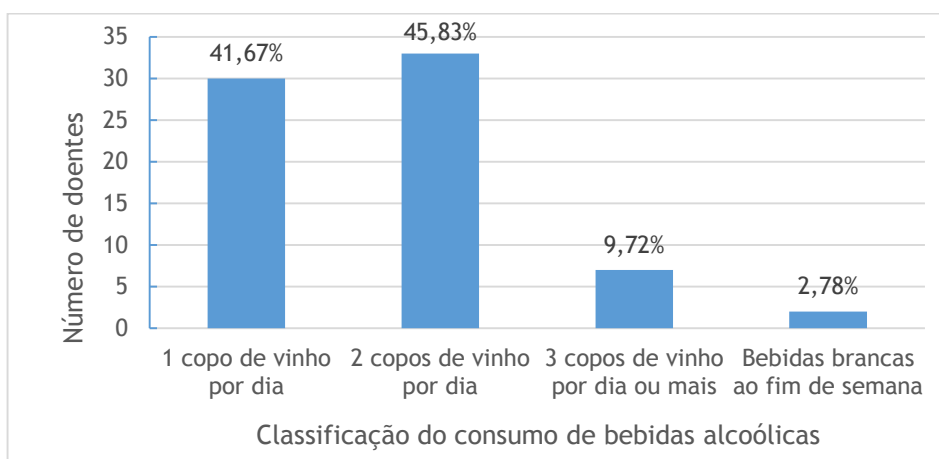


**Figura 17** - Hábitos tabágicos tendo em conta o sexo

Em relação ao consumo de bebidas alcoólicas, 72 indivíduos afirmaram ter hábitos de consumo (31%) (Figura 18). Tendo em conta a amostra em estudo que afirma consumir álcool com frequência, foi avaliado o perfil de consumo e 33 doentes responderam que bebem 2 copos de vinho por dia (45,83%) e 30 afirmaram que bebem apenas 1 copo por dia (41,67%) (Figura 19).

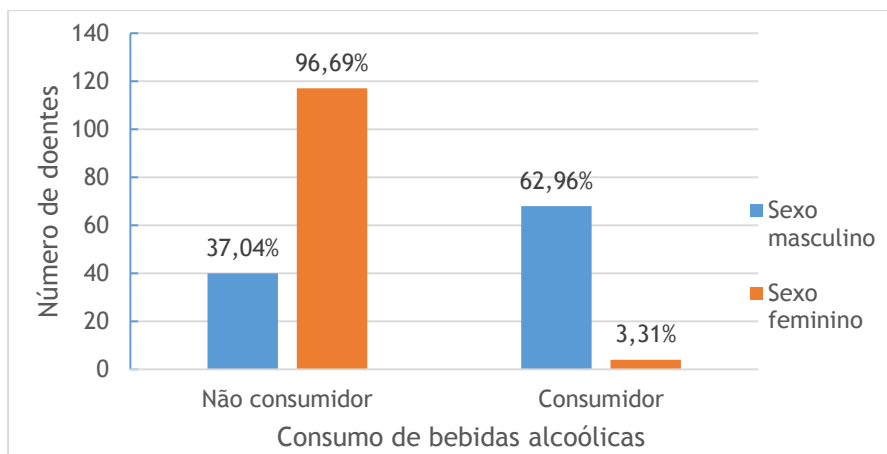


**Figura 18** - Distribuição da amostra de acordo com o consumo de bebidas alcoólicas



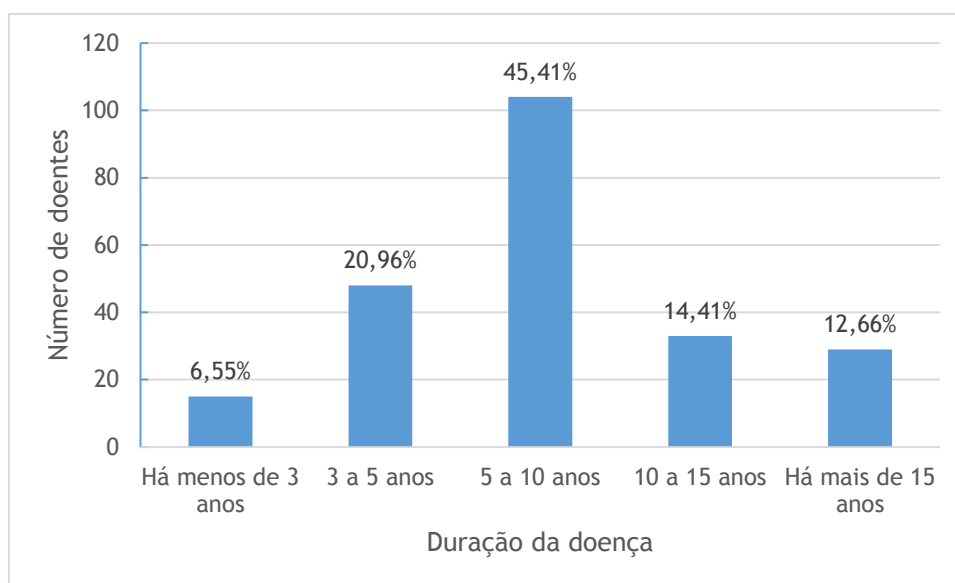
**Figura 19** - Classificação do consumo de bebidas alcoólicas

Cruzando os dados de consumo de bebidas alcoólicas com o género dos indivíduos que fizeram parte deste estudo, observamos que existe uma diferença de hábitos de consumo entre homens e mulheres. Relativamente aos indivíduos do sexo masculino, 68 responderam afirmativamente quando questionados sobre o consumo de bebidas alcoólicas (62,96% da amostra masculina). Em relação ao sexo feminino, apenas 4 mulheres revelaram ser consumidoras de bebidas alcoólicas, o que representa 3,31% da amostra feminina (Figura 20).



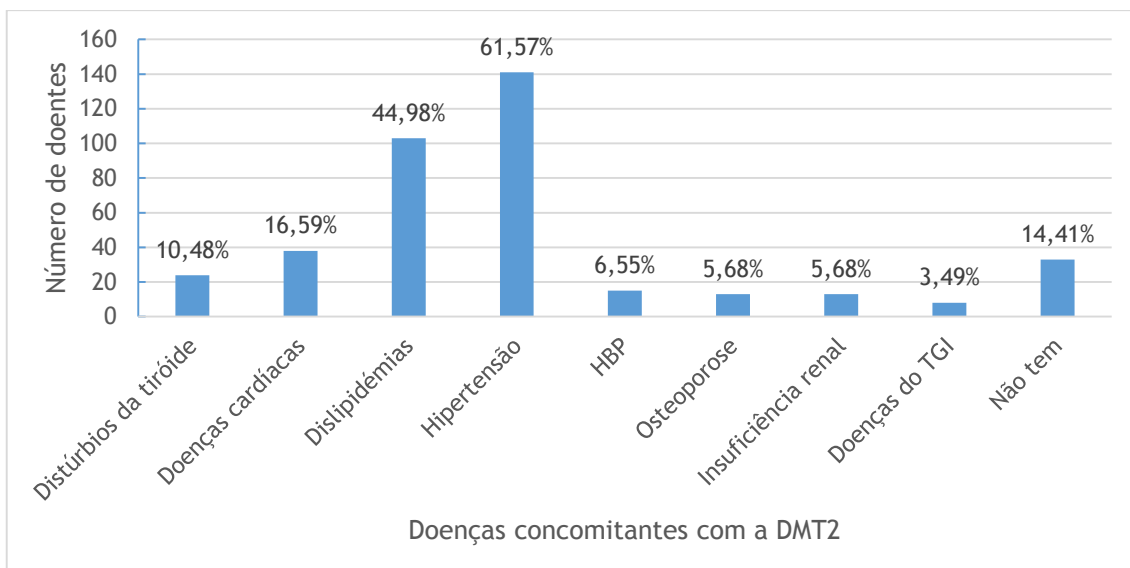
**Figura 20** - Consumo de bebidas alcoólicas tendo em conta o sexo

Em relação à duração da doença, 104 indivíduos revelaram que já lhes tinha sido diagnosticado DMT2 há mais de 5 anos e há menos de 10, o que representa 45,41% da amostra. No gráfico correspondente (figura 21) é possível ver os outros intervalos relativos à duração da doença que foram referenciados por menos doentes em cada.



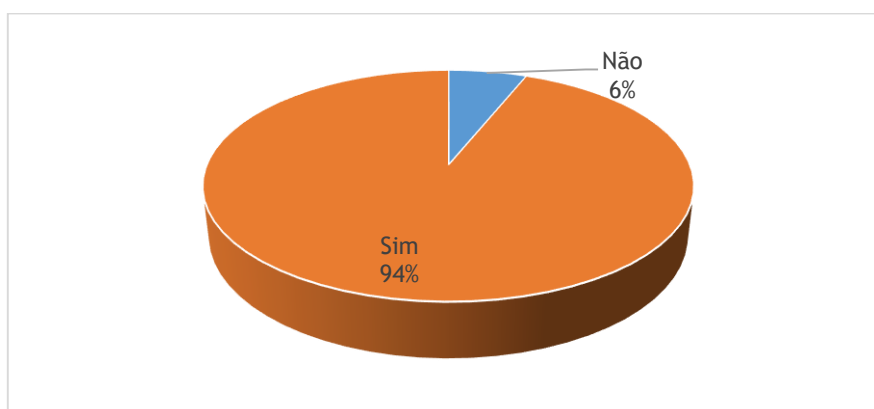
**Figura 21** - Distribuição da amostra de acordo com a duração da doença

Em relação às patologias concomitantes com a DMT2 nos doentes englobados no estudo, 141 referiram hipertensão arterial (61,57%), 103 revelaram ter dislipidémias (44,98%) e 38 mencionaram doenças cardíacas (16,59%). Na figura 22 estão ainda indicadas outras patologias que apareceram com menos frequência nos indivíduos inquiridos no estudo.



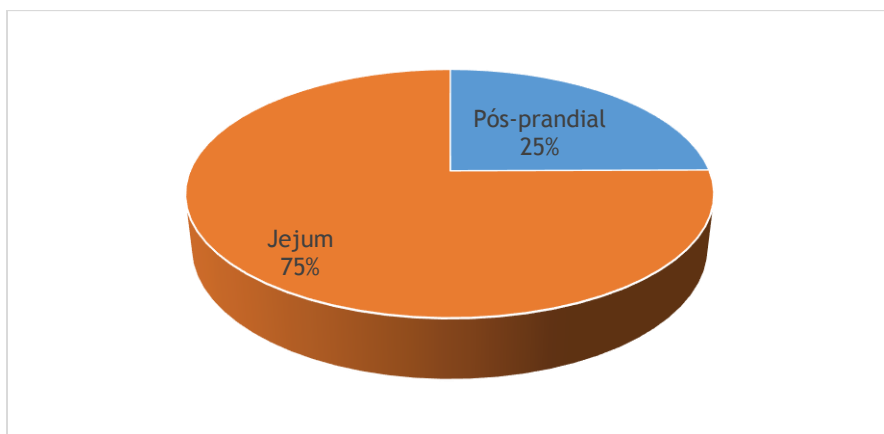
**Figura 22** - Outras doenças presentes em doentes com DMT2

Relativamente ao controlo glicémico, 14 indivíduos responderam que não faziam controlo da glicemia na sua residência (6%) e 215 afirmaram ser um procedimento que faziam com regularidade na sua habitação (94%) (Figura 23).



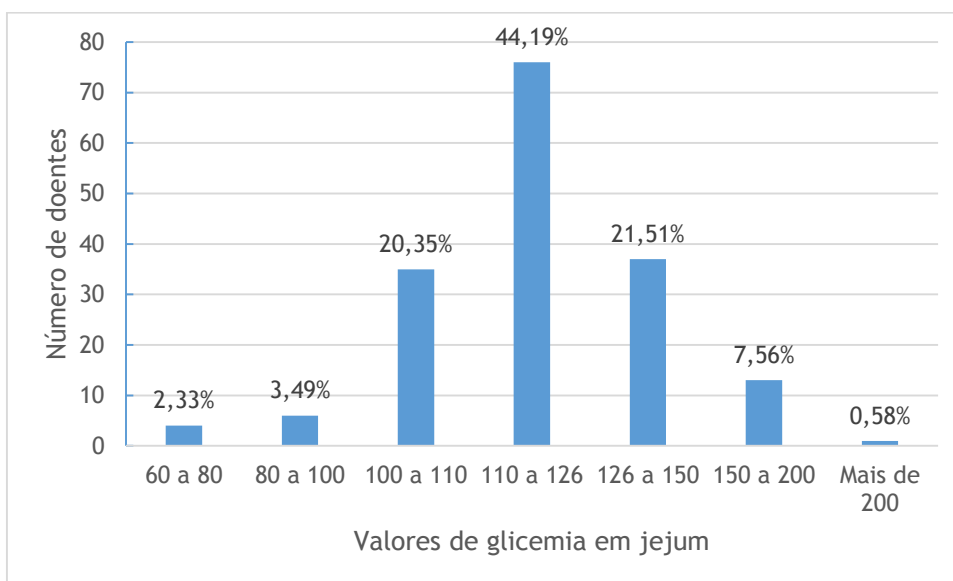
**Figura 23** - Distribuição da amostra de acordo com o local onde efetua o controlo glicémico

Os indivíduos que participaram no presente estudo, quando questionados sobre a última medição da glicemia, 172 responderam maioritariamente que tinha sido efetuada em jejum (75%) e 57 responderam que já não se encontravam em jejum quando foi realizada a medição (25%) (Figura 24).



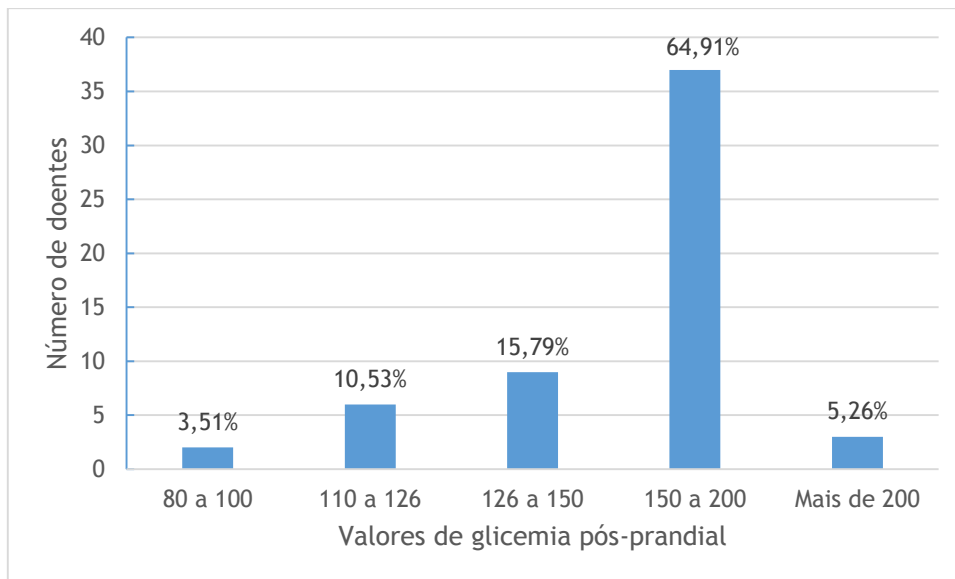
**Figura 24** - Distribuição da amostra de acordo com a medição da glicemia

Cruzando os dados correspondentes aos valores de glicemia com a amostra que tinha realizado a última medição desta em jejum, observou-se que 76 doentes referiram ter a sua glicemia no intervalo 110-126 (44,19%), 37 estavam com níveis glicémicos entre 126 e 150 (21,51%) e 35 apresentaram os seus níveis no intervalo 100-110 (20,35%). Na figura 25 está representado o gráfico correspondente ao cruzamento dos dados, no qual estão também incluídas as percentagens inferiores que foram observadas para outros intervalos.



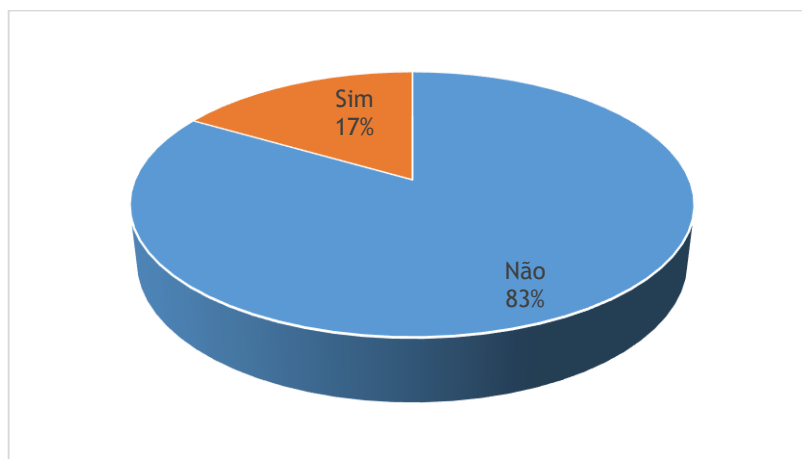
**Figura 25** - Valores de glicemia nos doentes que realizaram medição em jejum

Procedendo de forma semelhante à análise do gráfico anterior, foram igualmente cruzados os valores de glicemia com a amostra que não realizou a última medição em jejum, para avaliar quais os valores mais observados em medições pós-prandiais. Neste caso, o intervalo que mais se destacou em medições que não foram realizadas em jejum foi entre 150-200 (37 indivíduos, 64,91%) (Figura 26).



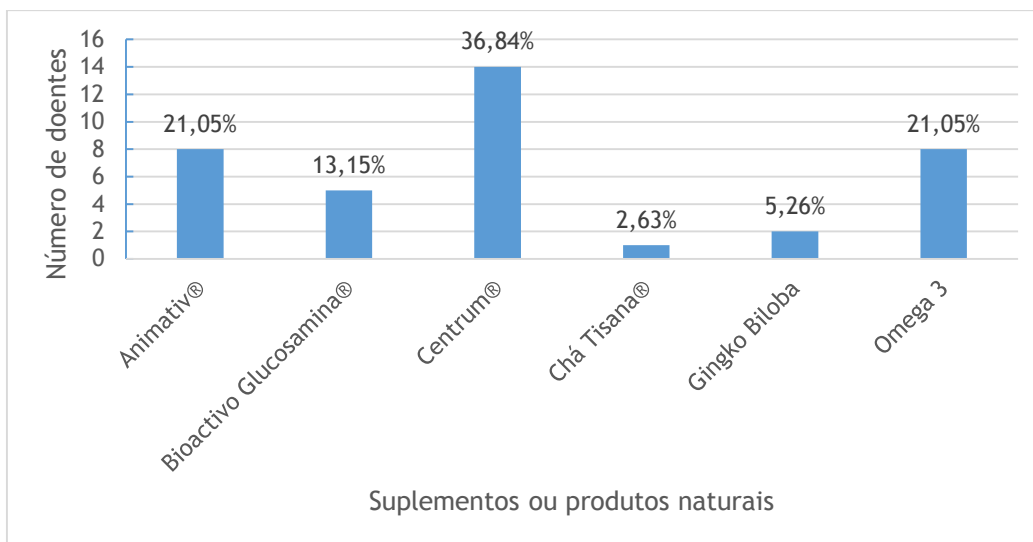
**Figura 26** - Valores de glicemia nos doentes que realizaram medição pós-prandial

Em relação ao consumo de suplementos vitamínicos ou produtos naturais, 38 dos indivíduos inquiridos indicaram que consumiam produtos deste género (17%) e 191 referiram que não tomavam qualquer produto deste tipo (83%) (Figura 27).



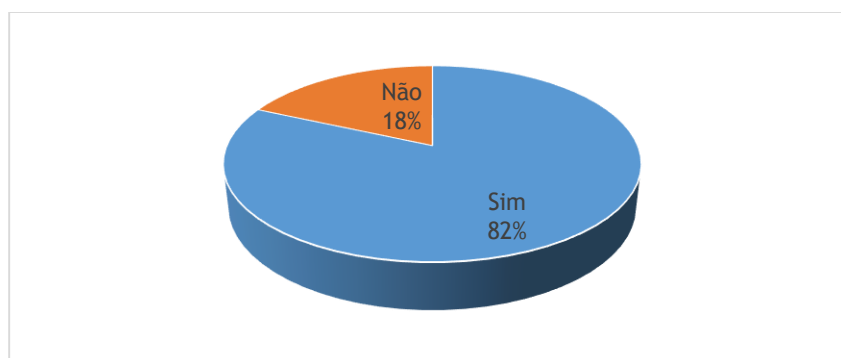
**Figura 27** - Distribuição da amostra de acordo com o consumo de suplementos ou produtos naturais

Entre os indivíduos que tinham hábitos de consumo de suplementos ou produtos naturais, 14 consumiram produtos da gama “Centrum®” (36,84%), 8 eram consumidores de “Animativ®” (21,05%) e 8 referiram que consumiam “Ómega 3” (21,05%). O “Bioactivo Glucosamina®” foi mencionado por 5 indivíduos (13,15%), o “Gingko Biloba” por 2 (5,26%) e o “Chá Tisana” apenas por 1 (2,63%).



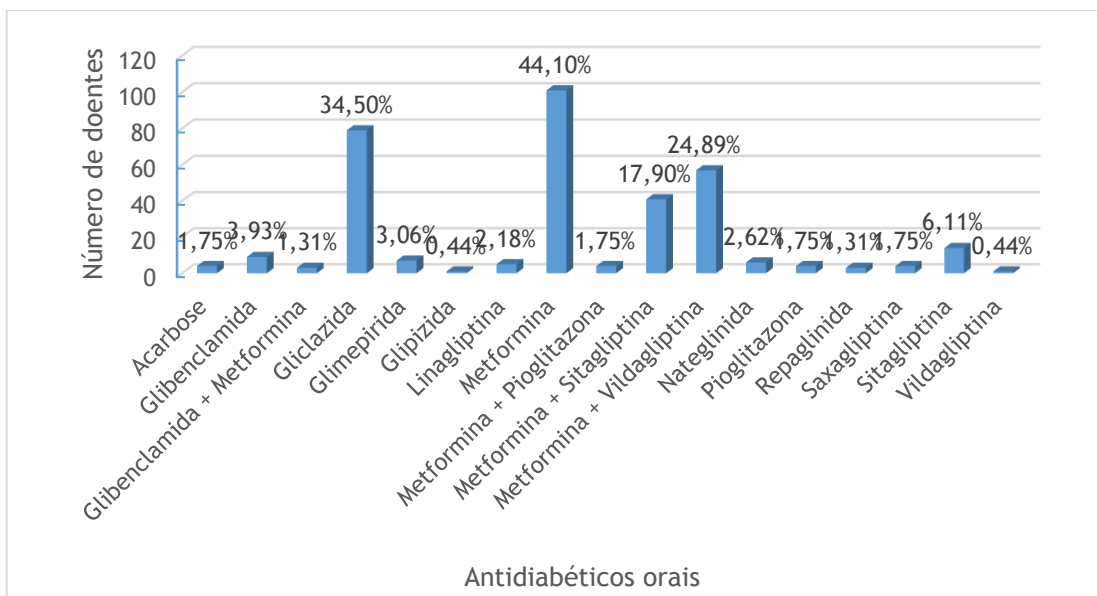
**Figura 28** - Suplementos ou produtos naturais consumidos pela amostra em estudo

Neste estudo, 174 indivíduos afirmaram que alteraram o seu estilo de vida em relação aos hábitos de alimentação e consumo de bebidas alcoólicas após o diagnóstico da doença (82%), enquanto 39 disseram não ter modificado o seu estilo de vida após o diagnóstico (18%) (Figura 29).



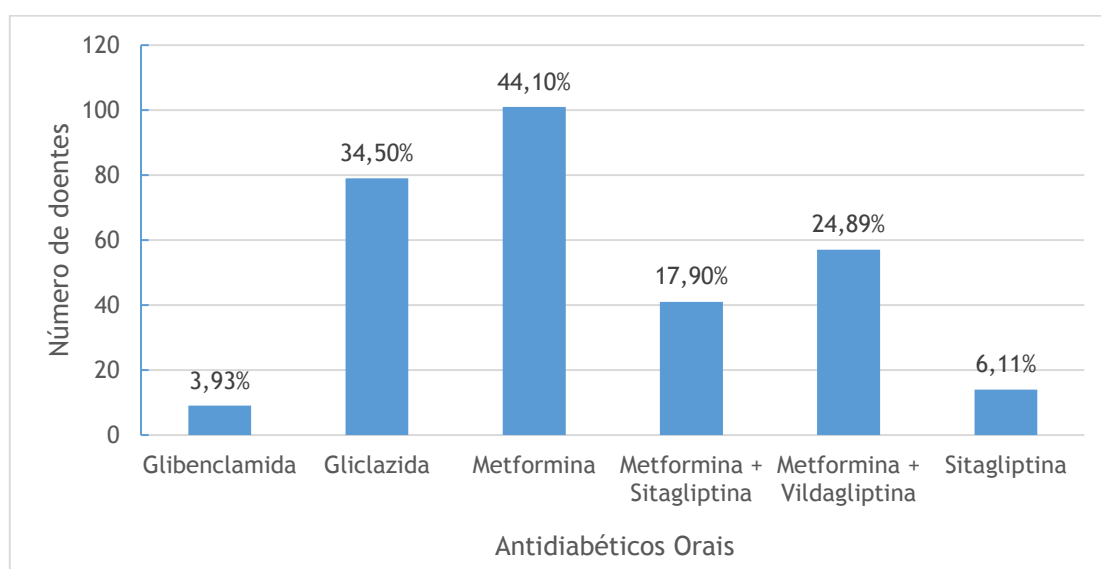
**Figura 29** - Distribuição da amostra tendo em conta a alteração do estilo de vida

Na figura 30 está representado o gráfico que apresenta o tipo de antidiabéticos orais usados pela amostra do estudo.



**Figura 30** - Tipo de antidiabéticos orais referidos na amostra em estudo

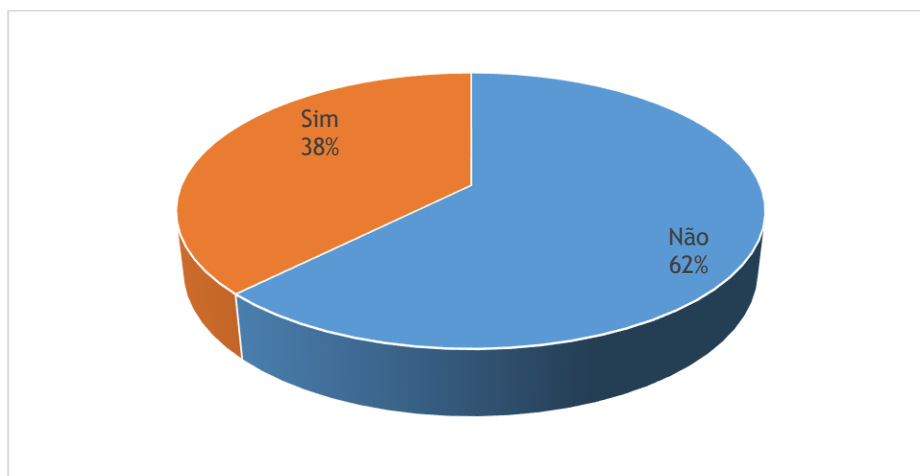
Visto que se observou que alguns fármacos são fracamente utilizados, foram selecionados os 6 antidiabéticos orais mais usados, incluindo associações, e foi elaborado o gráfico que se apresenta em baixo (Figura 31). Pela sua análise, é de destacar a metformina, que foi o fármaco mais referido, sendo utilizada por 101 indivíduos que participaram no estudo (44,10%). Em segundo lugar surge a gliclazida, com 79 doentes a fazer tratamento com este fármaco (34,50%). Em relação aos medicamentos vendidos constituídos por associações de princípios ativos a metformina+vildagliptina foi indicada por 57 doentes (24,89%) e a metformina+sitagliptina por 41 doentes (17,90%).



**Figura 31** - Antidiabéticos orais mais usados na amostra do estudo

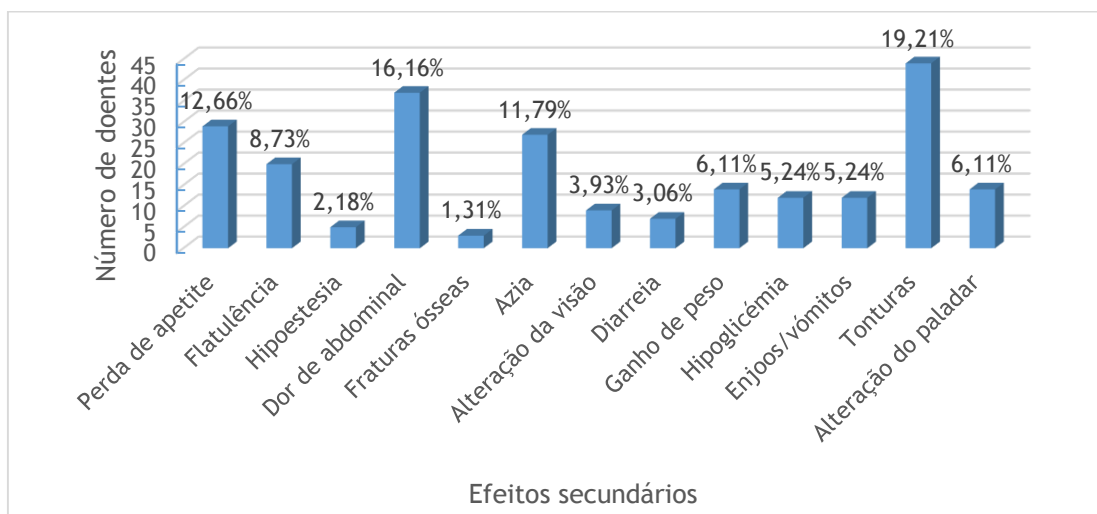
Em relação aos efeitos adversos, 86 dos doentes englobados no estudo mencionaram que já tinham sentido pelo menos um efeito secundário desde o início do tratamento (38%) e 143 não

experimentaram qualquer tipo de efeitos secundários associados com a terapia com antidiabéticos orais (62%) (Figura 32).



**Figura 32** - Distribuição da amostra tendo em conta a incidência de efeitos secundários

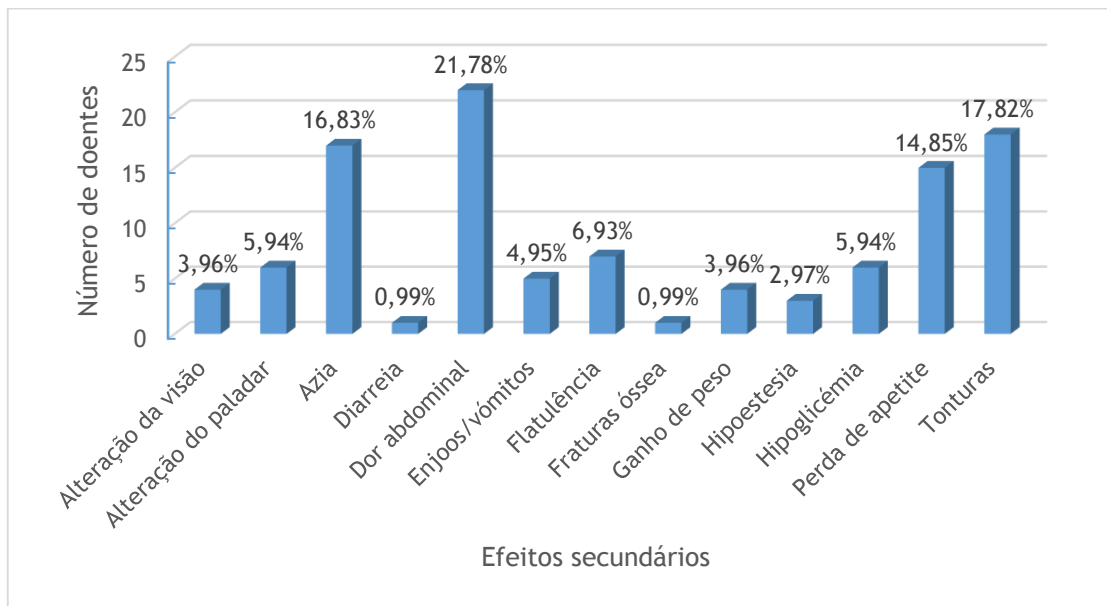
Relativamente ao perfil dos efeitos secundários, 44 doentes revelaram que já tinham sentido tonturas (19,21%), 37 indicaram dor abdominal (16,16%), 29 disseram já ter sentido perda de apetite (12,66%) e 27 sentiram azia (11,79%). No gráfico representado na figura 33 estão indicados ainda outros efeitos secundários, que tiveram uma incidência inferior a estes na população em estudo.



**Figura 33** - Tipo de efeitos secundários referidos pelos doentes que participaram no estudo

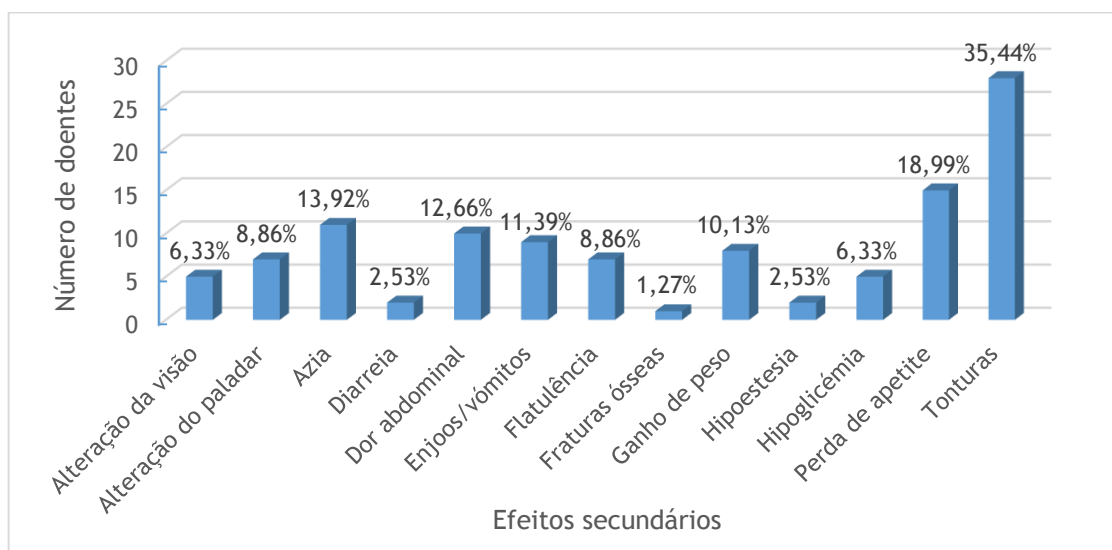
Visto que a metformina é o fármaco mais utilizado no tratamento da DMT2, cruzou-se a informação sobre os efeitos secundários com os doentes medicados com metformina, de modo a observar quais os possíveis efeitos indesejados deste fármaco. Na amostra de doentes que estava a tomar metformina, quer em monoterapia quer em associação, 22 disseram ter sentido dor abdominal (21,78%), 18 mencionaram tonturas (17,82%), 17 referiram azia durante o tratamento (16,83%) e 15 afirmaram ter perda de apetite (14,85%). No gráfico correspondente

a estes dados (figura 34) estão também presentes outros efeitos secundários que foram relatados com menos frequência.



**Figura 34** - Efeitos secundários em doentes medicados com metformina, quer em monoterapia quer em associação com outros antidiabéticos orais

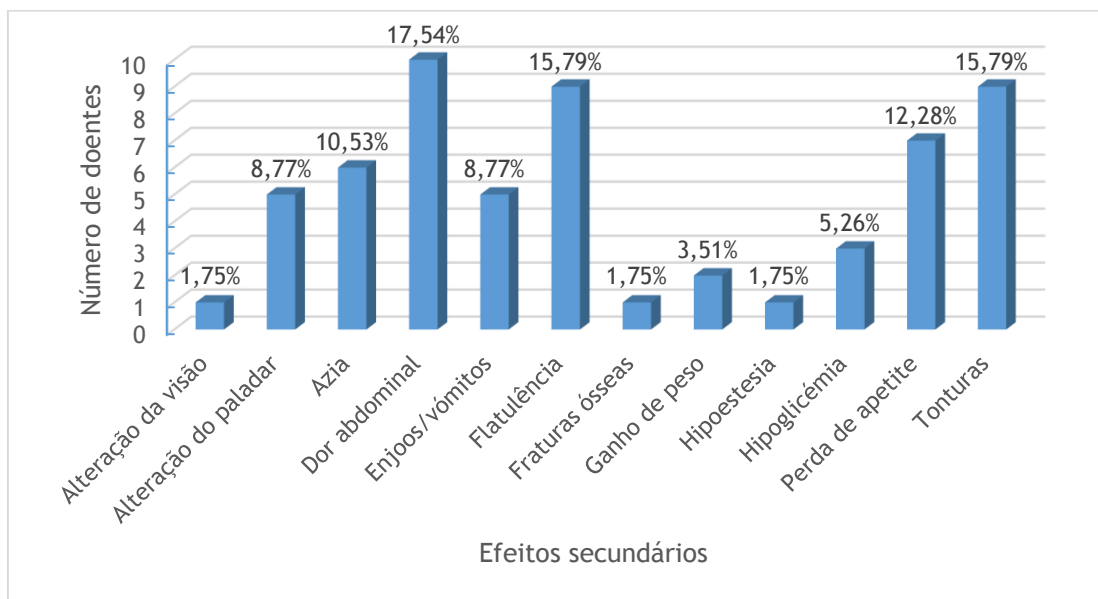
Uma vez que a gliclazida foi o segundo fármaco mais referido pela amostra englobada no presente estudo, cruzou-se também a informação relativa aos efeitos indesejados com a amostra medicada com gliclazida, de modo a observar quais os possíveis efeitos secundários derivados deste fármaco. Assim, dos doentes que estavam medicados com gliclazida, quer em monoterapia quer em associação com outros antidiabéticos orais, 28 referiram ter sentido tonturas (35,44%). No gráfico da figura 35 estão representados outros efeitos indesejados além deste que foram relatados com menor frequência.



**Figura 35** - Efeitos secundários em doentes medicados com gliclazida, quer em monoterapia quer em associação com outros antidiabéticos orais

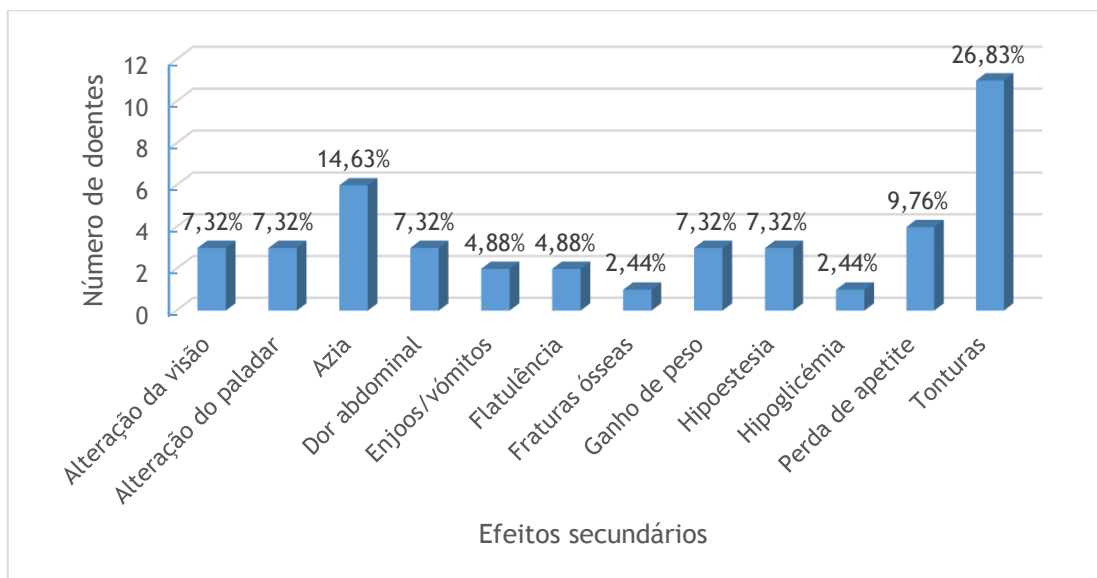
Em relação aos doentes medicados com associações medicamentosas, na figura 36 está representado o gráfico com os efeitos adversos referidos pelos doentes medicados com metformina+vildagliptina, quer em monoterapia quer em associação com outros antidiabéticos orais, e na figura 37 o gráfico similar correspondente à associação de metformina+sitagliptina.

Em relação aos doentes medicados com metformina+vildagliptina, quer em monoterapia quer em associação com outros antidiabéticos orais, 10 responderam que sentiram dor abdominal (17,54%), 9 indicaram flatulência (15,79%), 9 revelaram episódios de tonturas (15,79%) e 7 mencionaram perda de apetite (12,28%). Adicionalmente, também estão indicados no gráfico correspondente a esta associação (figura 36) outros efeitos secundários menos frequentes na amostra.



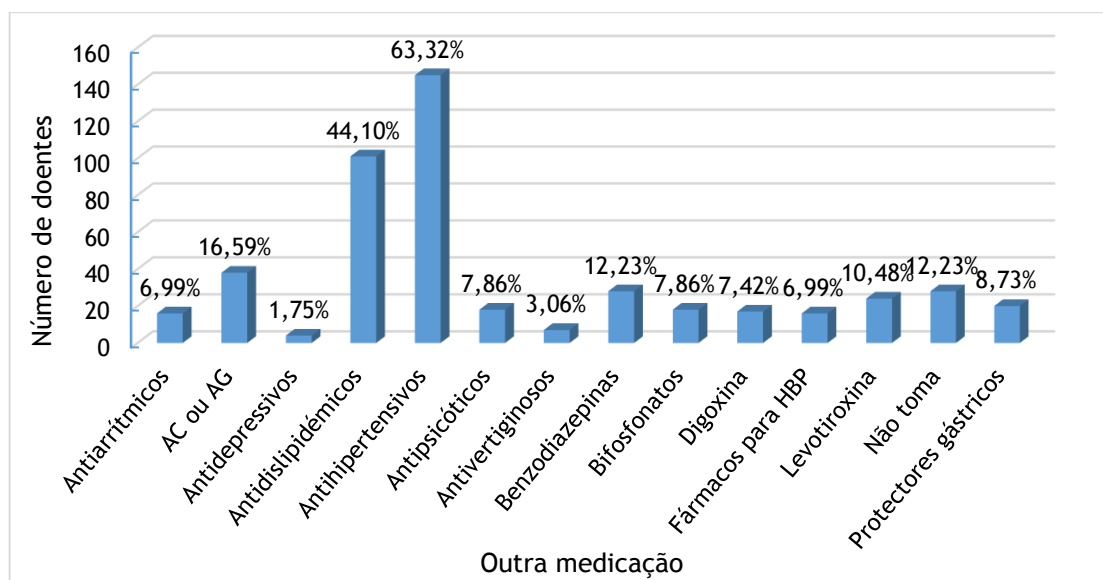
**Figura 36** - Efeitos secundários em doentes medicados com a associação metformina+vildagliptina, quer em monoterapia quer em associação com outros antidiabéticos orais

Relativamente à associação medicamentosa de metformina+sitagliptina, quer em monoterapia quer em associação com outros antidiabéticos orais, 11 doentes referiram sentir tonturas (26,83%) e 6 mencionaram sofrer azia (14,63%). Outros efeitos indesejados menos frequentes também estão indicados no gráfico (figura 37).



**Figura 37** - Efeitos secundários em doentes medicados com a associação metformina+sitagliptina, quer em monoterapia quer em associação com outros antidiabéticos orais

Em relação à medicação realizada concomitantemente com antidiabéticos orais, 145 indivíduos referiu estar medicado com agentes anti-hipertensores (63,32%), 101 com antidiislipídicos (44,10%) e 38 com anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários (16,59%). No gráfico da figura 38 estão também representados outros fármacos/grupos farmacoterapêuticos que foram referidos pela amostra em estudo.



**Figura 38** - Outra medicação utilizada pelos doentes da amostra em estudo. AC: anticoagulantes, AG: antiagregantes plaquetários



## 5 Discussão dos resultados

Neste estudo, a amostra foi constituída por 229 doentes, 121 indivíduos do sexo feminino e 108 do sexo masculino (Figura 10), o que corresponde, aproximadamente, a uma relação feminino/masculino de 1:1, podendo dizer-se que a amostra é equilibrada em género. Segundo o relatório anual do observatório nacional da diabetes, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa na prevalência de diabetes entre homens e mulheres, cerca de 15,4% dos homens são diabéticos contra 10,6% das mulheres (1). Em relação à idade dos participantes no presente estudo, apenas 1 doente tinha menos de 50 anos (Figura 11), o que nos transmite que esta é uma doença que geralmente aparece depois dos 50 anos e permanece para o resto da vida, e é concordante com a literatura (1). A faixa etária com maior número de doentes foi a dos 60-69 anos (Figura 11) e não foi englobado no estudo nenhum doente com mais de 89 anos, pois, provavelmente devido à avançada idade, estes já não se deslocam à farmácia para adquirir a sua própria medicação. Muitas vezes, estes doentes de idades mais avançadas encontram-se em lares de 3ª idade ou ao cuidado de familiares, compreendendo-se assim que o número de doentes nos grupos etários mais avançados seja inferior, o que não significa que a doença tenha prevalência inferior nessas idades.

Em relação à área de residência da amostra (Figura 12), a cidade da Covilhã foi a que teve maior número de participantes, seguindo-se o Fundão, Guarda e depois Castelo-Branco. Belmonte e Sabugal contribuíram com menos doentes para o estudo, uma vez que são municípios mais pequenos (71) e as farmácias presentes nestas zonas não têm tantos doentes como noutras cidades mais movimentadas. Adicionalmente, constatou-se que cerca de 9% dos doentes que participaram no estudo viviam sozinhos (Figura 13) e verificou-se também que, quanto mais avançada a idade, maior foi a percentagem de doentes que referiu que vivia sozinho (Figura 14). Este é um facto preocupante, tendo em conta que com o avançar da idade a gravidade da doença tende a aumentar e, por vezes, surgem complicações que podem dificultar a realização das tarefas diárias (8). Assim, os profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos, devem ter especial atenção a estes doentes e, adicionalmente, estar sempre atentos à sua medicação, de forma a evitar também possíveis efeitos indesejados provenientes do uso da mesma. Para exemplificar, um caso de hipoglicemia num doente que vive sozinho pode ter um desfecho grave se não for socorrido a tempo de reverter a situação. Como também já foi referido na introdução teórica, a diabetes aumenta o risco de doença coronária e de acidentes vasculares cerebrais (8), tornando-se esta situação ainda mais perigosa para doentes que vivem sozinhos, pois não têm ninguém para contactar os serviços de emergência, caso seja necessário.

Relativamente à escolaridade dos doentes englobados no estudo (Figura 15), verificou-se que a maioria dos participantes tinham apenas o 1º ciclo ou não tinha qualquer tipo de escolaridade. Este é um facto que o profissional de saúde deve ter também em conta no ato de cedência do medicamento, pois deve sempre assegurar-se que o doente percebe como deve tomar o

medicamento e também fazer, de alguma maneira, o controlo da sua eficácia (ex: medição da glicemia na farmácia ou na residência).

Quanto aos hábitos tabágicos (Figura 16), 11% da amostra referiu ser fumador e, após cruzamento destes dados com a informação sobre o género da amostra, verificou-se que os homens são mais fumadores que as mulheres (Figura 17). A percentagem de fumadores no estudo parece ser relativamente baixa, mas, tendo em conta que a maioria dos doentes diabéticos tinham uma idade superior a 60 anos e que os hábitos tabágicos diminuem a esperança média de vida (74, 75), é normal que a população mais envelhecida não apresente tão frequentemente estes hábitos. Ainda assim, seria bom que a percentagem de fumadores fosse mais baixa, uma vez que o tabagismo, no idoso, tem implicações na DMT2, pois provoca alterações anatómicas e fisiológicas que resultam em disfunção endotelial, aumento da adesão plaquetária, aumento do LDL, diminuição do HDL, entre outras alterações (76).

Em relação ao consumo de bebidas alcoólicas (Figura 18), 31% da amostra referiu consumi-las concomitantemente com a utilização de antidiabéticos orais. Quando se cruzou estes dados com a informação sobre o género da amostra (Figura 20), verificou-se que os homens são, tal como para os hábitos tabágicos, muito maiores consumidores que as mulheres. De facto, mais de metade dos homens mencionou que consumia bebidas alcoólicas enquanto nas mulheres apenas cerca de 3% afirmou ter esta prática. Este facto pode ser explicado por ser melhor aceite pela sociedade o consumo de álcool por parte dos homens e ainda um pouco discriminado no que toca às pessoas do sexo feminino. No que respeita à classificação do consumo (Figura 19), a maioria dos consumidores referiram ingerir 1 ou 2 copos de vinho por dia, mas estes dados podem estar subestimados uma vez que doentes consumidores têm tendência a referir que consomem menos quando questionados por profissionais de saúde. Ainda assim, era desejável que a percentagem de consumidores de bebidas alcoólicas fosse menor, uma vez que o alcoolismo pode ter efeitos na saúde dos doentes com DMT2. A ingestão de álcool em idosos pode levar ao aumento da pressão arterial (77) e é também responsável pelo aumento do risco de eventos cardiovasculares (78).

No que toca à duração da doença (Figura 21) observou-se que cerca de 45% dos doentes que participou no estudo já tinha a doença há mais de 5 anos e há menos de 10, o que nos mostra que a DMT2 é uma doença crónica que pode ser controlada. De facto, quando é feito um acompanhamento diário dos níveis de glicemia, modificação adequada do estilo de vida e o tratamento correto, pode prolongar-se o tempo de vida em alguns anos e atrasar o aparecimento de complicações (1). Adicionalmente, cerca de 14% da amostra referiu que já tinha a doença há mais de 10 anos e menos de 15 e aproximadamente 13% indicou que já tinha a doença há mais de 15 anos. Estas percentagens observadas para intervalos mais longos de duração da doença são o sinal que existem pessoas que fazem um controlo da doença mais apertado e são mais criteriosas na modificação do seu estilo de vida, praticando uma alimentação mais saudável e atividade física à medida das suas capacidades. Neste contexto, cerca de 82% da amostra referiu ter alterado o seu estilo de vida após o diagnóstico da doença

(Figura 29). Naturalmente que seria desejável que esta percentagem fosse maior, uma vez que está evidenciado que alterações para uma alimentação mais cuidada e alguma atividade física regular contribui para o aumento da sensibilidade à insulina. Embora estas medidas não farmacológicas não sejam sempre eficazes em tratamento isolado, são um aspeto fulcral em todos os planos de tratamento de doentes com DMT2 (4, 9-11).

No que diz respeito a doenças concomitantes com a DMT2 (Figura 22), nos doentes que participaram no estudo, a hipertensão arterial foi mencionada por mais de metade da amostra em estudo (cerca de 62%) e as dislipidémias por aproximadamente 45% dos doentes. As doenças a nível do coração foram as terceiras mais referidas pela amostra em estudo, com uma percentagem de 16,59%. De facto, a DMT2 é uma doença que está associada a outras doenças que envolvam o metabolismo, como é o caso da dislipidemia diabética (55) e doenças cardiovasculares, como a hipertensão arterial e doenças cardíacas (59). Assim, estes dados vêm confirmar o que a literatura tem vindo a demonstrar, que os doentes com DMT2, geralmente, têm concomitantemente outra doença, nomeadamente, dislipidemia e hipertensão arterial (55, 59).

No que respeita ao controlo da glicemia (Figura 24), cerca de 94% dos doentes da amostra em estudo referiu que a efetuou na sua residência. Isto é um facto positivo e revela que a maioria dos doentes com esta patologia tem conhecimento acerca da importância do controlo dos níveis de glucose, quer para prevenir hipoglicemias, quer para evitar as complicações microvasculares provocadas por estados crónicos de hiperglicemia (3). Neste âmbito, cerca de 75% dos doentes que realizaram o questionário referiram que a última medição da glicemia efetuada foi em jejum sendo que, neste caso, o intervalo de valores de glicemia que mais se destacou foi de 110-126 mg/dl (Figura 25). Para se ter o controlo da doença é fundamental ter níveis de glucose no sangue dentro de certos limites, e o mais próximos possível da normalidade. Como já foi referido na introdução, o intervalo de glicemia de 110-126 mg/dl é considerado AGJ, também denominado por “pré-diabetes” (1). Assim, perante este dado, o objetivo terapêutico não está a ser atingido, o que favorece o aparecimento de complicações (3).

O melhor modo de saber se uma pessoa com diabetes *mellitus* tem a doença controlada é efetuar testes de glicemia capilar diariamente e várias vezes ao dia, antes e depois das refeições. Além disso, o método mais habitual para avaliar o estado de controlo da doença é a determinação da hemoglobina A1c, que fornece uma visão global de como esteve a glicemia nos últimos 3 meses (1).

No que diz respeito à tipologia dos antidiabéticos orais referidos (Figura 30 e 31), a metformina, como era de esperar, foi o mais mencionado uma vez que é considerado um agente de primeira linha no tratamento da DMT2 (41). A gliclazida foi o segundo fármaco mais indicado no estudo, o que é igualmente expectável, pois, tendo em conta que as sulfonilureias provocam um aumento da secreção de insulina pelas células  $\beta$ -pancreáticas, como já foi explicado anteriormente, podem ser combinadas com antidiabéticos orais de mecanismo de ação

diferente, para se obter um melhor controlo glicémico, quando a monoterapia não é suficiente (5, 9, 15). A gliclazida foi a sulfonilureia mais utilizada pela amostra em estudo, o que pode ser explicado pelo facto da sua formulação de libertação modificada (Diamicron LM®) levar a menor incidência de hipoglicemias (79), o que conquistou a confiança dos médicos prescritores. Com o presente estudo, observou-se também que as associações de inibidores da DPP-4 com metformina também foram bastante referidas. Atualmente, estas associações devem ser consideradas em doentes mais vulneráveis a hipoglicemias ou que vivem sozinhos, uma vez que a maioria dos estudos sobre estes refere que o risco de efeitos indesejados é inferior aos outros antidiabéticos orais (26-28).

Em relação aos efeitos indesejados (Figura 32), cerca de 38% da amostra referiu sentir efeitos secundários. Os efeitos secundários com maior destaque em doentes medicados com metformina, quer em monoterapia quer em associação com outros antidiabéticos orais, foram azia, dor abdominal, perda de apetite e tonturas (Figura 34). De acordo com a bibliografia, a metformina pode, de facto, causar algum desconforto GI no início do tratamento (80) e deve ser realizada uma titulação gradual da dose, de modo a evitar estes efeitos indesejados, como já foi referido na introdução. Em relação às tonturas, estas podem ter causa na terapia combinada de metformina com uma sulfonilureia, o que pode levar a níveis mais baixos de glucose no sangue, o que pode originar este efeito. Neste âmbito, cerca de 35% dos doentes que estavam medicados com gliclazida, quer em monoterapia quer em associação com outros antidiabéticos orais (mais comum), também mencionou sentir tonturas durante o tratamento (Figura 35). Em relação às associações de inibidores DPP-4 com metformina, um número considerável de inquiridos referiu ainda alguns sintomas como dor abdominal, flatulência, perda de apetite, tonturas e azia (Figura 36 e 37). Estes sintomas de desconforto GI referidos com esta combinação podem estar relacionados com a metformina (80) presente na associação medicamentosa e as tonturas, por sua vez, podem estar relacionadas com os inibidores DPP4 (32) ou devido ao “excesso” de medicação antidiabética. Neste contexto, quando se adiciona um novo fármaco ao tratamento da DMT2, deve ter-se em conta as características específicas do doente (idade, tipo de vida, atividade, outras doenças) e avaliar cuidadosamente a relação benefício/risco, de modo a evitar efeitos indesejados para o doente.

Como já foi abordado neste trabalho, os doentes com DMT2, geralmente, são polimedicados, devido a doenças concomitantes (55, 59). Neste estudo, os antihipertensivos e os antilipídicos foram as classes de fármacos mais indicadas (Figura 38), sendo importante avaliar interações que possam existir entre estes e os agentes antidiabéticos orais. De facto, em relação a doentes diabéticos com hipertensão arterial, deve ter-se especial precaução ao risco de hipoglicemia. Anteriormente neste trabalho, foi referido que doses elevadas de diuréticos “thiazide-like” ou  $\beta$ -bloqueadores não seletivos podem aumentar os níveis de glucose no sangue (45, 57) e, assim, prejudicar o controlo da glicemia e da doença por aumentarem a resistência à insulina e/ou reduzirem a secreção desta. Adicionalmente, os fármacos  $\beta$ -bloqueadores podem mascarar os sintomas de hipoglicemia e os IECAs podem até melhorar a sensibilidade à insulina, o que pode levar a alguns casos de hipoglicemias graves. No entanto,

o risco de hipoglicemia grave em doentes diabéticos tratados com IECAs ou com ARAs parece ser baixa e pode ser considerada como desprezável em comparação com os benefícios cardiovasculares e renais destas classes de fármacos na população diabética (45). Além disso, deve ponderar-se a possibilidade de não usar sulfonilureias em doentes com hipertensão arterial, uma vez que esta classe de fármacos é das que tem maior risco de causar hipoglicemia (46).

Relativamente aos doentes com dislipidémias a utilizar estatinas ou fibratos no seu tratamento, deve ter-se em atenção o uso concomitante de antidiabéticos orais metabolizados pelo CYP450 (45, 52, 56) e optar alternativamente pelos que não são metabolizados por esta via, como é o caso da metformina e das gliptinas (à exceção da saxagliptina). O tratamento concomitante com repaglinida e sinvastatina (substrato do CYP3A4) pode alterar a AUC (+2%) e a Cmax (+27%) da repaglinida. Assim, a incidência de efeitos adversos pode aumentar com a coadministração dos dois fármacos quando comparado com a administração da repaglinida em monoterapia (45). Além disso, o gemfibrozil também pode prolongar consideravelmente a ação hipoglicemiante da repaglinida, pelo que esta combinação deve ser evitada. Contudo, se for mesmo necessário o uso concomitante destes dois fármacos, então a dose de repaglinida tem de ser reduzida e os níveis de glucose devem ser monitorizados cuidadosamente (45). No presente estudo, observou-se que a repaglinida foi pouco referenciada (apenas 3 doentes), pois cada vez mais os médicos optam por fármacos mais recentes e com menor potencial para originar efeitos secundários. Após a análise dos casos específicos de doentes que estavam a utilizar a repaglinida, observou-se que 2 doentes faziam terapia concomitante com antidislipidémicos, sendo que um deles utilizou gemfibrozil (Lopid 600®), o que representa uma potencial interação com importância clínica, como está explicado anteriormente. De modo a evitar interações entre estes dois fármacos, o gemfibrozil deve ser substituído por outro fibrato, como o bezafibrato ou o fenofibrato, que não têm influência nas variáveis farmacocinéticas da repaglinida (AUC, Cmax e tempo de meia vida de eliminação), sendo estas combinações mais seguras (45).

Através da análise detalhada deste caso, vimos também que o doente referiu também o uso de digoxina e aspirina GR®, mas em relação a esta medicação, a literatura defende que a repaglinida não influencia a farmacocinética da digoxina (81). O médico deve ter em conta também todos os medicamentos que o doente toma e avaliar as possíveis interações entre estes.

No presente estudo, foi detetada outra potencial interação com importância clínica, num doente medicado com pioglitazona e com gemfibrozil (Lopid 600®). A principal isoforma que metaboliza a pioglitazona é o CYP2C8 (Tabela 9), e em relação ao gemfibrozil, este é um potente inibidor do CYP2C8, podendo alterar a farmacocinética de outros fármacos (57, 58). Segundo literatura em doentes tratados concomitantemente com pioglitazona e gemfibrozil, é necessário reduzir a dose de pioglitazona para metade (56).

Em relação ao uso de suplementos vitamínicos ou produtos naturais por parte dos doentes que participaram no estudo, uma percentagem ainda considerável da amostra referiu que utiliza

este tipo de produtos (Figura 27). Destes, os mais mencionados foram os suplementos multivitamínicos, como o “Centrum®” e o “Animativ®” (Figura 28). Estes suplementos têm na sua composição vitaminas e minerais que podem ser benéficos no controlo da diabetes (82, 83). De facto, ambos têm vitamina C e E, as quais têm propriedades antioxidantes (63, 65), podendo ajudar a prevenir as complicações da doença, como já foi referido anteriormente neste trabalho. Os minerais que estão presentes nestes multivitamínicos que têm potenciais propriedades benéficas no tratamento desta patologia são o crómio, o magnésio e o zinco. O “Centrum®” tem ainda biotina, que estimula a atividade da glucocinase hepática, aumenta a produção de insulina e promove a captação de glucose no músculo (64). O “Animativ®” tem coenzima Q10, a qual diminui os níveis de glucose e a concentração de insulina em jejum, sugerindo-se a possibilidade de uma melhoria na resistência à insulina (69). Alguns doentes referiram também o uso de suplementos com ómega 3, o que pode ser uma mais-valia, não só para doentes com diabetes *mellitus*, mas também para doentes com patologias cardiovasculares. De facto, está descrito que o ómega 3 aumenta o colesterol HDL, melhora a função endotelial através dos seus efeitos anti-inflamatórios e reduz a agregação plaquetária (63). Além disso, apesar da suplementação com ómega 3 não ter efeitos estatisticamente significativos no controlo glicémico, pode prevenir ou reverter a resistência à insulina (68).

## 6 Limitações do estudo

Ao longo deste estudo houve algumas limitações que não foi possível contornar. Em primeiro lugar, os dados obtidos para a realização do estudo foram recolhidos com base no autorrelato dos doentes, sem haver confirmação com o médico da história clínica dos participantes.

Em relação aos efeitos secundários, os doentes podem não ser capazes de identificar corretamente os efeitos que sentiram e o mesmo acontece com as patologias e com a medicação tomada concomitantemente com antidiabéticos orais.

Em segundo lugar, muitos doentes estavam a fazer tratamento com vários antidiabéticos orais, não sendo possível fazer uma correlação segura entre os efeitos secundários experimentados pelos doentes e o possível fármaco causador destes.

Por último, não foram incluídos doentes que viviam em instituições e lares de 3ª idade o que é também uma limitação relevante do estudo, visto que o número de idosos nestas instituições é elevado e a prevalência de diabéticos deve ser igualmente considerável.

## 7 Conclusões

Este trabalho teve como principal objetivo estudar o perfil de utilização, efeitos secundários e possíveis interações de fármacos antidiabéticos orais usados no tratamento da DMT2 na região da Beira Interior. Para a realização do presente estudo, na população da Beira Interior, foi necessário recorrer a uma amostra representativa de 229 indivíduos, que foram submetidos a um inquérito. Através da análise dos resultados, verificou-se que a maioria dos doentes diabéticos englobados no estudo tinham idades compreendidas entre 60 e 79 anos, já tinham sido diagnosticados há mais de 5 anos e há menos de 10 anos e que as doenças concomitantes mais referidas foram a hipertensão arterial e hipercolesterolemia. Relativamente ao nível de escolaridade, a maioria dos participantes no estudo tinha o 1º ciclo ou não tinha qualquer grau de escolaridade e, adicionalmente, os hábitos tabágicos e de consumo de bebidas alcoólicas foi superior nos homens. O tabagismo e o consumo de álcool ainda é considerável na amostra em estudo, assim, devem ser tomadas medidas de incentivo à cessação tabágica e abolir o consumo de álcool em doentes com DMT2. Estes hábitos também podem trazer complicações não só na diabetes, mas também, nas doenças concomitantes, uma vez que a ingestão de álcool em idosos pode levar ao aumento da pressão arterial (77) e é também responsável pelo aumento do risco de eventos cardiovascular (78). Adicionalmente, o tabagismo provoca alterações anatomofisiológicas que resultam em disfunção endotelial, aumento da adesão plaquetária, aumento do LDL, diminuição do HDL, entre outras alterações (76). De facto, apesar de hoje em dia a diabetes ser uma patologia muito debatida, perante estes dados, vemos que, ainda é necessário continuar a educar os doentes com DMT2, não só para a própria doença, mas também para as doenças concomitantes, de modo a atingir os objetivos terapêuticos e, para tal, deve começar-se desde logo por alterar os hábitos prejudiciais.

Em relação ao controlo da doença, quase todos os doentes faziam controlo da glicemia capilar, preferencialmente na sua residência, e grande parte da amostra referiu também que modificou o seu estilo de vida depois do diagnóstico de DMT2. No entanto, o facto de o doente referir que mudou o estilo de vida, não significa que pratique um estilo de vida suficientemente saudável. Assim, os profissionais de saúde, nomeadamente os farmacêuticos, devem incentivar a prática de uma alimentação adequada, quer à diabetes quer a outras patologias concomitantes, e a prática regular de atividade física, de acordo com as capacidades do doente.

Relativamente ao perfil de utilização dos agentes antidiabéticos orais, constatou-se que os mais utilizados foram a metformina e a gliclazida. Além disso, os medicamentos constituídos por associações de fármacos mais usados pela amostra em estudo foram a metformina+vildagliptina e a metformina+sitagliptina.

Ainda há muitos doentes que têm efeitos secundários, o que é preocupante, assim, deve ser feito um melhor controlo da medicação dos doentes de modo a evitar estes efeitos. Isto é um dado importante, a qual os profissionais de saúde têm de dar o devido destaque, principalmente os médicos prescritores e os farmacêuticos devem estar atentos, acompanhando este tipo de

doentes e questionando sobre eventuais efeitos adversos, quer na prescrição quer no momento da cedência da medicação.

A maioria dos doentes toma outra medicação concomitantemente com antidiabéticos orais e as classes de fármacos mais mencionadas foram anti-hipertensores, antidislipidémicos e anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários. Perante este dado, vemos que a idade avançada e a polifarmácia são duas características comuns à grande parte da amostra em estudo, assim, como profissionais de saúde devemos ter especial atenção a este tipo de doentes. O profissional de saúde deve seguir estes doentes ao longo do tratamento, de modo a minimizar as interações medicamentosas entre grupos terapêuticos diferentes. No presente estudo, vimos que muitos dos doentes medicados com antidiabéticos orais são doentes diabéticos hipertensos medicados com diuréticos “thiazide-like” ou  $\beta$ -bloqueadores não seletivos, os quais podem aumentar os níveis de glucose (45, 57). Por outro lado, quando está presente um quadro de dislipidémia, o uso de gemfibrozil com repaglinida pode prolongar consideravelmente a ação hipoglicemiante, pelo que esta combinação deve ser evitada.

Em relação ao consumo de suplementos vitamínicos e produtos naturais, uma parte ainda considerável da amostra (17%) referiu a utilização destes, sendo que os mais utilizados foram o Centrum®, o Animativ® e suplementos com ómega 3. Este é um dado positivo, e deve continuar-se a promover o uso destes produtos, por parte dos profissionais de saúde, uma vez que oferecem potenciais benefícios no controlo da DMT2 e ajudam a melhorar outras funções do organismo.

## 8 Sugestões para trabalhos futuros

Como sugestões para trabalhos futuros, deve alargar-se a amostra a outros distritos de Portugal e englobar um maior número de indivíduos, de modo a que se possam extrapolar os dados para outras populações.

Em estudos futuros seria também particularmente interessante solicitar a colaboração de hospitais e lares de 3ª idade, utilizando um questionário validado e assegurar a veracidade dos dados confirmando com o médico a história clínica dos doentes.

Por último, será desejável efetuar uma pré-seleção da amostra, tratando separadamente os dados dos doentes que fazem terapia apenas com um fármaco dos restantes, para ser possível a correlação dos efeitos indesejados com o fármaco em questão.

## 9 Bibliografia

1. Correia LG. Diabetes: Factos e Números 2012. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes - Sociedade Portuguesa de Diabetologia. 02/2013.
2. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Circulation*. 2003;108(12):1527-32.
3. Naveen P, Elizabeth J. Diabetic Microvascular Complications. *International Journal of Health Information and Medical Research*. 2014;1(3):35-8.
4. Bergman M. Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2013;43(3):504-13.
5. Agrawal YP, Agrawal MY, Gupta AK. Emerging Molecular targets for the treatment and management of Diabetes Mellitus- A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013:2000-15.
6. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;287(19):2570-81.
7. Lüscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation*. 2003;108(13):1655-61.
8. Federation ID. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition. 2013.
9. Chehade JM, Mooradian AD. A rational approach to drug therapy of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2000;60(1):95-113.
10. Kobayashi M. Effects of current therapeutic interventions on insulin resistance. *Diabetes, obesity & metabolism*. 1999;1 Suppl 1:S32-40.
11. Vetter ML, Amaro A, Volger S. Nutritional management of type 2 diabetes mellitus and obesity and pharmacologic therapies to facilitate weight loss. *Postgraduate medicine*. 2014;126(1):139-52.
12. Cho YM, Wideman RD, Kieffer TJ. Clinical Application of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2013;28(4):262-74.
13. Neumiller JJ, Wood L, Campbell RK. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2010;30(5):463-84.
14. Hasan FM, Alsahli M, Gerich JE. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;104(3):297-322.
15. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2005;65(3):385-411.
16. Gribble FM, Reimann F. Sulphonylurea action revisited - the post-cloning era. *Diabetologia*. 2003;46(7):875-91.

17. Rodrigo GC, Standen NB. ATP-sensitive potassium channels. *Current Pharmaceutical Design*. 2005;11(15):1915-40.
18. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(1):17-30.
19. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group*. 2005(2):Cd003639.
20. Infarmed. RCM: Acarbose. Consultado a 1 de Julho de 2014.
21. Foretz M, Viollet B. New promises for metformin: advances in the understanding of its mechanisms of action. *Medecine sciences*. 2014;30(1):82-92.
22. Zou C, Hu H. Use of pioglitazone in the treatment of diabetes: effect on cardiovascular risk. *Vascular health and risk management*. 2013;9:429-33.
23. Elrick H SL, Hlad CJ, Jr, Arai Y. Plasma Insulin Response to Oral and Intravenous Glucose Administration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1964;24(10):1076-82.
24. Ahren B. Gut peptides and type 2 diabetes mellitus treatment. *Current diabetes reports*. 2003;3(5):365-72.
25. Green BD, Flatt PR. Incretin hormone mimetics and analogues in diabetes therapeutics. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2007;21(4):497-516.
26. Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: A critical review of head-to-head trials. *Diabetes & Metabolism*. 2012;38(2):89-101.
27. Mukherjee AK. Evolution of Gliptins Over the Last 5 Years. Chapter 88.400-404.
28. Thornberry NA, Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;23(4):479-86.
29. Garg K, Tripathi CD, Kumar S. Clinical review of sitagliptin: a DPP-4 inhibitor. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2013;61(9):645-9.
30. Gallwitz B. Emerging DPP-4 inhibitors: focus on linagliptin for type 2 diabetes. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2013;6:1.
31. Agency EM. RCM: Sitagliptina. Consultado a 8 de Julho de 2014.
32. Agency EM. RCM: Vildagliptina. Consultado a 8 de Julho de 2014.
33. Agency EM. RCM: Alogliptina. Consultado a 8 de Julho de 2014.
34. Agency EM. RCM: Saxagliptina. Consultado a 8 de Julho de 2014.
35. Rosenwasser RF, Sultan S, Sutton D, Choksi R, Epstein BJ. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2013;6:453-67.
36. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition—a novel strategy for diabetes treatment. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2010;9(7):551-9.

37. Fonseca VA. New Developments in Diabetes Management: Medications of the 21st Century. *Clinical therapeutics*. 2014;477-84.
38. Agency EM. RCM: Canagliflozina. Consultado a 15 de Julho de 2014.
39. Agency EM. RCM: Dapagliflozina. Consultado a 15 de Julho de 2014.
40. Agency EM. RCM: Empagliflozina. Consultado a 15 de Julho de 2014.
41. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocrine Practice*. 2013;19(2):327-36.
42. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*. 2012;35(6):1364-79.
43. Duarte R, Silva Nunes J, Dores J, Medina J. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2013;8(1):4-29.
44. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*. 2009;373(9677):1765-72.
45. Scheen AJ. Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents - An update. *Drug Safety*. 2005;28(7):601-31, e referências aí citadas.
46. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2004;64(12):1339-58.
47. Rendell MS, Glazer NB, Ye Z. Combination therapy with pioglitazone plus metformin or sulphonylurea in patients with Type 2 diabetes: influence of prior antidiabetic drug regimen. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2003;17(4):211-7.
48. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Clinical therapeutics*. 2000;22(12):1395-409.
49. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UK Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes care*. 1999;22(6):960-4.
50. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 1999;22(1):119-24.
51. Raskin P, Klaff L, McGill J, South SA, Hollander P, Khutoryansky N, et al. Efficacy and Safety of Combination Therapy Repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin. *Diabetes care*. 2003;26(7):2063-8.
52. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. *Clinical pharmacokinetics*. 2010;49(9):573-88.
53. Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2010;12(8):648-58.

54. Holstein A, Beil W. Oral antidiabetic drug metabolism: pharmacogenomics and drug interactions. Hannover Medical School, Institute of Pharmacology. 2009;Vol. 5, No. 3:225-41.
55. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. Elsevier. 2014:0-10.
56. Scheen AJ. Pharmacokinetic interactions with thiazolidinediones. Clinical pharmacokinetics. 2007;46(1):1-12.
57. Bacic-Vrca V, Marusic S, Erdeljic V, Falamic S, Gojo-Tomic N, Rahelic D. The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. Pharmacy world & science. 2010;32(6):815-21.
58. Scheen AJ. Drug-drug and food-drug pharmacokinetic interactions with new insulinotropic agents repaglinide and nateglinide. Clinical pharmacokinetics. 2007;46(2):93-108.
59. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease an update. Hypertension. 2001;37(4):1053-9.
60. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. Drugs. 2004;64(22):2537-65.
61. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Pearce H, Evans JM, Newton RW, et al. ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycemia in patients with diabetes. Diabetes care. 1997;20(9):1363-7.
62. Berry C, Tardif J-C, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetesPart I: recent advances in prevention and noninvasive management. Journal of the American College of Cardiology. 2007;49(6):631-42.
63. Ogamba JO, Ifediba EC, Ughachukwu PO. Nutraceutical in the management of type-2 diabetes mellitus. Peak Journal of Medicine and Medical Science. 2014;2(2):10-8.
64. Pandey M, Kumar V. Nutraceutical supplementation for diabetes: a review. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2011;3(4):33-40, e referências aí citadas.
65. Pandey A, Tripathi P, Pandey R, Srivatava R, Goswami S. Alternative therapies useful in the management of diabetes: A systematic review. Journal of pharmacy & bioallied sciences. 2011;3(4):504.
66. Cherewatenko V, LaValle J, Holt S, Klatz R, Goldman B. Diabetes-A Nutrition Update. Douglas Laboratories. 2009:1-5.
67. Shantakumari N, Eldeeb RA, Ibrahim SAM, Sreedharan J, Otoum S, Ajman U. Omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation and blood pressure control. Proceedings of the 5th Annual Scientific Meeting of Gulf Medical University. 2013:36-43.
68. Fakhrzadeh H, Ghaderpanahi M, Sharifi F, Mirarefin M, Badamchizade Z, Kamrani A-AA, et al. The effects of low dose n-3 fatty acids on serum lipid profiles and insulin resistance of the elderly: a randomized controlled clinical trial. International Journal for Vitamin and Nutrition Research. 2010;80(2):107-16.

69. Singh R, Niaz M, Rastogi S, Shukla P, Thakur A. Effect of hydrosoluble coenzyme Q10 on blood pressures and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease. *Journal of human hypertension*. 1999;13(3):203-8.
70. Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Phillips RS. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes care*. 2003;26(4):1277-94.
71. Site oficial do INE, disponível em : <http://www.ine.pt>. Consultado em 1 de Julho de 2014.
72. Site oficial do programa Epi Info 7, disponível em: <http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/7>. Consultado a 1 de Julho de 2014.
73. Site oficial do Microsoft Excel 2013, disponível em: <http://office.microsoft.com/pt-pt/excel/>. Consultado a 1 de Julho de 2014.
74. Fraga S, Sousa S, Santos A-C, Mello M, Lunet N, Padrão P, et al. Tabagismo em Portugal. *Arquivos de Medicina*. 2005;19(5-6):207-29.
75. Borges M, Gouveia M, Costa J, Pinheiro LdS, Paulo S, Carneiro AV. Carga da doença atribuível ao tabagismo em Portugal. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2009;15(6):951-1004.
76. Gravina C, Rosa R, Franken R, Freitas E, Liberman A. II Diretrizes brasileiras em cardiogeriatría. *Sociedade Brasileira de Cardiologia*. 2010;95(3 supl 2):1-112.
77. Tavares DMdS, Marques ALN, Ferreira PCdS, Martins NPF, Dias FA. Fatores associados à hipertensão arterial sistêmica e ao diabetes mellitus em idosos rurais/Factors associated with systemic arterial hypertension and diabetes mellitus in rural elderly. *Ciência, Cuidado e Saúde*. 2013;12(4):662-9.
78. Kohli P, Whelton SP, Hsu S, Yancy CW, Stone NJ, Chrispin J, et al. Clinician's Guide to the Updated ABCs of Cardiovascular Disease Prevention. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(5):e001098.
79. Infarmed. RCM: Diamicron LM. Consultado a 29 de Setembro de 2014.
80. Infarmed. RCM: Metformina. Consultado a 8 de Setembro de 2014.
81. Hatorp V, Thomsen MS. Drug interaction studies with repaglinide: repaglinide on digoxin or theophylline pharmacokinetics and cimetidine on repaglinide pharmacokinetics. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2000;40(2):184-92.
82. Healthcare PC. Composição do Centrum, disponível em: <http://centrumvitaminas.com.pt/produtos/centrum/composicao/>. Consultado a 29 de Setembro de 2014.
83. Wassermann A. Composição do Animativ, disponível em: [https://profissionais.indice.eu/INDICEe/IIparte/1\\_ALIMENTARES/Animativ.pdf](https://profissionais.indice.eu/INDICEe/IIparte/1_ALIMENTARES/Animativ.pdf). Consultado a 29 de Setembro de 2014.



# Capítulo II - Estágio em Farmácia Comunitária

## 1 Introdução

A farmácia comunitária é uma unidade de saúde de extrema importância na sociedade, onde o farmacêutico desempenha um papel fulcral na melhoria dos cuidados de saúde da população. Os serviços de saúde prestados na farmácia são de elevada diferenciação técnico-científica e de âmbito extremamente diversificado, indo ao encontro das necessidades dos doentes e da população. É necessário ter sempre presente o conceito de Cuidados Farmacêuticos, de modo a melhorar os resultados clínicos obtidos com o uso do medicamento, reduzindo assim a morbilidade e a mortalidade associada aos erros do mau uso destes.

O presente relatório é referente ao estágio curricular no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, que foi realizado entre o dia 6 de Fevereiro e o dia 20 de Junho de 2014 na Farmácia Crespo da Covilhã.

## 2 Enquadramento legislativo da Farmácia Comunitária em Portugal

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. é a entidade pública responsável por regular e supervisionar os setores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal. (1) Esta supervisão é feita segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, garantindo o acesso dos profissionais de saúde e dos cidadãos a produtos de qualidade, eficazes e seguros. Este organismo com jurisdição sobre todo o território nacional assegura o cumprimento da legislação no decorrer da atividade da Farmácia de Oficina, fiscalizando possíveis infrações e incumprimentos e prosseguindo as atribuições do Ministério da Saúde (1).

Em termos legislativos, é importante referir:

- O *Decreto de Lei (D.L.) nº 171/2012* que procede à segunda alteração ao Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto, que aprova o regime jurídico das Farmácias de Oficina;
- A *Portaria nº 455-A/2010, de 30 de Junho*, que regula a dispensa de medicamentos ao público, em quantidade individualizada, nas Farmácias de Oficina ou farmácias instaladas nos hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS);
- A *Portaria nº 1428/2007, de 2 de Novembro*, que define a forma de cumprimento das obrigações legalmente previstas de comunicação entre as farmácias e o INFARMED.

## **3 Organização da farmácia**

### **3.1 Recursos Humanos**

#### **3.1.1 Diretor técnico**

Tem a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia e deve garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos. Deve alertar os restantes profissionais de saúde para o uso racional do medicamento, assegurando que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados em situações de urgência maior devidamente explicadas ou em caso de o doente se comprometer a trazer a receita brevemente e no caso de fazer tratamento crónico na farmácia. Faz parte também, das responsabilidades do diretor técnico, garantir que as condições de higiene da farmácia e de conservação dos medicamentos são adequadas. Outra das responsabilidades é a importância de verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica e assegurar o cumprimento dos princípios da legislação reguladora.

O diretor técnico pode também delegar nos seus colaboradores determinadas funções de acordo com o grau de habilitação dos mesmos, sob a sua direção e responsabilidade.

#### **3.1.2 Farmacêutico**

Enquanto profissionais que integram o sistema de saúde, os farmacêuticos assumem como uma das suas principais responsabilidades, o aconselhamento farmacêutico onde devem promover o uso racional e seguro dos medicamentos, em cada dispensa. O utente deve receber sempre a informação correta sobre a utilização do medicamento, de acordo com o que foi prescrito pelo médico. Em casos em que não haja uma prescrição médica deve aplicar os seus conhecimentos, permitindo que melhor se satisfaçam as relações benefício/risco para o utente.

#### **3.1.3 Técnico de Farmácia**

Um técnico de Farmácia tem também um papel importante na farmácia comunitária. Pode desempenhar diversas tarefas sob supervisão do Diretor Técnico. Para além do atendimento direto ao público, pode fazer receção de encomendas, verificar prazos de validade e o que existe em stock, entre outras funções. Os técnicos de farmácia, assim como os farmacêuticos e diretor técnico, devem estar identificados mediante o uso de um cartão contendo o nome e o título profissional.

#### **3.1.4 Responsável pela limpeza**

É a pessoa a quem cabe a tarefa de manter a farmácia em boas condições de higiene. A limpeza na Farmácia Crespo é efetuada diariamente.

Tabela 10 - Quadro técnico da farmácia

<b>Diretor Técnico</b>	Dr. <sup>a</sup> Rosa Maria Abreu
<b>Farmacêutico Substituto</b>	Dr. <sup>a</sup> Teresa Abreu
<b>Farmacêutica</b>	Dr. <sup>a</sup> Cláudia Barreiros
<b>Auxiliar Técnica</b>	D. <sup>a</sup> Alina Marta
<b>Auxiliar Técnica</b>	D. <sup>a</sup> Estela
<b>Responsável pela limpeza</b>	D. <sup>a</sup> Fernanda

Na tabela 10 está representado o quadro técnico da farmácia Crespo, onde foi realizado o estágio curricular.

### 3.2 Instalações e equipamentos

Relativamente aos recursos físicos, importa salientar a existência de legislação e recomendações dirigidas às instalações da farmácia (2-5). As farmácias devem dispor de instalações adequadas que garantam a segurança, conservação, e preparação dos medicamentos e a acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes e do respetivo pessoal.

Ao nível exterior, a farmácia tem que estar identificada por um letreiro com a inscrição “FARMÁCIA” e/ou o símbolo “cruz verde”, tem que apresentar o nome da farmácia e do diretor técnico, o horário de funcionamento e as farmácias de turno no município. Por sua vez, uma farmácia que é instalada atualmente tem que apresentar uma área total mínima útil de 95 m<sup>2</sup> e dispor, obrigatoriamente, das seguintes divisões:

- Sala de atendimento ao público com dimensão mínima de 50 m<sup>2</sup>;
- Armazém com pelo menos 25 m<sup>2</sup>;
- Laboratório com pelo menos 8 m<sup>2</sup>;
- Instalações sanitárias adaptadas a indivíduos portadores de deficiência com pelo menos 5 m<sup>2</sup>;
- Anexa ao local de cedência deve existir uma sala de consulta farmacêutica com pelo menos 7 m<sup>2</sup>, que possibilite um atendimento mais personalizado e a prestação de outros serviços farmacêuticos (2-5).

As condições de iluminação, temperatura, humidade e ventilação das zonas de armazenamento são críticas e devem respeitar as exigências específicas dos medicamentos, de outros produtos farmacêuticos, químicos, matérias-primas e materiais de embalagem. Neste sentido, a necessidade de estarem presentes sistemas de conservação é inquestionável, entre os quais: frigorífico com termómetro certificado de registo de temperatura interior, sistema de ventilação em toda a farmácia de temperatura ajustável e sondas de registo de temperatura e humidade (termohigrómetros) nos locais de armazenamento (Tabela 11). Relativamente ao mobiliário, as superfícies de trabalho, armários e prateleiras devem ser lisos e facilmente laváveis. Os diferentes balcões devem possuir uma separação de modo a salvaguardar a

privacidade do utente e, para além disso, deve existir uma sala de aconselhamento que permite a realização de um atendimento sentado.

Os utentes têm o direito de estarem totalmente informados, existindo informações relevantes do interesse dos mesmos que têm que constar no interior da farmácia:

- Nome do diretor técnico;
- Identificação de todos os membros trabalhadores e título profissional correspondente;
- Serviços farmacêuticos prestados e o respetivo preço;
- Proibição de fumar (D.L. nº 37/2007);
- Indicação da existência de livro de reclamações;
- Indicação da possibilidade de consultar o modo de reembolso da comparticipação do estado no preço dos medicamentos, segundo o D.L. nº 242-B/2006 e a Portaria nº 3-B/2007;
- Aviso de que o público está a ser filmado;
- Sinalizadores de saída

Na tabela 11 estão indicados equipamentos e elementos que devem estar presentes numa farmácia, para que o funcionamento desta decorra com normalidade.

Tabela 11 - Equipamentos e elementos que devem estar presentes na farmácia (2)

<b>Elementos de identificação</b>	- Carimbos e Impressos (papel timbrado e envelopes) com a identificação da farmácia, do diretor técnico, morada da farmácia e contactos; - Rótulos para colocar nos medicamentos manipulados.
<b>Equipamentos específicos</b>	- Material de laboratório mínimo obrigatório: sistema de exaustão, local de lavagem de material com água corrente, alcoómetro, almofarizes de vidro e de porcelana, balança de precisão sensível ao miligrama com evidência de calibração anual, copos de várias capacidades, espátulas metálicas e não metálicas, funis de vidro, papel de filtro, papel indicador de pH, pedra para a preparação de pomadas, pipetas e provetas graduadas de várias capacidades, tamises com abertura de malha 180 lm e 355 lm (com fundo e tampa), termómetro e vidros de relógio; - Termohigrómetros; - Frigorífico.
<b>Equipamentos informáticos e de comunicação</b>	- Fax, telefone, fotocopiadora e computadores com o sistema informático de gestão farmacêutica.

O Sifarma 2000 é o programa informático de gestão farmacêutica utilizado na Farmácia Crespo. Este é a ferramenta mais recente desenvolvida pela Glintt, que é sem dúvida o melhor apoio para o Farmacêutico Comunitário ao nível da gestão das vendas, da gestão dos produtos, da gestão da faturação e, também, no que refere à gestão dos utentes, permitindo desenvolver um seguimento clínico e farmacoterapêutico, de acordo com os serviços farmacêuticos que são prestados na farmácia. É com base nesta aplicação informática que toda a gestão da farmácia é realizada, pois a mesma está dotada de ferramentas que permitem avaliar o movimento de produtos ao longo do tempo, controlar os prazos de validade e o stock, controlar os movimentos de psicotrópicos e de benzodiazepinas e emitir a documentação necessária para as diferentes instituições. Para além disso, o Sifarma 2000 permite uma consulta rápida dos diversos pontos técnico-científicos relativos aos diferentes produtos (indicações, posologia, composição, contra-indicações, reações adversas, interações, advertências, entre outros) que são constantemente atualizados. O modo intuitivo como está desenhado torna o programa muito fácil de utilizar na prática diária. A utilização por cada trabalhador é diferenciada com um código de entrada, o que permite definir distintos níveis de acesso aos dados e registar tudo o que é executado pelo respetivo operador. Este facto é particularmente importante na gestão de toda a farmácia e na implementação de um sistema de gestão de qualidade.

### **3.3 Informação e documentação científica**

Considerando que o objetivo da atividade farmacêutica é alcançar os melhores resultados em Saúde, o processo de cedência do medicamento e o aconselhamento farmacêutico, bem como, os outros serviços farmacêuticos prestados na farmácia têm que ser baseados em literatura técnico-científica fiável e atualizada. Deste modo, as farmácias devem dispor de uma biblioteca devidamente organizada com diversas fontes bibliográficas dentro do âmbito fisiopatológico, farmacológico, terapêutico, galénico, de dispositivos médicos, deontológico e até mesmo no âmbito da gestão. São referidas como publicações de existência obrigatória nas farmácias:

- Farmacopeia 9.0, edição em papel ou formato eletrónico;
- Prontuário Terapêutico 10.

Outros livros que são obrigatórios, não como fontes bibliográficas, mas como meio de registo são o livro de reclamações (as farmácias enviam mensalmente ao INFARMED a cópia das reclamações efetuadas pelos utentes) e o livro de registo de manipulados/fichas de preparação. Por sua vez, existe literatura que não é obrigatória, mas deve estar presente na farmácia, tal como (2, 3) :

- Formulário Galénico Português;
- Boas Práticas de Farmácia Comunitária;
- Manual dos Medicamentos Não Prescritos;
- Direito Farmacêutico;
- Merck Index;
- Dicionário de Termos Médicos;
- Simposium Terapêutico;

- Índice Nacional Terapêutico;
- Resumo das Características dos Medicamentos (RCM) - consultável no site do INFARMED;
- Formulário Nacional Britânico

## 4 Medicamentos e outros Produtos de Saúde

### 4.1 Regime Jurídico dos Medicamentos e outros conceitos relevantes

Na farmácia os utentes podem adquirir, não só medicamentos, mas também outros produtos de saúde. Segundo o estatuto do medicamento, medicamento é *“qualquer substância ou associação de substâncias que possui propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que pode ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”* (6). Produto de saúde é aquele que, embora auxilie na terapêutica, não apresenta na sua composição substâncias com propriedades curativas e preventivas.

Todos os medicamentos de uso humano, a sua autorização de introdução no mercado, o seu fabrico, a sua importação ou exportação, a sua rotulagem e publicidade são legislados por um regime jurídico específico com o fim de proteger e promover a saúde pública (6).

Para além das noções de medicamento e de produto de saúde, existem outros conceitos com os quais o Farmacêutico deve estar familiarizado:

- **substância psicotrópica** - *“substância que atua sobre as funções e o comportamento psíquicos, qualquer que seja o tipo de efeito exercido (depressor, estimulante ou desviante)”* (6).

- **estupefaciente** - *“substância tóxica, natural ou sintética, que atua nos centros nervosos e cujo uso mais ou menos prolongado provoca perturbações graves da personalidade, uma deterioração física e psíquica progressiva, com habituação e toxicomania”* (6).

- **medicamento genérico** - *“medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados”* (6).

- **preparado oficial** - *“qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”* (6).

- **fórmula magistral** - *“qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou num serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado”* (6).

## 4.2 Sistemas de classificação mais utilizados em Farmácia Comunitária

### 4.2.1 Classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Code)

É a classificação adotada pela Organização Mundial de Saúde. Consiste em classificar os fármacos em diferentes grupos e subgrupos (níveis), de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e segundo as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas, podendo os subgrupos chegar até ao quinto nível (10).

- O grupo principal é representado por uma letra e corresponde ao grupo anatómico
- O 1º subgrupo é representado por dois números e corresponde ao grupo terapêutico
- O 2º subgrupo é representado por uma letra e corresponde ao grupo farmacológico
- O 3º subgrupo é representado por uma letra e corresponde ao grupo químico
- O 4º subgrupo é representado por dois números e corresponde à substância química

Os grupos principais da classificação ATC são:

- A - Aparelho digestivo e metabolismo
- B - Sangue e órgãos hematopoiéticos
- C - Aparelho cardiovascular
- D - Medicamentos dermatológicos
- G - Aparelho genito-urinário e hormonas sexuais
- H - Preparações hormonais sistémicas, excluindo hormonas sexuais e insulinas
- J - Anti-infecciosos gerais para uso sistémico
- L - Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
- M - Sistema músculo-esquelético
- N - Sistema nervoso
- P - Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes
- Q - Uso veterinário
- R - Aparelho respiratório
- S - Órgãos dos sentidos
- V - Vários

Classificação farmacoterapêutica

Os fármacos são classificados de acordo com a sua ação terapêutica por grupos (11):

- Grupo 1 – Medicamentos anti-infecciosos;
- Grupo 2 – Sistema nervoso central;
- Grupo 3 – Aparelho cardiovascular;
- Grupo 4 – Sangue;
- Grupo 5 – Aparelho respiratório;
- Grupo 6 – Aparelho digestivo;
- Grupo 7 – Aparelho geniturinário;
- Grupo 8 – Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas;
- Grupo 9 – Aparelho locomotor;
- Grupo 10 – Medicação antialérgica;
- Grupo 11 – Nutrição;

- Grupo 12 – Corretivos da volêmia e das alterações eletrolíticas;
- Grupo 13 – Medicamentos usados em afeções cutâneas;
- Grupo 14 – Medicamentos usados em afeções otorrinolaringológicas;
- Grupo 15 – Medicamentos usados em afeções oculares;
- Grupo 16 – Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores;
- Grupo 17 – Medicamentos usados no tratamento de intoxicações;
- Grupo 18 – Vacinas e imunoglobulinas;
- Grupo 19 – Meios de diagnóstico;
- Grupo 20 – Material de penso, hemostáticos locais, gases medicinais e outros produtos

#### 4.2.2 Classificação por forma farmacêutica

Forma farmacêutica é o estado final que as substâncias ativas ou excipientes apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado (6). Assim, esta classificação é efetuada segundo as diferentes formas farmacêuticas disponíveis. Quanto ao estado físico podem encontrar-se no estado sólido, semissólido ou líquido e quanto ao seu uso pode ser interno ou externo.

As formas farmacêuticas mais comuns que se encontram em farmácia comunitária são:

- Comprimidos e cápsulas
- Pós e granulados
- Pastilhas
- Soluções orais, xaropes, elixires
- Suspensões e emulsões
- Pomadas e cremes
- Geles e loções
- Supositórios e óvulos
- Colírios
- Gotas nasais e auriculares
- Pensos transdérmicos
- Injetáveis
- Aerossóis
- Outros

### 4.3 Tipos de produtos disponíveis na Farmácia

Nas instalações da Farmácia Crespo dedicadas aos medicamentos/produtos de saúde pode fazer-se a distinção entre várias secções, sendo que cada uma engloba diferentes tipos de produtos, como por exemplo:

- Cosmética e Dermocosmética: Cremes, loções e leites corporais hidratantes, Cremes de rosto para diferentes tipos de pele e idade, cremes para peles atópicas, com vermelhidão ou irritadas. Produtos de proteção solar, esfoliantes, desodorizantes, água termal, etc.
- Medicamentos/Produtos de uso veterinário: Desparasitantes internos e externos, de punção lombar ou em coleira, champôs, colónias, pílulas, etc.
- Ortopedia: Joelheiras, cotoveleiras, pés elásticos, canadianas, colares cervicais, andarilhos, bengalas, cadeiras de rodas, etc.
- Dispositivos médicos: Medidores da pressão arterial, nebulizadores, agulhas, etc.
- Puericultura: Todo o tipo de cremes, champôs, geles e pomadas apropriadas ao bebé como pomadas para dermatite da fralda, champô para crosta láctea, biberões e chupetas, leites e papas, etc.
- Área materna: Cinta e cueca pré e pós parto, cremes anti estrias, cremes específicos para o busto, bombas para retirada do leite, discos de amamentação, almofada de amamentação, pensos higiénicos, etc.
- Vida saudável: Uma vasta gama de produtos e suplementos divididos por grupos como: osteoarticulares, menopausa, estimulantes cerebrais, prevenção de infeções urinárias, imunoestimulantes, reguladores do sistema digestivo, tisanas para várias afeções, etc.
- Podologia: Cremes para pés secos e gretados, cremes para o pé diabético, *sprays* para o mau odor (existem também secções dedicadas a palmilhas de vários materiais e adequadas ao tipo de pé, protetores de calos, joanetes, etc.)
- Higiene Intima: por exemplo, soluções de lavagem íntima
- Saúde sexual: preservativos, lubrificantes, etc.
- Higiene bucal: pastas de dentes, colutórios, escovas de dentes e escovilhões, fio dentário, etc.
- Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), medicamentos que se encontram por detrás dos balcões de atendimento: medicamentos para tosse seca ou com expectoração, cessação tabágica, obstipação, pastilhas para dor de garganta, analgésicos e antipiréticos, anti-hemorroidais, antihistamínicos, descongestionantes nasais, suplementos vitamínicos, alguns produtos homeopáticos, etc

## 5 Aprovisionamento e armazenamento

As funções que se relacionam com o aprovisionamento, armazenamento e gestão de *stocks* de medicamentos e produtos de saúde são de extrema importância pois são funções essenciais para o bom funcionamento da farmácia. O Sifarma 2000 auxilia na execução destas tarefas de forma simples e eficaz e com imediata atualização. O perfil dos utentes, as suas necessidades e preferências, os hábitos de prescrição dos clínicos da região e, também, a sazonalidade (como no caso dos protetores solares) podem condicionar a escolha de produtos e a definição dos *stocks* da farmácia. Assim, tendo em conta estas variáveis que condicionam a rotação dos produtos, é possível, usando o Sifarma 2000, aceder à ficha de cada produto e definir um *stock* mínimo e máximo para este. Desta forma é possível responder rapidamente às necessidades dos utentes e manter uma boa rentabilidade financeira, uma vez que se evitam gastos desnecessários e a acumulação de produtos que não têm saída.

Concluindo, um aprovisionamento e aquisição corretos garantem uma reposição contínua de *stocks*, evitando a rutura de determinados produtos e o excesso de outros. Assim, uma boa gestão de *stocks* é fulcral para a satisfação e fidelização dos utentes.

### 5.1 Critérios de seleção de um fornecedor e aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde

A seleção dos fornecedores é uma tarefa de extrema importância porque pode interferir com a qualidade dos serviços prestados na farmácia. Para a seleção dos fornecedores é preciso ter em conta vários critérios, entre os quais: proximidade em relação à localização da farmácia, condições de entrega das encomendas (frequência de entrega e tempo de entrega), tipo de produtos disponibilizados por cada fornecedor, preço praticado, condições de pagamento e bonificações e possibilidade de devolver produtos com prazo de validade curto com o respetivo reembolso.

Assim, os principais fornecedores da Farmácia Crespo são, por ordem de preferência, a *Plural*, a *Cooprofar*, a *Alliance Healthcare* e a *Udifar*. No caso dos medicamentos de uso veterinário o principal fornecedor é a *Beiravet*.

Sempre que se atinge o nível mínimo de um produto, o programa informático cria uma proposta de encomenda desse produto, que pode ser ou não validada e enviada para o fornecedor. Desta forma, sempre que um produto é vendido e se atinge o *stock* mínimo, atinge-se o ponto de encomenda. Alguns dos fornecedores anteriormente referidos fazem mais do que uma entrega por dia, onde as encomendas são feitas de acordo com as necessidades diárias, o que permite fazer uma gestão correta dos prazos de validade. Obviamente o *stock* mínimo pode variar em função da altura do ano, do capital da farmácia, do aparecimento de novos produtos, vantagens económicas referentes a bonificações, tipo de utentes, entre outros. Assim, podem ser feitas encomendas diárias para normalizar os *stocks* ou então encomendas instantâneas ou diretas aos fornecedores que permitem dar uma resposta mais rápida na dispensa de medicamentos

urgentes. Por vezes também são realizadas encomendas diretamente aos laboratórios farmacêuticos, estas encomendas são feitas por intermédio de delegados de vendas desses mesmos laboratórios que visitam regularmente a farmácia. Ao realizar este tipo de encomendas a farmácia pode beneficiar de algumas vantagens económicas na compra de quantidades significativas de determinados produtos.

Em relação ao armazenamento dos medicamentos, produtos farmacêuticos, químicos, matérias-primas e materiais de embalagem é uma questão de extrema importância e obedece a critérios específicos relacionados com a sua conservação. As condições de iluminação, temperatura, humidade e ventilação da zona de armazenamento devem ser controladas para garantir a estabilidade e qualidade dos produtos. Assim, a temperatura do local de armazenamento não deve ultrapassar os 25 °C e a humidade não deve ser superior a 60%. Devem ser sempre salvaguardadas as condições gerais e particulares de conservação dos medicamentos, especialmente quando implicam a conservação no frio, como insulinas, algumas vacinas e outros produtos que necessitam de ser guardados no frigorífico de modo a que a sua estabilidade seja assegurada.

As encomendas chegam à farmácia em horários específicos via transportador pertencente ao fornecedor. A receção destas é feita em local apropriado, através do programa informático Sifarma 2000 é possível registar o número de unidades que entra em stock, assim como os respetivos prazos de validade. Durante o processo de receção deve-se confirmar o fornecedor, verificar os prazos de validade e garantir que produtos vêm em boas condições e não se encontram danificados. A Farmácia Crespo possui critérios para a verificação, aceitação ou rejeição do produto ou serviço comprado, entre os quais, o estado de conservação dos produtos e das respetivas embalagens, o prazo de validade e a correspondência com o que foi encomendado. O facto de um produto não cumprir com um dos critérios referidos anteriormente pode justificar a devolução do mesmo.

## 6 Interação farmacêutico-utente-medicamento

### 6.1 Considerações éticas, deontológicas e técnicas

O farmacêutico faz a ponte entre o utente e a terapêutica, sendo o responsável pela correta utilização do medicamento. Para tal, este deve a todo o tempo ter em mente o conceito de ato farmacêutico e todas as suas implicações, primando pela qualidade dos cuidados farmacêuticos prestados. O momento do atendimento deve ser norteado por princípios éticos, sociais e técnico-científicos. A credibilidade, a competência, a honestidade e o respeito devem ser valores orientadores da prática farmacêutica. Em momento algum o profissional deve demonstrar superioridade em relação ao utente, tendo a obrigação de centrar a sua intervenção nas necessidades e expectativas deste.

A fase inicial do atendimento pretende-se conhecer o utente, sendo para isto importante, uma postura e linguagem adequada que permitam recolher a informação necessária para o seu enquadramento clínico. Devido à heterogeneidade da população há necessidade de adequar o discurso e os métodos de esclarecimento a cada utente. Após avaliar a medicação que vai ser cedida, o farmacêutico deve prestar a informação que ache necessária. A informação ao utente é fundamental para o uso racional do medicamento. O desconhecimento da necessidade e dos cuidados específicos da terapêutica contribuem para o seu fracasso e assim, leva ao desperdício de recursos e ao acréscimo dos encargos com os cuidados de saúde. A informação ao utente deve ser simples, clara e compreensível. Primeiramente devem ser concedidos esclarecimentos a quaisquer questões colocadas pelo indivíduo, complementando posteriormente com informações que sejam imprescindíveis em relação às precauções de utilização, contraindicações, interações e possíveis efeitos secundários. Para além da comunicação oral, a informação prestada deve ser reforçada por escrito ou com material de apoio apropriado. Neste ponto, é de salientar que as chamadas de atenção não podem ser feitas de forma alarmista, ou seja, o utente não deve ficar com uma impressão errada que pode culminar numa falta de adesão à terapêutica. As precauções e indicações que são sempre de referir são aquelas que interfiram com o dia-a-dia do utente, como por exemplo, se o medicamento pode ou não ser tomado com alimentos, se causa insónia ou sonolência, entre outras. Além disso, caso o utente sofra de uma doença grave ou mesmo não sendo grave, que possa ter alguma implicação com o fármaco, é necessário alertar o doente para determinados sintomas que possam advir dessa administração. Também os casos de gravidez e aleitamento, pediatria e geriatria requererem atenção especial. Depois de todas estas considerações deve ainda ser referido o modo de conservação dos medicamentos no domicílio (como condições de temperatura e humidade adequadas), particularmente naqueles casos que exigem cuidados especiais (como os medicamentos que devem ser conservados no frigorífico e aqueles que após a abertura têm um prazo de validade muito restrito).

No caso de o utente ter consigo caixas de medicamentos vazias ou perguntar o que fazer com medicamentos fora de validade, deve-se informar que estes são colocadas no VALORMED e que

sempre que possível deve levar à farmácia as embalagens vazias de modo a que estas sejam recicladas.

## 7 Dispensa de medicamentos

A cedência de medicamentos é o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o seu uso correto. O farmacêutico avalia a medicação dispensada, com o objetivo de identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos (PRM), protegendo o doente de possíveis resultados negativos associados à medicação. Relativamente à dispensa com base numa receita médica, cada farmácia deve possuir um procedimento definido na receção das prescrições que garante a segurança e a eficácia deste ato.

### 7.1 Receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade

A receita médica pode ser preenchida manualmente ou informaticamente, tendo no máximo quatro medicamentos por receita (um máximo de duas embalagens do mesmo medicamento). Independentemente do modelo da receita existem certos aspetos formais que é necessário estarem presentes:

- Número da receita e respetivo código de barras;
- Identificação do utente (nome e número de beneficiário - se a receita for informatizada o número de utente e o número de beneficiário deverão estar em código de barras);
- Identificação do organismo, regime de participação e, eventualmente, algum despacho ou portaria referida pelo médico;
- Identificação do médico prescritor;
- Identificação do local de prescrição;
- A designação do medicamento prescrito [sobre a forma de denominação comum internacional (DCI) ou nome comercial];
- A dosagem, forma farmacêutica, número e dimensão das embalagens, e respetiva posologia;
- Data da prescrição e respetivo prazo de validade (30 dias, ou 6 meses caso se trate de uma receita em triplicado);
- Assinatura do médico;
- A receita deverá estar intacta, sem rasuras nem correções.

Para além disso, existe na receita um local para o médico expressar o seu consentimento ou não na dispensa de medicamentos genéricos, que também deve ser considerado. A validade/autenticidade da receita determina não só a participação a que o utente tem direito, mas também a legitimidade da farmacoterapia prescrita. Por vezes, as receitas que

chegavam à farmácia não estavam de acordo com os critérios referidos anteriormente levando a que os utentes pagassem mais pelos seus medicamentos, ou tivessem de voltar ao local de prescrição para corrigir a situação.

## **7.2 Interpretação da prescrição**

Após a validação da prescrição prossegue-se com o atendimento, avaliando e interpretando a receita médica com base no enquadramento clínico e terapêutico do utente. A este nível a prescrição computadorizada é mais vantajosa e segura, na medida em que a caligrafia das receitas manuscritas pode dificultar o processo de interpretação. Em caso de dúvida, o farmacêutico deve confirmar com os restantes colegas as informações lidas e, sempre que julgue necessário, deve questionar o doente e contactar o médico prescritor através do contacto disponível na receita. Cada prescrição deve ser avaliada pelo farmacêutico com base na necessidade do medicamento, na adequação ao doente (contraindicações, interações, alergias, intolerâncias, etc.), na adequação posológica (dose, frequência e duração do tratamento), nas condições do doente/sistema para administrar o medicamento (aspetos legais, sociais e económicos). Todas as dúvidas devem ser esclarecidas, sendo da competência do farmacêutico o correto aconselhamento, já referido anteriormente. Antes de ceder o medicamento, deve-se perceber a quem se destina a terapêutica, se a pessoa em questão sabe porque vai tomar aqueles medicamentos, se conhece a posologia correta, se é ou não medicação habitual. O recurso a questões de caráter aberto é uma estratégia de comunicação que permite ao farmacêutico ter a certeza de que o utente está esclarecido.

## **7.3 Obtenção e cedência do medicamento/produto prescrito**

O atendimento na Farmácia Crespo é feito com recurso ao Sifarma 2000, existindo três modalidades de venda:

- Venda com receita (com a possibilidade de aplicar a comparticipação);
- Venda suspensa;
- Venda de produtos sem receita.

Realiza-se uma venda suspensa caso o utente não pretenda levar todos os medicamentos, ou todas as embalagens de uma só vez, ou quando existe falha no stock. Da mesma forma, em caso de urgência existe a possibilidade de ceder os medicamentos sujeitos a receita médica sem esta. Neste caso recorre-se a uma venda suspensa, ficando o utente responsável pela entrega da prescrição na farmácia. Cabe ao farmacêutico decidir em consciência a necessidade urgente do medicamento. Importa também referir que podem ainda ser realizadas vendas a crédito para os utentes com conta na farmácia. Estes são normalmente clientes da farmácia que podem pagar a medicação posteriormente.

No momento da cedência o farmacêutico recolhe os medicamentos da zona de armazenamento, tendo em atenção o nome do utente. Em relação fármaco, da dosagem e do número de unidades, devem também ser conferidos no momento da cedência do medicamento. Além disso,

este deve confirmar as condições de estabilidade do medicamento, verificar o estado da embalagem, o prazo de validade e conferir se o preço da embalagem corresponde ao preço do sistema. Na fase final do atendimento é feita a impressão no verso da receita com os medicamentos dispensados e comparticipados, sendo a mesma carimbada e assinada pelo farmacêutico e pelo utente. No caso de existir uma troca autorizada por um medicamento genérico, o farmacêutico deve certificar-se de que o utente concorda com a substituição, devendo este assinar a receita (em espaço apropriado para o efeito), de modo a registar o seu consentimento. Aqui a receita é verificada novamente, garantindo que os medicamentos prescritos correspondem efetivamente aos cedidos.

#### **7.4 Verificação farmacêutica da receita após a dispensa**

A verificação do receituário assegura a conformidade destes documentos com as normas, salvaguardando o reembolso à farmácia das comparticipações feitas ao longo do mês. Na Farmácia Crespo este procedimento é realizado logo após a dispensa do medicamento, possibilitando a deteção de enganos no atendimento e na própria cedência que possam ser corrigidos facilmente. Para além desta verificação feita por quem cede o medicamento, as receitas são ainda revistas diariamente por mais duas farmacêuticas. Os pontos a considerar neste processo são aqueles que conferem validade/autenticidade à receita, já salientados anteriormente, bem como a correta correspondência entre o que é prescrito e cedido, constatado pela impressão feita no verso. A assinatura do utente e do farmacêutico, a data e o carimbo da farmácia têm que estar também presentes no verso da receita.

#### **7.5 Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes**

As características destas substâncias exigem que as mesmas sofram um controlo apertado no que se refere aos movimentos, daí que a cedência destes medicamentos só seja permitida exclusivamente a farmacêuticos. Ao contrário do que ocorria anteriormente, o modelo de receita para os psicotrópicos e estupefacientes é o mesmo que o dos restantes medicamentos. Nestes casos a verificação da validade/autenticidade torna-se ainda mais importante. A grande diferença perante uma dispensa comum prende-se com a necessidade de tirar 2 fotocópias à receita original. Desta forma, uma é enviada para a entidade de comparticipação, outra é enviada mensalmente para o INFARMED em conjunto com a lista de movimentos de psicotrópicos e estupefacientes e a última cópia fica arquivada na farmácia durante, pelo menos, 5 anos. Por sua vez, o facto de ser selecionado um psicotrópico ou estupefaciente no Sifarma 2000, faz com que ao se terminar o atendimento seja necessário preencher uma seção com os dados do utente identificado na receita (nome completo, nº e data de emissão do bilhete de identidade ou cartão de cidadão), ficando assim registado informaticamente a saída do fármaco. Para além dos elementos que devem constar no verso da receita já indicados anteriormente, é também necessário registar os dados do adquirente (nome completo, idade e número do bilhete de identidade ou cartão de cidadão), tendo sempre em conta que o adquirente tem que ser maior de idade.

Em relação à dispensa de psicotrópicos e estupefacientes, a qual não tive oportunidade de realizar pessoalmente, vi um farmacêutico ceder os medicamentos e preencher todos os campos obrigatórios duas vezes durante o período de estágio.

## **7.6 Regimes de participação**

A maioria dos medicamentos cedidos na farmácia via receita médica é compartilhada pela respetiva entidade do utente: SNS, SAMS, EDP, PT, CTT, entre outros. Cada um dos organismos apresenta diferentes percentagens de participação, que variam consoante o tipo de medicamento. No caso dos utentes do SNS, o estado comparticipa os medicamentos com base em preços de referência atribuídos aos grupos homogêneos, estando instituído um valor máximo a ser compartilhado. Esta participação pode ainda ocorrer sobre o modelo de complementaridades, ou seja, existe um sistema e um subsistema que compartilham o produto, existindo a necessidade de fotocopiar a receita e o respetivo cartão do utente que identifica o subsistema, uma vez que para o reembolso total do valor compartilhado a receita é enviada para a entidade principal, e a cópia para o organismo de complementaridade.

Por sua vez, como a Farmácia Crespo está localizada em plena cidade da Covilhã, o regime pertencente aos Pensionistas da Indústria dos Lanifícios é um dos mais verificados, sendo que a participação da maioria dos medicamentos é total. Também os doentes portadores de patologias crónicas, como a doença de Alzheimer e de Parkinson, têm direito a uma participação especial assinalada pela menção do respetivo despacho na receita.

A grande variedade de regimes existentes aumenta a suscetibilidade ao erro na aplicação da participação correspondente, face ao que é identificado pela receita e pelo cartão apresentado (em caso de complementaridade). Esta situação pode levar a que o utente pague mais ou menos pela medicação, sendo por isso determinante que a conformidade da receita seja confirmada mesmo antes de terminar o atendimento, para que se possam corrigir eventuais enganos.

## 8 Automedicação

Segundo o Despacho nº17690/2007 de 23 de Julho, automedicação é *“a utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde”* (7).

O Farmacêutico assume um papel de extrema importância ao nível da automedicação, sendo ele o responsável pela utilização racional e segura de MNSRM. Hoje em dia, o Farmacêutico assume uma responsabilidade ainda maior devido à elevada quantidade de publicidade sobre MNSRM nos órgãos de comunicação social, o que pode levar a um aumento significativo de automedicação.

A automedicação promovida pelo farmacêutico corresponde à seleção de um MNSRM com o objetivo de aliviar ou resolver um problema de saúde considerado como um transtorno menor ou sintoma menor, entendido como problema de saúde de caráter não grave, autolimitante, de curta duração, que não apresente relação com as manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente. A este nível, o farmacêutico desempenha um papel chave, não apenas pelos seus conhecimentos mas também pelas suas capacidades de orientar, educar e informar os doentes, assegurando uma automedicação responsável.

A correta avaliação do quadro sintomático do utente no decurso da entrevista vai definir a intervenção farmacêutica, devendo o profissional distinguir um quadro clínico tratável com medidas não farmacológicas, um que exija MNSRM e outros mais graves de referência médica. Por exemplo, febre associada a náuseas e vômitos, febre elevada (> 39°C), febre com duração superior a 3 dias, febre em crianças com idade inferior a dois anos, e automedicação há mais de 7 dias sem melhoria do quadro clínico são situações que devem ser encaminhadas para o médico. Contrariamente, cefaleias ligeiras a moderadas, dores músculo-esqueléticas, odontalgias, dismenorreia, resfriados comuns, e tosse são exemplos de situações passíveis de automedicação.

### **Pontos a considerar na avaliação da cedência de um MNSRM:**

- Sintoma ou motivo de consulta ao farmacêutico;
- Duração do problema de saúde;
- Existência de outros sinais ou sintomas associados ao problema de saúde que motivou a consulta do doente ao farmacêutico;
- Outros problemas de saúde manifestados pelo doente;
- Medicamentos que o doente toma.

Ao nível do aconselhamento em automedicação, existem protocolos específicos que definem e uniformizam a intervenção farmacêutica. O protocolo de aconselhamento e de cedência da

contração hormonal de emergência, o protocolo da febre, e o da dor são exemplos que são aplicados diariamente na prática comunitária (8, 9).

## **9 Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde**

### **9.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene**

Estes produtos são legislados pelo D.L. nº 189/2008 de 24 de Setembro que pretende garantir o direito do consumidor e a proteção da saúde pública. A este nível assumem relevo particular o INFARMED, a autoridade competente no domínio dos produtos cosméticos, e do Instituto Nacional de Emergência Médica. Embora estes produtos não sejam medicamentos, são muitas vezes prescritos por médicos para o tratamento de várias patologias. Porém, na maioria das vezes, os utentes procuram estes artigos sem aconselhamento médico, sendo o papel do farmacêutico fulcral. O farmacêutico deve estar apto a diferenciar entre um problema estético e outro que implique a referência médica. A identificação das principais patologias de pele (acne, psoríase, eczema, rosácea, descamações, hiperpigmentação, etc.) é assim imprescindível. Este tipo de dispensa exige também que seja identificada o tipo de pele do utente, para que se proceda à adequação dos produtos. Dentro de cada gama existem disponíveis diferentes formulações que estão indicadas em tipos específicos de pele (creme, loção, leite nutritivo. Por exemplo, para uma pele seca deve-se optar por uma preparação emoliente, que hidrate e retenha mais a água, como por exemplo um creme. Já para peles oleosas devemos considerar produtos menos gordurosos, como as loções. Outra ponderação imprescindível relaciona-se com as gamas que são isentas de parabenos e perfumes que são mais adequadas para indivíduos com risco de alergia.

Na Farmácia Crespo o conceito de gestão destes produtos consiste em não possuir uma quantidade exagerada de gamas que possa suscitar confusão tanto para quem indica, como para o próprio utente. Deste modo, podemos considerar que as marcas disponíveis que mais se enquadram numa vertente dermocosmética (ou seja, mais indicadas para situações patológicas e peles atópicas) são: Aderma®, La Roche-Posay®, Uriage®, a Avène®. Por sua vez, a Vichy®, Ducray®, Klorane®, Neutrogena®, e a Decubal® são marcas mais voltadas para a vertente cosmética, com um objetivo mais estético e de conforto. Estes produtos apresentam linhas de rosto, de corpo, de podologia, produtos para maquilhagem, protetores solares, linhas para bebés e gamas para tratamento capilar.

Aquando da cedência de um destes produtos, o Farmacêutico informa o utente sobre a forma correta de aplicação, duração do tratamento, possíveis efeitos adversos, podendo dar, também, outro tipo de conselhos e advertências.

As dermatites (atópica, da fralda e de contacto), acne, pele oleosa, pele seca, manchas na pele, feridas superficiais, queimaduras de primeiro grau (solares e outras), infeções víricas

(herpes labial), queda de cabelo, caspa, além de outras, são algumas das situações passíveis de serem corrigidas usando um produto deste tipo.

## **9.2 Produtos dietéticos para alimentação especial**

De acordo com o Decreto-lei 227/99, de 22 de Junho, entende-se por produtos dietéticos para alimentação especial “*os produtos alimentares que, devido à sua composição ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos géneros alimentícios de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e são comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo*” (10). Estes produtos estão indicados para pessoas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontrem perturbados (doença celíaca ou fenilcetonúria), pessoas que se encontrem em condições fisiológicas especiais e que, devido a isso, podem retirar particulares benefícios da ingestão controlada de certas substâncias contidas nos alimentos ou para lactentes ou crianças de 1 a 3 anos de idade e saudáveis (10). Estes produtos incluem alimentos e leites para bebé, géneros alimentícios destinados ao controlo do peso, alimentos dietéticos, alimentos sem glúten, alimentos destinados a desportistas e alimentos para diabéticos (10).

## **9.3 Produtos dietéticos infantis**

Nesta categoria incluem-se, não só leites e farinhas, mas também outros produtos como os boiões de fruta e fonte de proteína. O leite materno fornece aos lactentes todos os nutrientes que estes necessitam para terem um crescimento e desenvolvimento saudáveis. Por isso, a OMS recomenda o leite materno como alimento de excelência para o recém-nascido podendo constituir exclusivamente a alimentação dos bebés até aos 6 meses. A partir dos 6 meses e até aos dois anos de idade ou mais, a alimentação dos bebés deve ser constituída por leite materno e outros alimentos complementares como as papas e as sopas (11). Por vezes tal não é possível e é necessário recorrer aos leites para alimentação infantil de forma a satisfazer as necessidades dos lactentes.

Na Farmácia Crespo existem vários produtos adaptados à idade e ao estado de desenvolvimento do bebé. Estes dividem-se em leites para lactentes (0-6 meses), leites de transição (6-12 meses) e leites de crescimento (12-36 meses). Além destes existem leites destinados a corrigir disfunções existentes que incluem os leites hipoalergénicos, anti-regurgitantes, anticólicas, antidiarreicos e antiobstipação e, ainda, fórmulas especiais que incluem os leites em pó sem lactose e fórmulas hidrolisadas. O leite deve ser preparado de acordo com as instruções da embalagem, adicionando a medida de leite em pó à dose recomendada de água fervida. Para além do aconselhamento relativamente à preparação do leite, o Farmacêutico deve, também, alertar os utentes para a esterilização dos biberons e tetinas.

Além dos leites podem, ainda, ser referidas as diversas papas existentes, que se dividem em farinhas lácteas ou não-lácteas (conforme sejam preparadas com leite ou água), com glúten (a partir dos 6 meses) ou isentas deste (a partir dos 4 meses).

## 9.4 Fitoterapia e suplementos nutricionais

Os produtos fitoterapêuticos tiram partido das propriedades curativas e preventivas das plantas nas mais variadas situações. A este nível, predomina a ideia generalizada de que os produtos naturais não apresentam qualquer contraindicação, interação ou efeitos adversos, sendo da obrigação do farmacêutico uma correta análise clínica e terapêutica do utente. Devem ser feitas avaliações como as seguintes:

- A ginko biloba potencia os efeitos dos anticoagulantes;
- O chá verde é vasoativo (risco em hipertensos);
- O hipericão é um indutor metabólico.

Também os suplementos nutricionais são bastante solicitados com o objetivo de atenuar e prevenir os desequilíbrios causados pelo stress, fadiga, má alimentação ou outras agressões. A variedade dos fitoterápicos e suplementos alimentares é imensa, sendo de destacar algumas gamas presentes na Farmácia Crespo: gama Arkocápsulas®, chás, gama Bio-activo®, gama depuralina, gama Centrum®, entre outros.

## 9.5 Medicamentos de uso veterinário (MUV)

Medicamento veterinário é toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas. A Direção Geral de Veterinária é a autoridade sanitária veterinária nacional (12). Já os produtos de uso veterinário são substâncias ou mistura de substâncias, sem indicações terapêuticas ou profiláticas, destinadas a promoção o bem-estar e o estado de higiene, como soluções de limpeza ocular e auricular, champôs, perfumes, etc.

Os MUV que apresentem na sua embalagem a menção ‘Só pode ser vendido mediante receita médica’, ou outra equivalente, apenas podem ser transacionados com receita passada pelo médico veterinário (13).

A maioria dos MUV dispensados são destinados a animais de companhia (principalmente gatos e cães) e os produtos mais solicitados são os desparasitantes internos e externos. Outros produtos também solicitados regularmente é o caso das pílulas anticoncepcionais.

Também nesta área é importante o aconselhamento farmacêutico. O farmacêutico deve alertar para a necessidade de vacinação dos animais, idas periódicas ao veterinário, podendo também alertar para as doenças transmissíveis ao Homem, etc.

## 9.6 Dispositivos Médicos

Os dispositivos médicos são instrumentos de saúde destinados, pelo seu fabricante, a serem usados para prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença humana. Distinguem-se dos medicamentos pelo facto de atingirem os seus fins por mecanismos que não se traduzem em ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas (14). Atendendo à vulnerabilidade do corpo humano e aos potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico, estes dispositivos estão divididos em quatro classes de risco: Dispositivos médicos de classe I (baixo risco); Dispositivos médicos de classe IIa (médio risco); Dispositivos médicos de classe IIb (médio risco); Dispositivos médicos classe III (alto risco) (15).

Na Farmácia Crespo existem vários dispositivos médicos, sendo alguns exemplos: artigos de higiene oral (ex: escovas de dentes), artigos de puericultura (ex: biberões e chupetas), material de uso parentérico (ex: seringas e agulhas), produtos ortopédicos (ex: meias de compressão), produtos destinados a grávidas (ex: cintas), material destinado ao tratamento e proteção de feridas (ex: gases e pensos estéreis), material para ostomizados e urostomizados (ex: algalias), entre outros.

## 10 Outros cuidados de saúde prestados na farmácia onde decorreu o estágio

O acompanhamento dos utentes é uma prática do âmbito dos Cuidados Farmacêuticos. A determinação dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos permite a medição de indicadores para a avaliação do estado de saúde do doente, sendo esta informação cruzada com os dados farmacoterapêuticos. Estas determinações devem ser realizadas no gabinete do utente, garantindo o máximo de privacidade e comodidade.

A Farmácia Crespo dispõe de equipamentos e instalações adequadas para desenvolver a determinação: do peso, da glicemia, do colesterol total, LDL, triglicérideos, ácido úrico e pressão arterial. De forma a complementar ainda mais o seguimento do utente é ainda possível calcular o índice de massa corporal. Estes testes são determinantes no seguimento e no rastreio das seguintes patologias: obesidade, diabetes, dislipidémias, gota, hipertensão arterial e síndrome metabólico.

A este nível verifiquei que a maioria dos doseamentos realizados pretendiam controlar uma situação já diagnosticada e com terapêutica instituída, avaliando a resposta terapêutica e a evolução clínica. Assim, foi comum utentes que estavam a fazer sinvastatina ou atorvastatina solicitarem o doseamento do perfil lipídico, diabéticos a fazer insulina e/ou antidiabéticos orais solicitarem a medição da glicemia e indivíduos com problemas de gota a tomarem, por exemplo o alopurinol, solicitarem a medição do ácido úrico. Também a medição da pressão arterial foi bastante requisitada, não só em doentes hipertensos, mas também, em utentes com

sintomatologia indicativa de alterações nos valores da pressão arterial, como estados de ansiedade.

Na medição da pressão arterial deve-se ter o cuidado de questionar previamente o utente, se fumou, praticou exercício físico ou tomou café/bebidas alcoólicas nos últimos trinta minutos. Além disso, antes de se iniciar o procedimento é fundamental garantir que a pessoa descansou pelo menos cinco minutos, e que a braçadeira está colocada adequadamente. Relativamente à determinação dos parâmetros bioquímicos, uma ponderação importante a ser feita antes de se realizar a determinação tanto da glicemia, como do LDL é se a pessoa se encontra em jejum. A técnica de doseamento é semelhante para os diferentes parâmetros bioquímicos, esta baseia-se em reagentes químicos secos que estão impregnados nas tiras de determinação. Para cada parâmetro existe uma tira específica sobre a qual é colocada uma amostra de sangue recolhida através de uma picada no dedo.

A comparação dos valores determinados com o que está preconizado deve pressupor uma avaliação de todo o enquadramento clínico e terapêutico do utente. Estas medições nunca devem ser encaradas como diagnóstico. Valores muito desviados do padrão normal constituem um motivo para alertar o doente. Porém, é necessário considerar que podemos estar perante uma situação pontual, devendo aconselhar o utente a repetir o doseamento num outro dia. Após descartar esta hipótese é essencial avaliar a razão do desvio dos valores. Caso o utente tenha uma terapia instituída deve-se inferir acerca da adesão à terapêutica, e só posteriormente referenciar para o médico, de modo a promover um ajuste da mesma. Numa situação sem diagnóstico nem terapêutica instituída, o doente deve ser referenciado para o médico, para que seja sujeito a uma apreciação mais minuciosa. Em ambos os casos é dever do farmacêutico prestar aconselhamento relativamente à problemática em causa.

## 11 Preparação de medicamentos

Um medicamento manipulado é qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico. O D.L. nº 95/2004, de 22 de Abril, regula a prescrição e a preparação destes medicamentos. Os manipulados são preparados no laboratório, de acordo com as Boas Práticas de Fabrico de Manipulados, definidas pela Portaria nº 594/2004, de 2 de Junho. As matérias-primas utilizadas na sua preparação têm que cumprir as exigências da respetiva monografia, inscrita na Farmacopeia Portuguesa ou nas farmacopeias de outros estados membros da Comunidade Europeia. Assim, as matérias-primas aquando da sua receção têm de ser acompanhadas pelo respetivo boletim de análise, que atesta a conformidade do produto face ao que está recomendado na Farmacopeia.

O procedimento de preparação de um manipulado exige o preenchimento de uma ficha de preparação onde deve ser registado: o número de lote, substâncias utilizadas e respetivo lote, modo de preparação, dados do utente e do prescritor, controlo de qualidade, prazos de utilização e condições de conservação, bem como o cálculo do respetivo preço de venda ao

público, de acordo com a legislação em vigor. A Portaria nº 769/2004, de 1 de Julho, estabelece que o cálculo do PVP dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem.

Após preparar o manipulado é necessário elaborar o rótulo adequado, que deve fornecer toda a informação necessária ao doente:

- Identificação da farmácia;
- Identificação do diretor técnico;
- Nome do doente;
- Formulação do medicamento;
- Número do lote atribuído ao medicamento preparado;
- Prazo de validade;
- Condições de conservação do medicamento;
- Instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento como, por exemplo, “agite antes de usar”, “uso externo”;
- Via de administração;
- Posologia.

A este nível existe alguma documentação obrigatória, elaborada pelo diretor técnico ou sob a sua supervisão, que é arquivada na farmácia durante um prazo mínimo de 3 anos:

- Registos dos controlos e calibrações dos aparelhos de medida;
- Registos referentes às preparações efetuadas, que devem figurar na ficha de preparação do medicamento manipulado. A esta deve anexar-se a fotocópia da respetiva receita médica e o rótulo;
- Arquivo dos boletins de análise de todas as matérias-primas, referindo para cada uma o respetivo fornecedor.

A comparticipação dos medicamentos manipulados que vigora atualmente é de 30%, desde que incluídos na Farmacopeia Portuguesa ou no Formulário Galénico Nacional, ou se consistirem em fórmulas magistrais que constem na lista de medicamentos manipulados comparticipáveis (D.L. nº 48-A/2010, de 13 de Maio). A sua prescrição é feita no modelo normal de receita, devendo apenas constar o medicamento manipulado e estar presente a indicação “F.S.A” (faça segundo a arte) ou “manipulado”.

No anexo 3 estão algumas receitas de manipulados, que tive oportunidade de preparar durante o estágio na Farmácia Crespo, e em relação ao cálculo do PVP de medicamentos manipulados também se encontra no anexo 4, um caso, apenas a título de exemplo.

## 12 Contabilidade e gestão

### 12.1 Princípios gerais da legislação laboral

Segundo o D.L. nº 7/2011, de 10 de Janeiro, as farmácias de oficina podem funcionar 24 horas por dia, sete dias por semana, em articulação com o regime de turnos. No que diz respeito ao período de funcionamento das farmácias de oficina, é disposto na Portaria nº 31- A/201 de 11 de Janeiro um período mínimo de 50 horas de funcionamento semanal. Além disso, o período de funcionamento diário das farmácias de oficina deve ser fixado em termos que garantam a abertura ao público nos períodos seguintes:

- De segunda a sexta-feira, das 10 às 13 horas e das 15 às 19 horas;
- Ao sábado, das 10 às 13 horas.

O proprietário da farmácia comunica os períodos de funcionamento, diário e semanal, da farmácia ao INFARMED.

### 12.2 Processamento de receituário e faturação a entidades participadoras

O receituário dos diversos organismos é sujeito a um tratamento mensal para que a farmácia possa ser reembolsada no montante correspondente à comparticipação de cada um dos respetivos organismos. O Sifarma 2000 atribui consoante o organismo um número de receita e de lote, quando esta é processada durante o atendimento. Após a conferência do receituário já enunciada anteriormente, as receitas são separadas e organizadas por organismo em lotes de 30 receitas. Posteriormente são impressos os verbetes de identificação do lote. Este documento emitido por via informática consiste num resumo das 30 receitas desse lote, no qual consta:

- O nº de lote;
- A quantidade de receitas do lote;
- O nº de embalagens referentes a cada receita;
- O PVP;
- Os encargos dos utentes;
- O valor a pagar pela entidade, respeitante ao total das receitas.

Este verbete deve ser carimbado e anexado às receitas que formam aquele lote. No último dia de cada mês é emitida, após o fecho dos lotes e para cada organismo, um resumo dos verbetes de lote.

Na Farmácia Crespo a emissão de faturas e o encaminhamento dos respetivos documentos do final do mês relativos ao receituário é efetuado pelo farmacêutico substituto.

## 13 Conclusão

A saúde da população é fundamental para a felicidade e o bem-estar de todos os indivíduos, sendo os medicamentos parte essencial e crítica dos serviços de saúde em todas as sociedades e culturas. O papel do farmacêutico no mundo é tão nobre quanto vital. O farmacêutico representa o órgão de ligação entre a medicina e a Humanidade. Este é visto pela sociedade como promotor do bem-estar e da Saúde Pública, sendo um dos principais intervenientes no circuito do medicamento. Esta confiança depositada no farmacêutico exige que o mesmo, enquanto profissional de saúde, assuma uma posição de disponibilidade e comprometimento perante aqueles que serve.

O estágio curricular em Farmácia Comunitária revelou-se um complemento importante ao percurso académico, não só porque me permitiu aplicar e reforçar a formação técnico-científica, como também fomentou o desenvolvimento de novos conhecimentos. O contacto com o utente na prática diária estimulou o desenvolvimento de virtudes que devem ser reunidas no farmacêutico: saber ouvir, saber compreender, saber esclarecer, saber agir, ser prestável e atencioso.

Ser farmacêutico na plenitude das suas competências, exige a humildade de reconhecer que o conhecimento não tem fim, e que a formação é um desafio evolutivo para toda a vida.

## 14 Bibliografia

1. Infarmed: Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE\\_O\\_INFARMED/APRESENTACAO](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE_O_INFARMED/APRESENTACAO).
2. Conselho Nacional de Qualidade OdF. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária. 2009;3ª ed.
3. Saúde Md. Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto: Regime Jurídico das Farmácias de Oficina. in Diário da República. 2007.
4. INFARMED GJeCd. Deliberação nº 2473/2007, de 28 de Novembro: Aprova os regulamentos sobre áreas mínimas das farmácias de oficina e sobre os requisitos de funcionamento dos postos farmacêuticos móveis. 2007.
5. SOCIAL MDTEDS. Decreto-Lei nº 163/2006 de 8 de Agosto: , in Diário da República. 2006.
6. Saúde Md. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto - Estatuto do Medicamento. 2006.
7. Saúde Md. Despacho 17690/2007, de 23 de Julho. 2007.
8. (GPFO) GPdFdO. Indicação farmacêutica no uso racional dos medicamentos não sujeitos a receita médica - Protocolo da febre. Ordem dos Farmacêuticos. 2006.
9. Geral NdCP-APdMdC. Recomendações para o tratamento farmacológico da Dor. Revista Portuguesa de Clínica Geral. 2007.
10. Saúde Md. Decreto-lei nº227/99, de 22 de Junho. in Diário da República | Série-A, nº143. 1999.
11. Organization WH. Breastfeeding. Disponível em: <http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>. [Internet]. Consultado a 1 de Junho de 2014.
12. Ministério da Agricultura dDRedP. Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 de Outubro. in Diário da República. 2009.
13. Gabinete Jurídico e Contencioso I. Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho - Regime jurídico dos medicamentos de uso veterinário farmacológicos. Legislação Farmacêutica Compilada. 1997.
14. INFARMED. Dispositivos Médicos. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS\\_MEDICOS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS). [Internet]. Consultado a 1 de Junho de 2014.
15. Saúde Md. Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de Junho. in Diário da República, 1ª série Nº 115. 2009.



# Anexo 1

## Inquérito do estudo

### Inquérito - Antidiabéticos orais: Perfil de utilização, efeitos secundários e interações medicamentosas

A presente investigação insere-se no âmbito da dissertação do **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas** na Universidade da Beira Interior intitulada “**Antidiabéticos orais- perfil de utilização, efeitos secundários e interações medicamentosas**”. O estudo pretende avaliar a sua utilização, os seus efeitos secundários e interações medicamentosas. A participação no mesmo é voluntária e todos os dados recolhidos através deste inquérito são anónimos e confidenciais. Agradecemos, desde já, a sua participação.

#### Dados do doente

1. Idade \_\_\_\_ anos
2. Sexo:  
 Masculino  
 Feminino
3. Área de Residência (Concelho/Distrito)  
\_\_\_\_\_
4. Nível de escolaridade:  
 Nunca foi à escola  
 Não completou o 1º ciclo  
 1º Ciclo (do 1º ao 4º ano)  
 2º Ciclo (5º e 6º ano)  
 3º Ciclo (7º, 8º e 9º ano)  
 Secundário (10º, 11º e 12º ano)  
 Ensino Superior
5. Fumador:  
 Sim  
 Não
6. Consome bebidas alcoólicas?  
 Sim  
 Não
- 6.1. Se sim, que tipo de bebida e quantos copos por dia?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
7. Há quanto tempo tem diabetes?  
\_\_\_\_\_
8. Que outras doenças tem?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
9. Faz controlo da glicémia em casa?  
 Sim  
 Não
10. Vive sozinho?  
 Sim  
 Não
11. Toma algum suplemento ou produto natural (chás, suplementos vitamínicos ou outros) para além da medicação?  
 Sim  
 Não
- 11.1. Se sim, qual ou quais?  
\_\_\_\_\_

## Caracterização farmacológica- Antidiabéticos orais

1. Quantos antidiabéticos orais toma atualmente? \_\_\_\_\_

1.1. Quais?

Medicamento (Marca ou genérico)	Dose	Posologia	Duração do tratamento

2. A toma do medicamento é efetuada de acordo com a indicação do médico?

Sim

Não

2.1. Se não, como toma a medicação? \_\_\_\_\_

3. Os valores de glicémia encontram-se controlados?  Sim  Não

3.1. Qual o último valor que mediu? \_\_\_\_\_

3.2. A medição foi efectuada em jejum?

Sim  Não

4. Desde que iniciou a terapêutica antidiabética tem vindo a sentir algum tipo de efeito indesejado?

Sim

Não

4.1. Se sim indique qual ou quais:

Enjoos/vómitos

Diarreia

Dor de barriga

Azia

Flatulência (gases)

Perda de apetite

Alteração do paladar

Hipoglicémia (desmaio)

Tonturas

Ganho de peso

Alterações na visão

Infeções do trato respiratório superior (constipações)

Hipoestesia (diminuição da sensibilidade do tato)

Fraturas ósseas

Edema

Outros: \_\_\_\_\_

5. Desde que toma esta medicação modificou os seus hábitos alimentares e o consumo de bebidas alcoólicas?

Sim

Não

6. Toma mais algum medicamento para além destes?

Sim

Não

6.1. Se sim, indique qual ou quais:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Anexo 2

### Solicitação de colaboração

Exmo(a) Senhor(a)

Director(a) Técnico(a) da Farmácia

**Assunto:** Solicitação de colaboração para um estudo conducente à realização de Tese de Mestrado em Ciências Farmacêuticas

Ex.<sup>mo</sup> Senhor Dr,

O meu nome é Davide Miguel Pires Esteves, estudante do 5º ano do **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior**, e venho por este meio solicitar a colaboração de V. Ex.<sup>a</sup>, a qual é imprescindível para tornar possível a concretização da minha tese de mestrado intitulada: *“Antidiabéticos orais: perfil de utilização, efeitos secundários e interações medicamentosas”*. Concretamente, necessito de recolher informação relativa aos utilizadores deste tipo de medicação. Para recolha dessa informação irá usar-se um breve inquérito que segue em anexo. O período previsto para a recolha de dados terá a duração de aproximadamente um mês.

Caso V. Exa. verifique que o número de inquéritos enviados são insuficientes, agradeço que me contacte para o e-mail: desteves9@gmail.com ou para o telemóvel: 961603425)

Agradeço antecipadamente toda a atenção dispensada e esperando uma resposta favorável a este meu pedido,

Atenciosamente,

Covilhã, 30 de Janeiro de 2014,

---

Davide Miguel Pires Esteves



# Anexo 3

## Receitas de preparação de manipulados

**GOVERNO DE PORTUGAL**  
MINISTÉRIO DA SAÚDE

Receita Médica Nº

\*3011000003693484309\*

MM

Abranfir, Lda  
\*U840027\*

Nº	DCI / Nome, dosagem, Forma farmacéutica, embalagem, posologia	Nº	Extensão	Identificação Ótica
1	VASELINA SALICILADA A 10% (fa, MANIPULADO 50GR) Posologia:	1	Uma	
2				
3				
4				

Processado por Computador - Prescrição Global V 2.1.0.0 - Globalsoft BSC

Validade: 30 Dias  
Data: 2014-02-11

(Assinatura do Médico Prescritor)

Figura 39 - Receita para preparação de um manipulado



OUT

C.H.C.B. H. COVILHA-  
C. EXTERNA



\* U 0 5 7 1 0 3 \*

R	DCI / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	N.º Extensão	Identificação Ótica
1	Manipulado: ácido salicílico 5g + dermovate pomada uma embalagem + vaselina qbp 100g. FSA e mande Posologia: 1/d	1 Uma	
2			
3			
4			

Processado por computador - Prescrição Eletrónica Médica - v2.1.0 - (SPMS) EPLE

Validade: 30 dias  
Data: 2014-05-14

Assinatura do Médico Prescritor

Figura 40 - Receita para preparação de um manipulado



\*2011000005045717006\*

OUT

HUC - Consulta E



\*U06701

Identificaç

Procesado por computador - Prescrição Eletrónica - Gêneros para prescrição, versão 5.0 - GEMPHAS

1 Manipulado com 1g mentol+2g de Carbonato de cálcio + 1 Uma  
1 tubo de Roc-Erydrial extra-emollient .-.-.-

2

3

4

Validade: 30 DIAS

Data: 2014-04-09

[Assinatura do Médico Prescritor]

Figura 41 - Receita para preparação de um manipulado

## Anexo 4

### Cálculo do PVP dos medicamentos manipulados

#### Cálculo do PVP dos Medicamentos Manipulados (Portaria n.º 769/2004)

Creme de Hidroquinona a ≈ 4% (m/m), Ácido Retinóico a ≈ 0,02% (m/m) e Dexametasona a ≈ 0,045% (m/m)

Cálculo dos honorários de manipulação F= 4,88 (2014)

	Forma Farmacêutica	Quantidade (g/ml)	F (€)	Factor multiplicativo	Valor
Valor referente à quantidade base	Creme *	100	4,88 x	3	= 14,64€
Valor adicional		0 x	4,88 x	0,01	= 0 €
<b>Subtotal A</b>					<b>= 14,64 €</b>

\* O medicamento manipulado preparado corresponde a uma forma farmacêutica semi-sólida preparada pela mistura de sistemas pré-preparados industrialmente, pelo que se considere para cálculo do valor dos honorários o disposto na alínea I) do n.º 1 "Formas farmacêuticas semi-sólidas" da Portaria 769/2004 (Pomadas)

#### Cálculo do Preço das Matérias-primas

Matérias-primas	Preço de aquisição ou PVP da embalagem s/IVA	Preço da quantidade unitária (g/ml/emb.)	Quantidade total a usar (g/ml/emb.)	Factor multiplicativo	Preço da MP utilizada
Hidroquinona	5,37 € (100 g)	0,0537 € x	2,4 x	2,2	= 0,2835 €
Metabissulfito sódio	2,60 € (1000 g)	0,0260 € x	0,10 x	2,5	= 0,0065 €
Ácido ascórbico	14,64 € (1000 g)	0,1464 € x	0,10 x	2,5	= 0,0366 €
Propilenoglicol	1,65 € (100 ml)	0,0165 € x	2,5 x	2,2	= 0,0908 €
Ketrel ® Creme	* 2,3688 € (1 emb.- 30 g)	2,3688 € x	1 emb. x	n/a	= 2,3688 €
Dexaval ® Creme	** 3,008 € (1 emb.- 30 g)	3,008 € x	1 emb. x	n/a	= 3,008 €
<b>Subtotal B</b>					<b>= 5,794 €</b>

#### NOTA:

No caso de produtos acabados habitualmente dispensados sem qualquer manipulação (ex.: Ketrel ®) considera-se o PVP sem IVA. No caso de matérias-primas individualizadas (ex.: hidroquinona) ou excipientes compostos, considera-se o preço de aquisição sem IVA.

\*Considerando que o PVP da embalagem, com IVA a 23%, é 2,52€

\*\*Considerando que o PVP da embalagem, com IVA a 23%, é 3,20€

#### Cálculo de Embalagem

Material de embalagem	Preço de aquisição s/IVA	Quantidade	Factor multiplicativo	Preço final
Embalagem	1,20 x	1 x	1,2	= 1,44 €
Rótulo	---	---	---	---
<b>Subtotal C</b>				<b>= 1,44 €</b>

PVP medicamento manipulado = [(subtotal A + subtotal B + subtotal C) x 1,3] + 6%

PVP s/IVA = 28,4362 €

PVP c/IVA = 30,14 €
---------------------