



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS: CONTRIBUTO PARA O DESENVOLVIMENTO DE UMA APLICAÇÃO MÓVEL PARA PESSOAS MAIS VELHAS COM DIABETES TIPO 2

Trabalho submetido por
Mariana de Castro São João Henriques
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS: CONTRIBUTO PARA O DESENVOLVIMENTO DE UMA APLICAÇÃO MÓVEL PARA PESSOAS MAIS VELHAS COM DIABETES TIPO 2

Trabalho submetido por
Mariana de Castro São João Henriques
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professora Doutora Mara Pereira Guerreiro

e coorientado por
Mestre Isa Brito Félix

outubro de 2019

Dedicatória

Aos meus pais e ao meu avô,

Por serem o meu porto de abrigo e por sempre acreditarem em mim.

A Ti,

Que sempre guias-te e iluminas-te o meu caminho.

*“Não é sobre chegar no topo do mundo e saber que venceu. É sobre escalar e sentir
que o caminho te fortaleceu”*

- Trem Bala, Ana Vilela -

Agradecimentos

Aos meus pais, os melhores do mundo, por sempre acreditarem em mim quando eu própria não acreditava; por me apoiarem em todas as minhas escolhas, mesmo naquelas menos acertadas; por me motivarem a nunca desistir dos meus objetivos; por me ensinarem a olhar para quem está ao nosso lado; por tudo o que me deram e dão todos os dias; por serem um exemplo; por todo o carinho e amor; por ser a filha mais feliz do mundo. Não há obrigadas que cheguem para vocês.

Aos meus avós, que são e serão sempre a minha segunda casa e que sempre tiveram orgulho em mim e no meu caminho.

Aos meus tios, Sofia e Luís, que me tratam como uma filha e que sempre estiveram presentes em todas as etapas da minha vida.

Aos meus primos, em especial ao Miguel que é para mim um irmão mais novo. Obrigada por partilharmos todos os momentos desde o início das nossas vidas.

Ao Francisco, que ao longo destes anos, sempre me apoiou e que apesar da distância, comemorou comigo todas as minhas conquistas.

Aos meus amigos, que ouviram muitas vezes “não”, mas que permanecem ao meu lado.

Às minhas orientadoras, Professora Doutora Mara Pereira Guerreiro e Mestre Isa Brito Félix, pela inteira disponibilidade, pela excelente orientação e por todo o apoio prestado ao longo deste processo.

Resumo

Introdução: Está a ser testado um protótipo de uma aplicação para facilitar o autocuidado de pessoas mais velhas com diabetes tipo 2 (VASelfCare, Grant number LISBOA-01-0145-FEDER-024250, 02/SAICT/2016). O protótipo da aplicação visa a adesão à terapêutica e ao estilo de vida. Doentes informados sobre os possíveis efeitos secundários e sobre a sua gestão, são aspetos importantes na adesão à terapêutica. Todos os medicamentos comercializados na EU devem de possuir de um folheto informativo (FI), que inclui uma lista de efeitos secundários. Esta informação é potencialmente usável no protótipo da aplicação.

Objetivo: Contribuir para o desenvolvimento de informação apropriada relativa aos efeitos secundários dos antidiabéticos para ser incorporada no protótipo VASelfCare.

Métodos: Foram retirados da base nacional de medicamentos e uso humano, os FI relativos aos antidiabéticos (exceto insulinas); foram selecionados os FI com data de aprovação mais recente para cada medicamento (ou combinação de dose fixa) e dose. A secção dos efeitos secundários foi extraída para uma base de dados. Posteriormente, critérios de inclusão e de exclusão foram definidos e aplicados e, os extratos de informação modificados foram categorizados em harmonizações, eliminações e adições. Por fim, foi efetuada uma revisão da literatura sobre estratégias efetivas de comunicação de risco.

Resultados: Foram analisados um total de 45 FI. A informação relativa aos efeitos secundários de cada medicamento, em média foi sujeita a 4.96 (DP = 2.98) harmonizações e 17.93 (DP = 17.68) eliminações. A uniformização de termos técnicos em termos comuns de fatores de risco para o desenvolvimento efeitos secundários e de descritores de frequência são exemplos de harmonizações. Extratos de informação de efeitos secundários associados a testes laboratoriais e causados por combinações terapêuticas que não são de dose fixa, são exemplos de eliminações. Efeitos secundários raros e graves que fazem parte das recomendações de minimização de risco foram mantidos (como a cetoacidose diabética causada pelos inibidores SGLT2). Em média, 2.09 (DP = 1.43) adições foram executadas aos efeitos secundários de cada medicamento, um exemplo comum é a explicação de sinais e sintomas das condições mencionadas no FI. No que concerne à revisão da literatura sobre comunicação de risco, foram analisados seis artigos; subsequentemente foram formuladas recomendações gerais de comunicação de risco e desenvolvidas representações visuais para os antidiabéticos.

Conclusão: No geral, a informação relativa aos efeitos secundários dos FI necessitou de alterações substanciais para servir de base dos diálogos emitidos pela assistente virtual. Foram desenvolvidas estratégias, baseadas na evidência, para apresentar esta informação no protótipo da aplicação.

Palavras-chave: Diabetes | Efeitos secundários | Folhetos informativos | Estratégias de comunicação de risco

Abstract

Background: An intelligent virtual assistant prototype to facilitate self-care in older people with type 2 diabetes is currently being tested (VASelfCare, Grant number LISBOA-01-0145-FEDER-024250, 02/SAICT/2016). The application prototype targets medication adherence and lifestyle. Effectively informing patients about medicines side-effects and their management is important in supporting medication adherence. All medicines marketed in the EU must have a package leaflet (PL), which includes a heading on possible side-effects. Such information seemed potentially usable in the application prototype.

Aim: To contribute to the development of side-effect information on antidiabetic medicines appropriate for incorporation in the VASelfCare prototype.

Methods: Firstly, a list of all antidiabetic medicines (except insulins) were retrieved from the national database on human medicines; the most recently approved PL was selected for each drug (or fixed-dose combination) and strength. Side-effect information in each PL was extracted to a database. Then, inclusion and exclusion criteria were applied and changes of information extracts (thematically-related textual data) were categorised into harmonisations, eliminations and additions. Secondly, a literature review on effective strategies for communicating risk was conducted.

Results: A total of 45 PLs were analysed. On average, side-effect information of each medicine was subjected to 4.96 (SD = 2.98) harmonisations and 17.93 (SD = 17.68) eliminations. Replacing medical for plain terms plus the standardisation of information on risk factors for adverse reactions and frequency descriptors are examples of harmonisations. Information extracts on side-effects associated with laboratory tests or caused by drug associations not presented in fixed-dose combinations are examples of eliminations. Information pertaining to side-effects rare or of unknown frequency was also eliminated. Rare but serious side-effect information that was part of risk minimisation recommendations was maintained (e.g. diabetic ketoacidosis caused by SGLT2 inhibitors). On average, 2.09 (SD = 1.43) additions were made to the side effect information of each medicine; a common example is explaining signs and symptoms of conditions mentioned in the PL. Concerning the literature review on risk communication, six papers were analysed; subsequently general recommendations for communicating risk were formulated and visual aids developed for antidiabetics.

Conclusion: Overall, side-effect information from PLs of antidiabetic medicines requires substantial changes to serve as a basis to adequately counsel patients through a virtual assistant. Based on the literature strategies to present this information within the application prototype have been developed.

Keywords: Diabetes | Side-effects | Package leaflet | Evidence-base risk strategies

Índice Geral

Índice de Figuras	5
Índice de Tabelas	6
Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução	8
1.1. Diabetes.....	8
1.1.1. Caracterização clínica	8
1.1.2. Epidemiologia	10
1.2. Abordagem terapêutica na DM2	12
1.3. O projeto de investigação científica e desenvolvimento tecnológico VASelfCare	15
1.3.1. As aplicações móveis	15
1.3.2. A aplicação VASelfCare	19
1.4. Informação sobre os medicamentos antidiabéticos: o folheto informativo	21
1.4.1. Regulamentação dos folhetos informativos	21
1.5. Objetivos	23
2. Materiais e métodos	24
2.1. Gestão da informação sobre efeitos secundários.....	24
2.1.1. Pesquisa e extração dos folhetos informativos.....	24
2.1.2. Tratamento da informação	25
2.1.3. Uso de outras fontes de informação sobre efeitos secundários	28
2.1.4. Análise dos dados.....	29
2.2. Comunicação do risco aos utilizadores da aplicação VASelfCare.....	29
3. Resultados e discussão	31
3.1. Análise geral.....	31
3.2. Estratégias de comunicação do risco.....	38
3.3. Discussão.....	44
3.3.1. Interpretação dos principais resultados	44
3.3.2. Discussão dos resultados à luz da literatura	45

3.3.3. Limitações e pontos fortes do presente estudo	51
4. Conclusões	53
5. Bibliografia.....	54
Anexos	61
Anexo I. Resumo submetido ao <i>48th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy</i>	
Anexo II. Aceitação do resumo como Poster	
Anexo III. Poster apresentado no <i>48th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy</i>	
Anexo IV. Certificado do prémio de melhor poster emitido ao autor que o apresentou no <i>48th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy</i>	

Índice de Figuras

Figura 1: Prevalência da diabetes em Portugal ($HbA1c \geq 6.5\%$, medicação e auto-reporte), por sexo e por faixa etária, em 2015.....	11
Figura 2: Linha temporal da terapêutica da DM2 em idosos	14
Figura 3: Modelo de interação	20
Figura 4: Procedimento de pesquisa e extração dos FI	24
Figura 5: Procedimento de pesquisa relativa à fonte de informação da Gliclazida 80 mg	28
Figura 6: Distribuição do número de adições, eliminações e de harmonizações.	33
Figura 7: Número médio de alterações por classificação ATC.....	34
Figura 8: Frequência do número de eliminações realizadas nos folhetos informativos	37
Figura 9: Frequência do número de harmonizações efetuadas nos folhetos informativos.....	37
Figura 10: Frequência do número de adições efetuadas nos folhetos informativos.....	38
Figura 11: Escala prospetiva de Paling para a cetoacidose diabética (inibidores SGLT2).....	43
Figura 12: Adaptação da escala prospetiva de Paling	43

Índice de Tabelas

Tabela 1: Classificação da diabetes segundo a WHO (2019).....	9
Tabela 2: Expressão de ocorrência de possíveis efeitos secundários	27
Tabela 3: Exemplos de eliminações	31
Tabela 4: Exemplos de extratos de informação harmonizados	32
Tabela 5: Exemplos de adições	33
Tabela 6: Legenda da classificação ATC	35
Tabela 7: Frequência dos dados por folheto informativo.....	35
Tabela 8: Síntese das estratégias de comunicação de risco	41

Lista de Abreviaturas

ADA – American Diabetes Association

AIM – Autorização de introdução no mercado

DM – Diabetes mellitus

DM1 – Diabetes mellitus tipo 1

DM2 – Diabetes mellitus tipo 2

EMA – Agência Europeia do Medicamento

HbA1c – Hemoglobina glicada

IDF – International Diabetes Federation

INSEF – Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico

FI – Folheto informativo

PRAC – Comité de Avaliação de Risco em Farmacovigilância

RCM – Resumo das características do medicamento

1. Introdução

1.1. Diabetes

1.1.1. Caracterização clínica

A diabetes mellitus (DM) é uma patologia crónica e progressiva de etiologia múltipla, caracterizada pelos níveis de glicemia aumentados devido à deficiência na secreção de insulina e/ou dificuldade em utilizá-la de forma eficaz. A insulina é uma hormona cuja principal ação é regular os níveis sanguíneos de glucose, facilitando o transporte desta molécula do plasma para as células (World Health Organization, 2016).

São múltiplas as causas da hiperglicemia crónica característica da diabetes; vários mecanismos fisiológicos podem estar envolvidos no desenvolvimento desta condição, nomeadamente a destruição ou disfunção das células β -pancreáticas. Tanto fatores genéticos como ambientais induzem processos inflamatórios, autoimunes e de stresse metabólico que têm impacto negativo no funcionamento das células β -pancreáticas e consequentemente, na secreção de insulina e ação da mesma, conduzindo à hiperglicemia (Skyler et al., 2017).

Os níveis de glicemia aumentados, característicos da diabetes não controlada, estão associados a complicações a longo prazo em vários órgãos, como os olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (World Health Organization, 2016). Estas complicações podem ser agrupadas em microvasculares, onde se incluem a retinopatia, a nefropatia e a neuropatia, e em macrovasculares, que dizem respeito às doenças cardiovasculares (como a doença coronária, a doença vascular periférica e o acidente vascular cerebral) (Skyler et al., 2017).

Ao longo dos anos, a classificação da DM foi sujeita a várias alterações. Segundo a proposta mais recente da *World Health Organization* (WHO, 2019), a diabetes é categorizada em seis tipos (

Tabela 1). Os mais comuns são a diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e a tipo 2 (DM2). Esta classificação distingue-se das anteriores, principalmente, pela eliminação das subclasses da DM1 e DM2 (World Health Organization, 2019).

Tabela 1: Classificação da diabetes segundo a WHO (2019)

Classificação da diabetes
Diabetes mellitus tipo 1
Diabetes mellitus tipo 2
Formas híbridas de diabetes
Outros tipos específicos <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes monogénica • Doença do pâncreas exócrino • Endocrinopatias • Diabetes <i>mellitus</i> induzida por químicos ou fármacos • Infecções • Formas invulgares de diabetes autoimune • Outras síndromes genéticas associadas à diabetes
Diabetes não classificada (Esta categoria deve ser utilizada temporariamente quando o diagnóstico não é claro)
Hiperglicemia detetada durante a gravidez <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes <i>mellitus</i> na gravidez • Diabetes <i>mellitus</i> gestacional

A distinção entre a DM1 e DM2 tornou-se mais complexa ao longo dos anos. Tradicionalmente, a idade era utilizada como fator de diferenciação, em que a DM1 apenas ocorria em crianças ou adolescentes e a DM2 em adultos. No entanto, este critério não é considerado correto, uma vez que ambos os tipos podem ocorrer em qualquer idade (American Diabetes Association, 2018). Assim, a DM1 caracteriza-se pela destruição maciça das células β (maioritariamente mediada por processos autoimunes) e pela deficiência absoluta de insulina. O diagnóstico da DM1 ocorre principalmente durante a infância, contudo esta pode ser também diagnosticada na idade adulta (World Health Organization, 2019). A sintomatologia inclui a poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso, alterações visuais e fadiga (World Health Organization, 2016).

Já a DM2 é caracterizada por vários estádios de disfunção das células β -pancreáticas e pela resistência insulínica. Manifesta-se mais frequentemente em adultos, embora o número de crianças e adolescentes afetados por este tipo de diabetes tenha vindo a aumentar nos últimos anos. Os fatores que aumentam o risco de desenvolvimento de DM2 incluem a idade, a obesidade e o excesso de peso, estilos de vida pouco saudáveis (por exemplo, o consumo excessivo de açúcar e o sedentarismo) e antecedentes de diabetes gestacional. De notar que este tipo de diabetes é o mais comum, correspondendo a cerca de 90 a 95% dos casos de DM, e o único que pode ser prevenido (World Health Organization, 2019).

1.1.2. Epidemiologia

A diabetes é um problema de saúde global, que tanto afeta países desenvolvidos como países em desenvolvimento. A *International Diabetes Federation* (IDF) estima que a nível mundial 425 milhões de adultos com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos têm DM, correspondendo a 8.8% da população. Cerca de 79% das pessoas com diabetes nesta faixa etária reside em países pouco desenvolvidos ou em vias de desenvolvimento. A IDF prevê ainda que em 2045, se não forem tomadas medidas preventivas, o número de pessoas com diabetes irá aumentar para 629 milhões (International Diabetes Federation, 2017).

É importante realçar que a prevalência desta patologia é significativamente maior na população idosa. Estima-se que em 2017, 18.8% de pessoas com idade compreendida entre os 65 e os 99 anos tinham diabetes, sendo que este valor também tem tendência a aumentar na ausência de medidas preventivas (International Diabetes Federation, 2017).

Segundo o Observatório Nacional da Diabetes, em Portugal, tendo por base o estudo PREVADIAB 2009 e referente ao ano de 2015, estima-se que a prevalência da diabetes na população com idade entre os 20 e os 79 anos é de 13.3%, o que corresponde a mais de 1 milhão de portugueses. Entre 2009 e 2015, a taxa de prevalência desta patologia aumentou em 1.6 pontos percentuais, cifrando-se num crescimento na ordem dos 13.5%, devido ao envelhecimento populacional. Verifica-se também que a prevalência da

diabetes é superior no sexo masculino (15.9%) do que no sexo feminino (10.9%), existindo um forte aumento da prevalência associada à idade. Mais de um quarto das pessoas na faixa etária dos 60 aos 79 anos apresenta esta condição (Observatório Nacional da Diabetes, 2016).

Verifica-se também que o aumento da prevalência da diabetes está associado ao aumento do índice de massa corporal (IMC), isto é, a prevalência desta doença em pessoas obesas ($IMC \geq 30$) é cerca de quatro vezes superior em relação a pessoas com IMC normal (< 25) (Observatório Nacional da Diabetes, 2016).

Segundo o Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF), realizado no ano de 2015, a prevalência da diabetes na população residente em Portugal com idade compreendida entre os 25 e os 74 anos é de 9.8%, sendo mais elevada na população idosa (Figura 1). De notar que estes valores de prevalência foram obtidos através da avaliação da hemoglobina glicada (Hb1Ac), medicação ou auto-reporte, contrariamente aos valores anteriormente descritos, que foram obtidos através da medição da glicemia ou da prova de tolerância à glucose oral. No entanto, tendo em conta as diferentes metodologias, o INSEF reforça os dados descritos pelo relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2016).

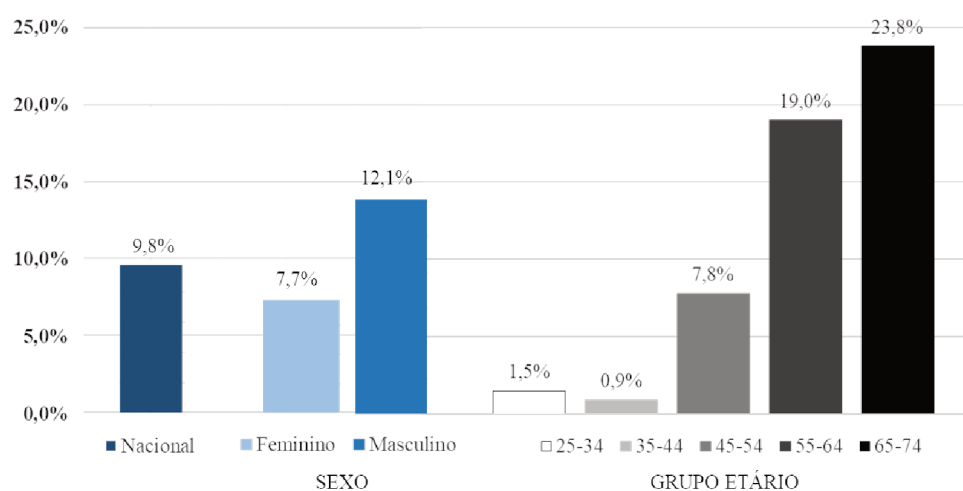


Figura 1: Prevalência da diabetes em Portugal ($HbA1c \geq 6.5\%$, medicação e auto-reporte), por sexo e por faixa etária, em 2015

Adaptado de INSEF 2015

É importante ainda salientar que o *Health at a Glance 2018* estimou que Portugal tem uma das taxas de prevalência de diabetes mais elevada da Europa. O valor médio da

OCDE35 para adultos com idades compreendidas entre os 18 e os 99 anos é de 6.0%; Portugal apresenta, no ano de 2017, uma taxa de 9.9% (OECD/European Union, 2018).

De acordo com o Plano Nacional para a Diabetes 2017, relatando dados de 2016, a taxa de mortalidade associada à patologia tem, no geral, vindo a diminuir nos últimos anos. No entanto, estima-se que anualmente a diabetes é responsável por mais de 4% de mortes em mulheres e mais de 3% em homens. O número de médio de anos potenciais de vida perdidos por diabetes (APVP) em 2015 foi de 8.2 APVP/óbito e 8.0 APVP/óbito, no sexo masculino e feminino respetivamente (Direção Geral da Saúde, 2017).

Numa perspetiva económica, estima-se que em 2015 os gastos associados ao tratamento da doença e das suas complicações micro e macrovasculares ascendem aos 1936 milhões de euros para a população entre os 20 e os 79 anos. Este custo representa 12% da despesa em saúde desse ano, correspondendo a cerca de 1% do produto interno bruto (Observatório Nacional da Diabetes, 2016).

Estes números ilustram o fardo que esta doença acarreta não só a nível clínico e social, como também económico, tornando prioritária uma gestão efetiva da doença e prevenção das suas complicações. As pessoas mais velhas, habitualmente definidas como aquelas com idade igual ou superior a 65 anos, requerem especial atenção, face à elevada prevalência da doença neste grupo.

1.2. Abordagem terapêutica na DM2

A abordagem terapêutica da DM2 tem como objetivo primordial o controlo da hiperglicemia. A manutenção da normoglicemia atrasa e previne o desenvolvimento das complicações micro e macrovasculares associadas a esta patologia (Munshi, 2019).

A terapêutica inclui medidas farmacológicas, como a utilização de antidiabéticos e/ou de insulinas, e não farmacológicas, como uma dieta equilibrada e a prática de exercício físico (World Health Organization, 2016).

Em Portugal, a norma mais recente para o tratamento da DM2 da Direção-Geral da Saúde, na sua generalidade, não diferencia os princípios básicos utilizados no tratamento desta patologia nas diferentes faixas etárias, isto é, os princípios estabelecidos são os mesmos

para pessoas mais velhas (com idade superior a 65 anos) e para jovens diabéticos (Direcção-Geral da Saúde, 2015). No entanto, as recomendações da Sociedade Portuguesa de Diabetes já preconizam que os objetivos para os níveis de HbA1C, até então estabelecidos como inferiores a 6.5% ou 7%, não deveriam ser os mesmos para toda a população, pois em alguns doentes, os riscos da terapêutica ultrapassam os benefícios de um controlo glicémico intensivo, nomeadamente nos idosos (Duarte et al., 2018).

É comum nos idosos a existência de outras comorbilidades (American Diabetes Association, 2019). A abordagem terapêutica deve não só abranger domínios médicos, como também psicológicos, funcionais e sociais. Deste modo, existem diferentes objetivos glicémicos, dependendo destes domínios. Para pessoas mais velhas com patologias crónicas controladas, função cognitiva e estado funcional intacto, o objetivo terapêutico recomendado é um valor inferior a 7.5% (58 mmol/mol) de hemoglobina glicada, enquanto em idosos com múltiplas patologias crónicas, função cognitiva e estado funcional alterado, a meta deve ser menos estrita, aceitando-se valores inferiores a 8.0-8.5% (64-69 mmol/mol) (American Diabetes Association, 2019a).

Conforme já referido, após o diagnóstico, o tratamento inicial da DM2 consiste na alteração do estilo de vida, nomeadamente na prática de exercício físico e uma dieta equilibrada. No que concerne ao exercício físico, é recomendado praticar atividade física aeróbia de intensidade moderada-intensa em combinação com exercícios de resistência, com regularidade de 150 minutos por semana. É também aconselhado que as pessoas mais velhas realizem treinos de flexibilidade e equilíbrio, como yoga e tai-chi, duas a três vezes por semana (American Diabetes Association, 2016). Entre os benefícios da prática de exercício físico em pessoas com DM2 contam-se a manutenção da função muscular, a redução do risco cardiovascular e da mortalidade associada à mesma, a diminuição da resistência insulínica e a redução dos níveis de hemoglobina glicada (Kirwan, Sacks, & Nieuwoudt, 2017).

No que respeita à dieta equilibrada, são conhecidas vários regimes alimentares com diferentes princípios que podem influenciar os níveis de HbA1c, a perda de peso, o risco cardiovascular e a pressão arterial. No entanto, não há nenhuma dieta que seja a abordagem mais correta, isto é, a dieta deve ser personalizada com as características do doente e com os objetivos terapêuticos a alcançar. Contudo, segundo a *American Diabetes*

Association (ADA), existem recomendações gerais para hábitos alimentares mais saudáveis como: a redução do aporte total de calorias ingeridas, o aumento do consumo de vegetais, a minimização do consumo de produtos com açúcar adicionados e dos açúcares refinados, evitar a ingestão de alimentos e refeições processadas e, a redução da ingestão de hidratos de carbono. Segundo a evidência, a última recomendação mencionada é a que tem demonstrado melhores resultados no controlo glicémico e que pode ser adaptada consoante os vários regimes alimentares. As dietas pobres em hidratos de carbono são as recomendadas para adultos com DM2 que não atinjam os objetivos glicémicos (American Diabetes Association, 2019b).

Quando as medidas não farmacológicas são inefetivas, é necessário a adição de fármacos para se atingir os objetivos glicémicos. Assim, para pessoas mais velhas com DM2 é recomendado, em primeira linha, antidiabéticos com menor risco de hipoglicemia, como a metformina, que pode ser administrada até à dose máxima (American Diabetes Association, 2019a). Seguidamente, caso não seja atingido o valor alvo, deve-se associar à metformina um outro antidiabético, de diferente classe terapêutica. Caso a terapêutica dupla seja ineficaz, considera-se a associação de três antidiabéticos orais ou dois antidiabéticos em associação com insulina. De notar que no momento da eleição das combinações terapêuticas deve-se considerar as características do doente, como a presença de patologias cardíacas, renais e/ou hepáticas. A terapia injetável em associação é considerada a última abordagem (Duarte et al., 2018). Segundo a ADA, a complexidade dos regimes terapêuticos injetáveis e o custo associado aos mesmos, devem ser fatores a considerar na instituição destes regimes nas pessoas mais velhas. Preferencialmente, devem se ser eleitos regimes de insulínicos basais de uma única administração diária (American Diabetes Association, 2019a).

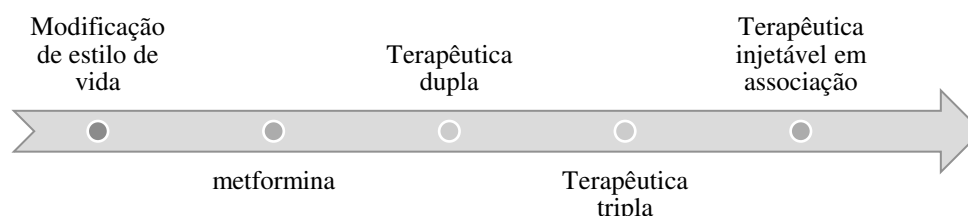


Figura 2: Linha temporal da terapêutica da DM2 em idosos

Contudo, a adesão à terapêutica é um dos principais desafios para a melhoria do controlo glicémico. García-Pérez e os seus colaboradores (2013) realizaram uma revisão narrativa com o intuito de analisar os fatores que influenciam a adesão à abordagem terapêutica da DM2. Estes autores estimaram que menos de 50% dos doentes tratados atingem os objetivos glicémicos recomendados pela ADA e dois terços morrem prematuramente devido a complicações cardiovasculares. A idade, a perceção e a duração da doença, a complexidade dos regimes terapêuticos, a polimedicação, os fatores psicológicos e o custo dos medicamentos são fatores condicionantes para a adesão ao tratamento (García-Pérez et al., 2013). Autores citados por Young, Tordoff, & Smith (2016) consideram que o nível de literacia dos doentes também é um fator crucial para promover a adesão à terapêutica e a otimização do uso do medicamento (Young, Tordoff, & Smith, 2016).

1.3. O projeto de investigação científica e desenvolvimento tecnológico VASelfCare

1.3.1. As aplicações móveis

As tecnologias de saúde móvel, como as aplicações móveis e dispositivos externos, conhecidos como mobile health (m-health), constituem uma abordagem promissora para melhorar a comunicação entre o doente e o profissional de saúde, bem como na autogestão da pessoa com diabetes (Kitsiou, Paré, Jaana, & Gerber, 2017).

A revisão sistemática realizada por Veazie e os seus colaboradores (2018) teve como objetivo avaliar as aplicações móveis destinadas à autogestão da diabetes comercialmente disponíveis no mercado, quanto à sua eficácia, usabilidade e funcionalidade. Foram incluídos 15 estudos que analisavam 11 aplicações móveis (6 dirigidas à DM1 e 5 dirigidas à DM2). Verificou-se que apenas 5 das aplicações estavam associadas a melhorias clinicamente significativas na HbA1c (DM1 – 2 aplicações; DM2 – 3 aplicações). No entanto, não se observou melhorias na qualidade de vida, pressão arterial, peso ou IMC, independentemente da aplicação e do tipo de DM. Das 11 aplicações, apenas 8 estavam disponíveis para testar a sua usabilidade e, constatou-se que apenas 3 aplicações (DM1 – 2 aplicações; DM2 – 1 aplicação) foram consideradas “aceitáveis”.

Concluiu-se também que atualmente, as aplicações destinadas à diabetes oferecem variadas funcionalidades ao utilizador. Estas funções incluem a monitorização das medições de glucose no sangue e da HbA1c, mensagens e lembretes ao utilizador, partilha de dados com profissionais de saúde ou familiares, recomendações de atividade física e controlo de peso, gestão da medicação, base de dados de nutrição e monitorização dos hidratos de carbono. Teoricamente o uso contínuo destas funcionalidades poderá levar a melhor gestão da patologia uma vez que ajudará os doentes a aderirem aos seus planos alimentares, de atividade física e de terapêutica (Veazie et al., 2018).

Cui *et al.*, (2016) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados com o objetivo de avaliar o efeito das aplicações móveis nos níveis de hemoglobina glicada, glicemia, pressão arterial, lípidos séricos e peso corporal em pessoas com DM2. Para a revisão sistemática foram analisados treze estudos, seis dos quais foram incluídos na meta-análise (total de 1022 doentes). O uso das aplicações móveis mostrou uma redução significativa na HbA1c e um efeito moderado no controlo glicémico, quando comparado com os cuidados padrão para a diabetes. Contudo, não se observou diferenças significativas nas variáveis pressão arterial, lípidos séricos ou peso (Cui, Wu, Mao, Wang, & Nie, 2016).

De notar que na revisão anteriormente citada, a amostra possuía uma média de idades compreendida entre 45.2 e 66.6 anos. Assim, seria pertinente a realização de ensaios clínicos em pessoas mais velhas com DM2, para conhecer o impacto das aplicações móveis de apoio ao autocuidado nesta faixa etária.

Com o intuito de avaliar o impacto das aplicações móveis de apoio à autogestão da diabetes no controlo glicémico (HbA1c), Hou e seus colaboradores efetuaram uma revisão sistemática que incluiu 14 estudos (10 estudos referentes à DM2 e 4 relativos à DM1), envolvendo 1360 participantes. Verificou-se que em todos os estudos referentes à DM2 houve uma redução os níveis de HbA1, contrariamente aos estudos relativos à DM1, que demonstraram resultados contraditórios (Hou, Carter, Hewitt, Francisa, & Mayor, 2016).

Neste mesmo trabalho, a análise de subgrupo a pessoas com DM2 evidenciou maior redução da HbA1c na população mais jovem (≤ 55 anos) comparativamente à faixa etária superior (> 55 anos). Este resultado pode estar associado ao facto da população com

menos de 55 anos estar mais familiarizada com as novas tecnologias e com o uso de *smartphones*, sendo mais propensa a beneficiar da utilização das aplicações móveis para autogestão da patologia. Observou-se também que o efeito das aplicações móveis foi melhorado com o feedback do profissional de saúde. Os resultados desta revisão sugerem que as aplicações podem constituir um apoio para a autogestão da DM2 e uma medida efetiva no controlo glicémico (Hou et al., 2016).

Wu *et al.*, (2019) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise com o objetivo de sintetizar a evidência da eficácia das aplicações móveis na mudança de estilo de vida em doentes com diferentes tipos de diabetes. Foram incluídos na revisão sistemática 23 ensaios clínicos randomizados, dos quais 18 foram utilizados para a meta-análise (5 na DM1, 11 estudos na DM2 e 2 na pré-diabetes). A principal medida de resultado avaliada foi o nível de HbA1c. Foram igualmente avaliadas as variáveis IMC, perda de peso, mudança do perímetro abdominal e mudança comportamental na atividade física e alimentação. Os estudos relativos à DM2 foram analisados de acordo com o período de observação do efeito das aplicações móveis, isto é, sete estudos reportavam observações num período inferior a 12 meses e quatro estudos num período de 12 meses. Assim, observou-se que para a DM2 houve uma redução significativa dos níveis de HbA1c, em ambos os períodos de observação. No entanto, tal não se observou para a DM1, pois apenas houve uma redução significativa de hemoglobina glicada nos estudos realizados num período de 12 meses (Wu et al., 2019).

É de sublinhar a pertinência da avaliação do efeito das aplicações num período superior a 12 meses, dado que a diabetes *mellitus* é uma condição crónica, acarretando previsivelmente uma utilização continuada destas ferramentas. Ainda seria importante avaliar outro tipo de resultados como, a adesão à terapêutica e/ou os efeitos secundários dos medicamentos que os utilizadores possam ter experienciado (Wu et al., 2019).

De modo a analisar a usabilidade e a eficácia clínica das aplicações móveis destinadas a adultos com DM2, Fu *et al.* (2017) efetuaram uma revisão sistemática que incluiu 20 estudos, dos quais sete estudos de usabilidade e 10 estudos de eficácia clínica. A usabilidade foi quantificada através da satisfação dos utilizadores e de especialistas e apresentou uma variação de 30% a 80%. Os principais problemas de usabilidade identificados foram associados à difícil navegação, a tarefas com diversas etapas e a

funcionalidade e interações limitadas, sendo que as classificações destes problemas variaram entre moderadas a desastrosas.

No que concerne à eficácia clínica, esta foi medida pela diminuição da HbA1c. Verificou-se que a utilização das aplicações móveis correlacionou-se positivamente com a redução dos níveis de HbA1c, variando de 0.15% a 1.9%. Contudo, as alterações glicémicas foram difíceis de identificar, uma vez que alguns estudos incluíam em concomitância outros componentes de intervenção tecnológica, dificultando a distinção do efeito individual de cada componente. Observou-se ainda que o aumento do uso de aplicações móveis esteve associado ao apoio motivacional por profissionais de saúde. Os resultados deste estudo sugerem que incorporar princípios de mudança comportamental e personalizar as aplicações móveis às características dos utilizadores aumenta o impacto terapêutico na DM2 e melhora a satisfação dos utilizadores (Fu, McMahon, Gross, Adam, & Wyman, 2017).

Atualmente a literatura existente reporta que a utilização de mHealth, incluindo as aplicações móveis pelas pessoas mais velhas, é diminuta e inconsistente. Assim, para o desenvolvimento de aplicações móveis para esta população é importante conhecer quais as barreiras e quais os fatores que promovem e facilitam o uso das mesmas (Wildenbos, Peute, & Jaspers, 2018). Nesta perspetiva, Wildenbos e os seus colaboradores realizaram uma revisão narrativa, com o objetivo de sintetizar, explicar e caracterizar as barreiras de usabilidade das aplicações móveis nos idosos. Foram incluídos 23 estudos-chave e as barreiras de usabilidade foram organizadas em quatro categorias: aspetos cognitivos, perceção visual e auditiva, motivação e condição física (Wildenbos et al., 2018).

Os aspetos cognitivos estão relacionados com a redução da capacidade de trabalho, memória e atenção, estimando-se que estes aspetos afetem de forma moderada a grave as pessoas mais velhas. Já a perceção visual é caracterizada pela incapacidade de focar ao perto, de distinguir cores e de adaptar a visão a contrastes (escuro/claro). A motivação está diretamente relacionada com a perceção do benefício do uso da aplicação móvel.

Assim, observou-se que o uso satisfatório e eficaz das aplicações móveis é condicionado por aspetos cognitivos e motivação dos utilizadores. A condição física e a perceção visual e/ou auditiva das pessoas mais velhas condicionam a utilização correta das aplicações, ou seja, estas duas barreiras estão diretamente relacionadas com o aumento de erros

associados às interações com a aplicação. É reportado ainda, que com o aumento da complexidade da condição de saúde dos utilizadores, também aumenta a utilização incorreta das aplicações móveis, como a retinopatia, complicação da diabetes, pode fazer com que o idoso insira de dados incorretos na aplicação (Wildenbos et al., 2018).

1.3.2. A aplicação VASelfCare

Como foi mencionado anteriormente, as tecnologias de saúde móvel representam uma abordagem promissora para a autogestão da pessoa com diabetes. Assim, o projeto VASelfCare (<http://vaselfcare.rd.ciencias.ulisboa.pt>) tem como principal objetivo desenvolver e testar o protótipo de uma aplicação com uma assistente virtual dotada de inteligência artificial para facilitar o autocuidado de pessoas mais velhas com diabetes tipo 2.

A aplicação móvel está direcionada para promover a adesão à medicação e mudanças de estilo de vida (atividade física e a alimentação saudável), com base no enquadramento teórico *Behaviour Change Wheel* e técnicas normalizadas de mudança de comportamento (Balsa et al., 2019; Buinhas et al., 2019). É expectável que o recurso a uma assistente virtual seja facilitador do uso da aplicação, em particular em pessoas com menor nível de literacia.

A VASelfCare foi desenvolvida segundo os princípios de usabilidade para pessoas mais velhas com DT2 descritos na revisão sistemática de Arnhold, Quade, & Kirch, 2014. Esta revisão avaliou 656 aplicações móveis disponíveis no mercado, destinadas a pessoas com diabetes, enfocando as necessidades das pessoas com 50 ou mais anos.

O protótipo destina-se a dispositivos móveis com sistema operativo Android, não necessitando de ligação à Internet para aceder ao mesmo. A assistente virtual dotada de inteligência artificial, denominada Vitória, possui uma aparência realista e comunica com os utilizadores de forma verbal e não-verbal, isto é, para além de uma voz sintética, a agente relacional transmite expressões faciais e corporais consoante as interações efetuadas. O recurso a legendas permite uma interação otimizada em pessoas mais velhas com défice auditivo

Os diálogos que suportam o discurso da Vitória foram desenvolvidos de forma iterativa pelos membros da equipa de investigação, tendo por base um estilo de comunicação não-inquisitivo e colaborativo e etapas padronizadas (Félix et al., 2019), descritas na Figura 3.

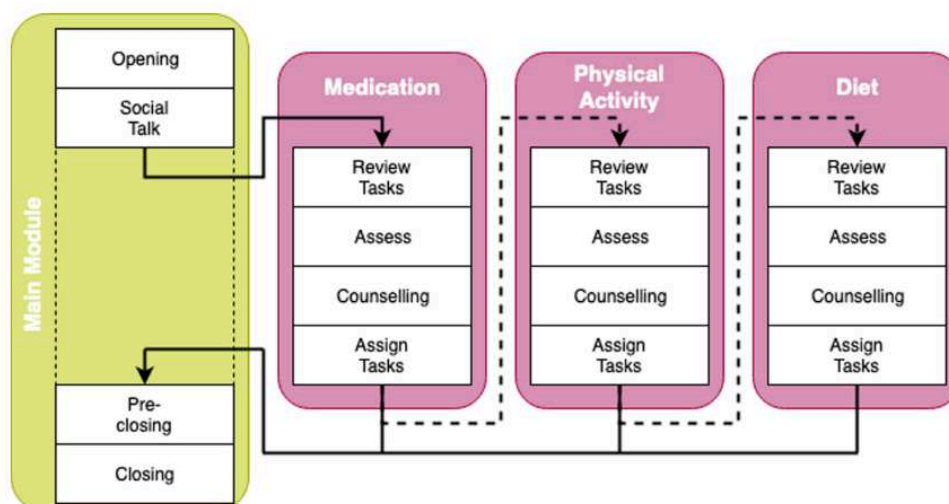


Figura 3: Modelo de interação

A personalização do diálogo é garantida pela recolha de dados sobre adesão à medicação, atividade física e alimentação, bem como o armazenamento de informação resultante das interações dos utilizadores com a Vitória. Por exemplo, no âmbito da adesão à medicação, a fase de avaliação incide sobre o conhecimento que cada utilizador tem acerca dos antidiabéticos, a adesão autorreportada e da sua perceção de autoeficácia para a gerir a terapêutica. A assistente virtual está preparada para identificar e abordar os determinantes que levam os utilizadores a não aderirem à terapêutica e, aconselhar o utilizador de modo a ultrapassar essas barreiras (Félix et al., 2019). De notar que cada utilizador tem uma oportunidade diária de dialogar com a Vitória, porém possui acesso livre a outras funcionalidades da aplicação (Magyar et al., 2019).

De acordo com o conhecimento avaliado, é fornecida ao utilizador informação sobre os seus antidiabéticos, excluindo insulinas, nomeadamente informação acerca dos possíveis efeitos secundários.

Existem outras funcionalidades que o utilizador pode aceder e editar a qualquer momento do dia, por exemplo, registar os seus dados que incluem a inserção da contagem de passos e da glicemia, e ainda consultar o seu desempenho através de gráficos de evolução dos

comportamentos reportados (Balsa et al., 2019; Buinhas et al., 2019; Félix et al., 2019). Nestas funcionalidades inclui-se também a informação sobre os medicamentos antidiabéticos prescritos ao utilizador. Foi assim necessário integrar conteúdos informativos sobre estes medicamentos no protótipo da aplicação.

1.4. Informação sobre os medicamentos antidiabéticos: o folheto informativo

1.4.1. Regulamentação dos folhetos informativos

Os folhetos informativos (FI) são uma fonte de informação obrigatória destinada aos consumidores cuja principal finalidade é garantir o uso adequado e seguro do medicamento. Assim, todos os medicamentos comercializados e distribuídos na União Europeia têm de ser acompanhados de um folheto informativo na embalagem que contém o medicamento, exceto se esta informação constar do acondicionamento primário ou do acondicionamento secundário, o que na prática raramente se verifica. Com o intuito de se garantir o fornecimento da informação correta e compreensível ao público, os FI estão sujeitos a normas regulamentares (Nicolson, Knapp, Raynor, & Spoor, 2009).

Em Portugal, esta fonte informativa é regulamentada pelo Decreto-Lei (DL) nº176/2006 de 30 de agosto, designado por estatuto do medicamento. É de notar que este diploma resulta da transposição de várias diretivas comunitárias relativas aos medicamentos de uso humano (European Commission, 2001).

O folheto informativo é parte integrante do processo de autorização de introdução no mercado (AIM) do medicamento. No âmbito deste processo o requerente deve de fornecer à autoridade competente uma versão consolidada que evidencie a qualidade, segurança e eficácia do medicamento. A estrutura do processo é constituída por cinco módulos e o primeiro referente às informações administrativas, contém a proposta do resumo das características do medicamento (RCM), do folheto informativo em formato *Quality Review of Documents* (QRD) e da rotulagem (Ministério da Saúde, 2006)

O artigo 107º do estatuto do medicamento, referente à redação e legibilidade dos FI e da rotulagem, requer que a informação dos mesmos seja redigida em língua portuguesa, em termos indeléveis, facilmente legíveis, compreensíveis, claros e de fácil utilização por parte dos doentes. De modo a garantir-se estas condições, o estatuto do medicamento obriga os titulares de AIM ou os requerentes a procederem a testes de legibilidade dos folhetos informativos no público-alvo e, que os resultados de cada formato de FI testado sejam reportados aquando a submissão do processo. Este artigo determina ainda a obrigatoriedade do titular de autorização no mercado disponibilizar uma versão do FI em formato adequado para pessoas com deficiência visual, sempre que associações representativas dos doentes ou de um serviço de saúde o solicitem (Ministério da Saúde, 2006).

A informação contida nos FI deve refletir o resultado da consulta do RCM e deve dizer apenas respeito a um medicamento, não fazendo referência a outros e, quando determinado pela autoridade competente, pode dizer respeito apenas a determinadas dosagens ou formas farmacêuticas de um mesmo medicamento (Ministério da Saúde, 2006).

Os folhetos informativos devem ser elaborados em conformidade com os requisitos obrigatórios descritos no n.º.3 do artigo 106.º do estatuto do medicamento. Em particular destaca-se a obrigatoriedade da descrição dos efeitos secundários, que podem manifestar-se aquando a utilização normal do medicamento e, se necessário, as medidas a tomar. Este diploma prescreve ainda a comunicação de qualquer reação adversa não descrita no folheto informativo, materializando-se num texto normalizado, no qual se solicita ao consumidor a notificação de todas as suspeitas de reação adversa ao médico, farmacêutico ou outro profissional de saúde, ou diretamente ao sistema nacional de notificação espontânea (Ministério da Saúde, 2006).

O folheto informativo poderá conter sinais ou imagens destinadas à explicação de certas informações úteis para o doente. No entanto, os conteúdos gráficos de carácter publicitário não podem ser incluídos nesta fonte informativa (Ministério da Saúde, 2006).

Por fim, em caso de não conformidade com o decreto-lei, o INFARMED notifica o titular de AIM para proceder às devidas correções do folheto informativo. O incumprimento das incorreções determina a suspensão da autorização de introdução no mercado até que o

folheto informativo do medicamento esteja em conformidade. De notar que se entende por suspensão a retirada do medicamento do mercado, no prazo fixado na respetiva decisão ou em regulamento da autoridade competente (Ministério da Saúde, 2006).

1.5. Objetivos

O objetivo geral deste estudo é contribuir para o desenvolvimento de conteúdos informativos relativos aos medicamentos antidiabéticos adequados ao protótipo da aplicação móvel VASelfCare. Foram definidos os seguintes objetivos específicos:

- Examinar e tratar a informação dos folhetos informativos sobre efeitos secundários dos antidiabéticos para inclusão no protótipo da aplicação;
- Propor estratégias de comunicação de efeitos secundários baseadas na evidência para eventual inclusão no protótipo VASelfCare.

2. Materiais e métodos

2.1. Gestão da informação sobre efeitos secundários

Nesta secção descrevem-se os procedimentos de pesquisa dos folhetos informativos dos antidiabéticos, bem como a subsequente extração e tratamento da informação. No presente trabalho as insulinas foram excluídas, com base no facto do protótipo da aplicação não se destinar a pessoas insulinotratadas.

2.1.1. Pesquisa e extração dos folhetos informativos

Para a obtenção dos conteúdos relativos aos efeitos secundários dos antidiabéticos (excetuando as insulinas), utilizaram-se os FI disponíveis na Infomed, a base de dados de medicamentos de uso humano, em acesso aberto no sítio eletrónico do INFARMED I.P. A pesquisa e extração dos FI foi realizada pela equipa do projeto em julho de 2018, conforme descrito na Figura 4.

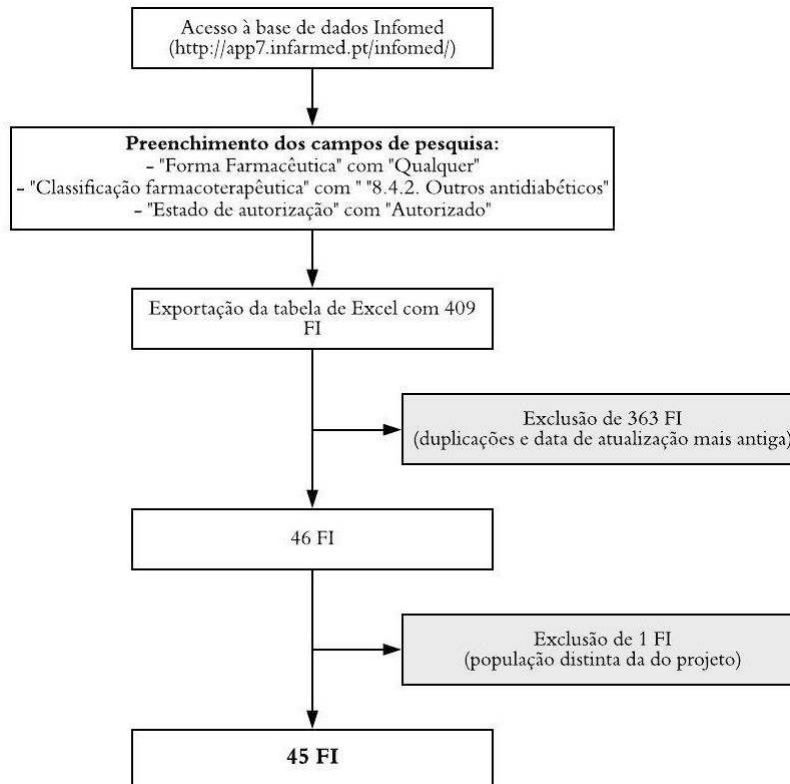


Figura 4: Procedimento de pesquisa e extração dos FI

Consideram-se duplicações os folhetos informativos relativos a fármacos com a mesma substância ativa e dosagem. Para cada antidiabético e dosagem foi apenas selecionado o FI com data de atualização mais recente, com vista a assegurar que a informação estava o mais atualizada possível.

Exclui-se ainda um FI que dizia respeito à glibenclamida em suspensão oral, pelo facto desta forma farmacêutica ser destinada à administração em recém-nascidos, lactentes ou crianças, população-alvo distinta dos idosos.

Seguidamente, os FI considerados foram seriados por ordem alfabética de substância ativa e identificados numericamente.

2.1.2. Tratamento da informação

Para cada FI da amostra extraiu-se toda a informação da secção 4, alusiva aos possíveis efeitos secundários, para uma base de dados num processador de texto. Esta informação foi tratada de forma iterativa e segundo critérios de inclusão e exclusão, alicerçados, na literatura científica descrita seguidamente.

O estudo realizado por Schwappach e seus colaboradores (2011), na Alemanha, investigou as preferências dos consumidores de medicamentos em relação ao conteúdo e apresentação dos folhetos informativos, utilizando diferentes modelos de FI. Estes autores concluíram que as preferências são condicionadas pelo nível de literacia e pela faixa etária da população. Assim, as pessoas mais velhas com baixa literacia preferem a descrição de menor número de efeitos secundários, focando os efeitos secundários de elevada frequência e os raros, classificados como graves (Schwappach et al., 2011).

Numa revisão narrativa, Young, Tordoff, & Smith (2016) recomendam simplificar e reduzir a informação relativa aos efeitos secundários, uma vez que os consumidores de medicamentos consideram esta informação extensa e confusa. Esta revisão advoga manter informação sobre efeitos secundários graves no FI, com a referência da ação a tomar no caso dos mesmos serem experienciados.

Para a definição dos critérios de elegibilidade contou-se ainda com as recomendações decorrentes do processo da gestão do risco associado ao medicamento de uso humano,

emitidas pelo Comité de Avaliação de Risco em Farmacovigilância (PRAC), da Agência Europeia do Medicamento (EMA). Em particular, consideram-se recomendações do PRAC relativas à minimização e comunicação de efeitos secundários dos antidiabéticos, que podem culminar em alteração dos FI (European Medicines Agency, 2012).

Face ao exposto, foram definidos os seguintes critérios para incluir informação sobre efeitos secundários dos antidiabéticos da amostra:

- Efeitos secundários muito frequentes e frequentes;
- Efeitos secundários seguidos de menções no folheto informativo como “Pare de tomar imediatamente o medicamento e consulte o seu médico ou hospital mais próximo”, independentemente da sua frequência;
- Efeitos secundários que constem nos alertas de segurança da agência reguladora (Infarmed IP, 2013, 2016).

Como critérios de exclusão consideraram-se:

- Efeitos secundários de frequência desconhecida;
- Efeitos secundários derivados de associações de fármacos que não se apresentem em dose fixa (por exemplo, hipoglicemia resultante da associação de um antidiabético a fármacos secretagogos);
- Efeitos secundários relacionados com testes laboratoriais cuja interpretação dependa de um profissional de saúde;
- Informação que não inclua efeitos secundários, como ações que o médico pode tomar ou como a verificação de outras secções do folheto informativo.

Fruto da aplicação destes critérios foi tratada a informação extraída sobre efeitos secundários, sendo as alterações categorizadas em eliminações, harmonizações e adições.

Definiram-se eliminações como a exclusão de informação que não obedece a critérios de elegibilidade; estas foram contabilizadas de forma unitária, isto é, por cada efeito secundário excluído.

Entende-se por harmonização a uniformização da informação entre os diferentes FI. Em termos operacionais trata-se de uniformizar entre os vários FI a explicitação de termos técnicos, a informação referente a fatores de risco e os descritores de frequência. À semelhança das eliminações, as harmonizações foram também contabilizadas de forma unitária.

A literatura indica que os utilizadores de medicamentos percebem a linguagem utilizada nos FI como demasiado técnica e científica, dificultando a sua compreensão (Hirsh, Clerehan, Staples, Osborne, & Buchbinder, 2009; March Cerdá et al., 2010). Outros trabalhos corroboram que o recurso a termos científicos conduz a menor compreensão, podendo condicionar o grau de confiança na terapêutica (Young et al., 2016). A compreensão é particularmente diminuta na informação do folheto relativa aos possíveis efeitos secundários, às contraindicações e à posologia (March Cerdá et al., 2010).

Face ao exposto, optou-se a explicitação dos termos técnicos por termos comuns de forma consistente para todos os medicamentos. Sublinha-se que os termos técnicos não foram eliminados da descrição do efeito secundário, sendo mantidos entre parêntesis, depois do termo comum. Por exemplo, “obstipação” foi explicitado de forma consistente entre os vários FI como “prisão de ventre”, chegando-se à apresentação final “prisão de ventre (obstipação)”.

No que concerne aos descritores de frequência, as diretivas europeias recomendam a utilização conjunta de termos verbais e descritores numéricos para expressar a frequência de possíveis efeitos secundários (European Commission, 2009), conforme discriminado na Tabela 2.

Tabela 2: Expressão de ocorrência de possíveis efeitos secundários

Descritores de frequência	
Termo verbal	Descritores numéricos
Muito frequente	Pode afetar mais de 1 em 10 pessoas tratadas
Frequente	Pode afetar até 1 em cada 10 pessoas tratadas
Pouco frequente	Pode afetar até 1 em 100 pessoas tratadas
Raro	Pode afetar até 1 em cada 1000 pessoas tratadas
Muito raro	Pode afetar até 1 em cada 10 000 pessoas tratadas
Desconhecido	Frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Por fim, considerou-se que uma adição é o acréscimo de informação ausente na secção 4 para cada um dos FI analisados. À semelhança das duas alterações anteriores, as adições foram contabilizadas de forma unitária.

2.1.3. Uso de outras fontes de informação sobre efeitos secundários

Após o tratamento da informação da secção 4 dos FI, detetou-se que um dos folhetos informativos, correspondente à gliclazida 80 mg, não continha descritores de frequência verbais ou numéricos dos efeitos secundários possíveis. Deste modo, não foi possível a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão definidos.

Assim, tornou-se necessário realizar uma nova pesquisa e extração de uma fonte informativa relativa a este fármaco, como está representado na Figura 5.

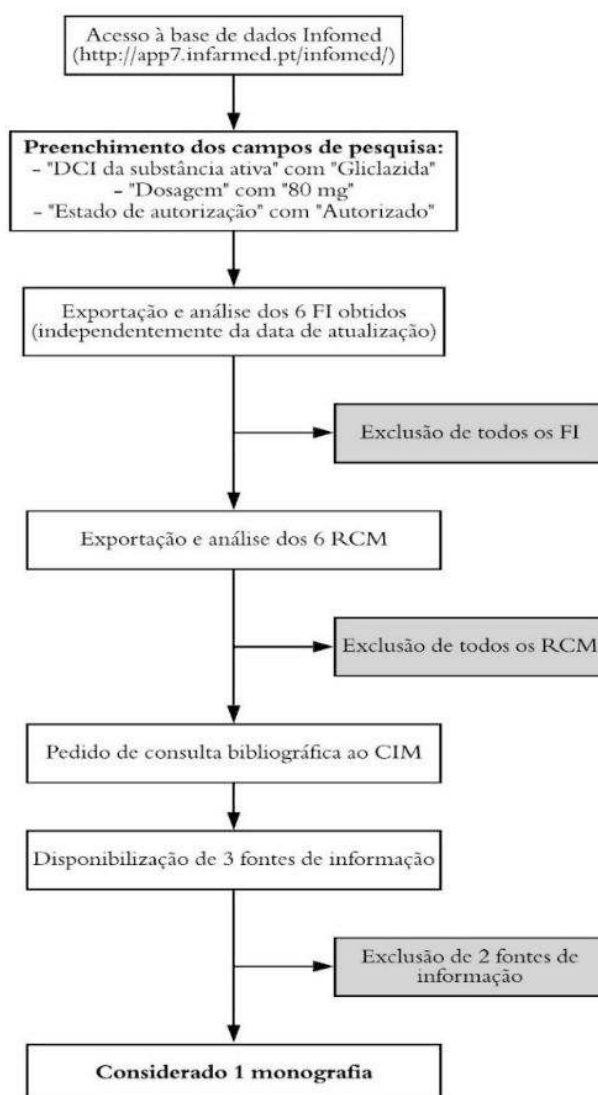


Figura 5: Procedimento de pesquisa relativa à fonte de informação da gliclazida 80 mg

As exclusões dos FI adicionais e RCM de medicamentos com gliclazida 80 mg foram devidas a não existir nestes documentos menção específica aos dados de frequência dos efeitos secundários. Duas das fontes de informação disponibilizadas pelo Centro de Informação do Medicamento (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos foram excluídas, pois não continham referência à dosagem da formulação.

Por fim, foi utilizada como fonte de informação uma monografia referente à gliclazida, intitulada de “Gliclazide (United States: Not available): Drug information” atualizado no presente ano, disponibilizado pelo CIM (UpToDate, 2019).

2.1.4. Análise dos dados

As alterações efetuadas (eliminações, harmonizações e adições) em cada folheto informativo foram contabilizadas e registadas numa base de dados em ficheiro Excel. Para garantir que a exatidão da contagem das alterações efetuadas esta foi executado duplamente.

Posteriormente, os dados foram exportados para a aplicação Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 25, procedendo-se a estatística descritiva.

2.2 Comunicação do risco aos utilizadores da aplicação VASelfCare

A proposta de estratégias efetivas de comunicação da informação relativa aos efeitos secundários baseou-se numa revisão da literatura via PubMed, de acesso livre. Utilizaram-se em língua inglesa, palavras-chaves e termos estruturados relacionados com os conceitos de estratégias de comunicação de risco, efeitos secundários e folhetos informativos.

Posteriormente, foram aplicados filtros de pesquisa, como: a preferência por artigos de tipologia “revisão sistemática” e as palavras-chave constarem no resumo dos mesmos.

Em adição à pesquisa eletrónica verificou-se a bibliografia dos artigos obtidos, selecionando fontes de interesse.

Numa segunda fase, após leitura e análise dos artigos obtidos, realizou-se uma nova pesquisa eletrónica, com as seguintes palavras-chave: “*paling scale*”, “*risk ladder*” e “*risk communication*”. À semelhança da pesquisa bibliográfica anterior a estratégia incluiu a restrição do vocabulário de pesquisa no resumo dos artigos.

3. Resultados e discussão

Esta secção pretende expor a análise da informação nos folhetos informativos, numa perspetiva agrupada dos resultados obtidos e ainda a apresentação de uma estratégia de comunicação sobre os efeitos secundários. Seguindo-se a discussão dos achados.

3.1. Análise geral

Da análise estatística dos folhetos informativos dos 45 antidiabéticos, verificou-se que em média a secção 4, relativa aos efeitos secundários possíveis foi sujeita a 17.93 (DP = 17.68) **eliminações**, variando entre o mínimo de 2 e o máximo de 118. Exemplos de extratos de informação eliminados encontram-se descritos na Tabela 3, a negrito.

Tabela 3: Exemplos de eliminações

	Categorias	Exemplos
Eliminações	Efeitos secundários de frequência desconhecida	Reação alérgica grave; edema macular (relativo ao uso da associação de dose fixa de pioglitazona e glimepirida)
	Efeitos secundários pouco frequentes	Sinusite; insónias (associados à terapêutica com Glitazonas)
	Efeitos secundários de frequência rara ou muito rara	Urticária; Hepatite (descrito numa grande parte dos antidiabéticos)
	Efeitos secundários relativos a associações de fármacos que não se apresentem em dose fixa	Hipoglicemia resultante da associação a fármacos secretagogos ou outros
	Efeitos secundários relativos a testes laboratoriais cuja interpretação dependa de um profissional de saúde	Aumento do hematócrito; Aumento dos níveis sanguíneos de creatinina; Diminuição dos níveis de vitamina B12 no sangue
	Informações que não incluam efeitos secundários	O seu médico pode decidir interromper temporariamente ou permanentemente o seu tratamento

Em relação ao **número de harmonizações**, realizaram-se em média 4.96 (DP = 2.98) harmonizações por folheto informativo, variando entre o mínimo de 1 e o máximo de 13. Na Tabela 4 demonstram-se alguns exemplos de harmonizações efetuadas aos efeitos secundários. De notar que as harmonizações estão representadas a negrito.

Tabela 4: Exemplos de extratos de informação harmonizados

	Categorias	Exemplos
Harmonizações	Uniformização de termos técnicos em termos comuns	Cefaleia → Dor de cabeça Obstipação → Prisão de ventre Flatulência → Gases intestinais Cistite → Inflamação da bexiga Infeção genital (Candidíase) ou Infeção por leveduras → Infeção fúngica do pénis ou da vagina Prurido → Comichão
	Uniformização de descritores de frequência	Muito frequentes (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas tratadas) Frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas tratadas)
	Uniformização de fatores de risco, sinais e sintomas	Erupção cutânea → pode incluir comichão e saliências na pele, secreções ou bolhas Sentir sede → Sentir sede mais que o habitual Cheiro adocicado no hálito e paladar doce ou metálico na boca → Hálito frutado e sabor doce ou metálico na boca

No que diz respeito ao **número de adições**, em média efetuaram-se 2.09 (DP=1.43) adições por folheto informativo, variando entre o mínimo de 0 e o máximo de 6. Na Tabela 5 são apresentados, entre aspas, exemplos de adições de informação aos efeitos secundários.

Tabela 5: Exemplos de adições

	Categorias	Exemplos
Adições	Acréscimo de fatores de risco	<p>"Antecedentes de pancreatite, cálculos biliares, alcoolismo ou valores de triglicéridos muito elevados são estados clínicos que podem aumentar o risco de pancreatite aguda."</p> <p>"A desidratação ocorre com maior frequência em pessoas com idade igual ou superior a 75 anos, em tratamento com diuréticos ou com patologias renais"</p> <p>"Risco de acidose láctica aumenta em casos de má função renal, diabetes mal controlada, jejum prolongado ou consumo de álcool, desidratação, problemas de fígado e doenças graves e agudas do coração."</p> <p>"Risco de hipoglicemia é aumentado se o medicamento não for tomado com as refeições, for tomado com álcool ou em associação com determinados medicamentos"</p>
	Adição de sinais e sintomas	<p>"Vômitos, dor abdominal, câibras musculares, sensação de mal-estar geral (com grande cansaço), dificuldade em respirar e diminuição da temperatura do corpo e dos batimentos cardíacos" - sintomas associados à acidose láctica</p> <p>"Irritação, comichão, corrimento anormal ou odor" - sinais da infecção fúngica vaginal</p>

Através Figura 6 pode-se verificar as três distribuições. Contudo, a distribuição do número de eliminações necessita especial atenção pois é positivamente assimétrica e ainda, possui dois *outlier* (valores atípicos) correspondentes ao folheto informativo número 20 (gliclazida 80mg) e ao número 45 (vildagliptina).

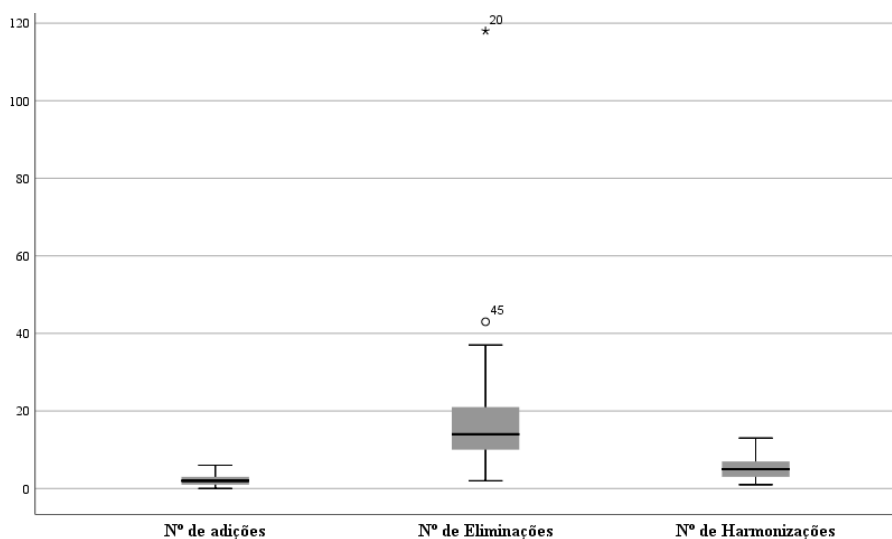


Figura 6: Distribuição do número de adições, eliminações e de harmonizações.

A Figura 7 representa o número médio de alterações (eliminações, harmonizações e adições) por classificação ATC. Verificou-se que as glitazonas, correspondente ao código ATC A10BG, foram as que sofreram em média um maior número de alterações (total médio de 28 alterações) e também o maior número de eliminações (total médio de 24 eliminações). Em contraste, observou-se que as biguanidas (ATC A10BA) foi o grupo que apresentou um menor número de alterações (total médio de 6 alterações). É importante realçar que o gráfico patente nesta figura não contém os dois *outliers* identificados.

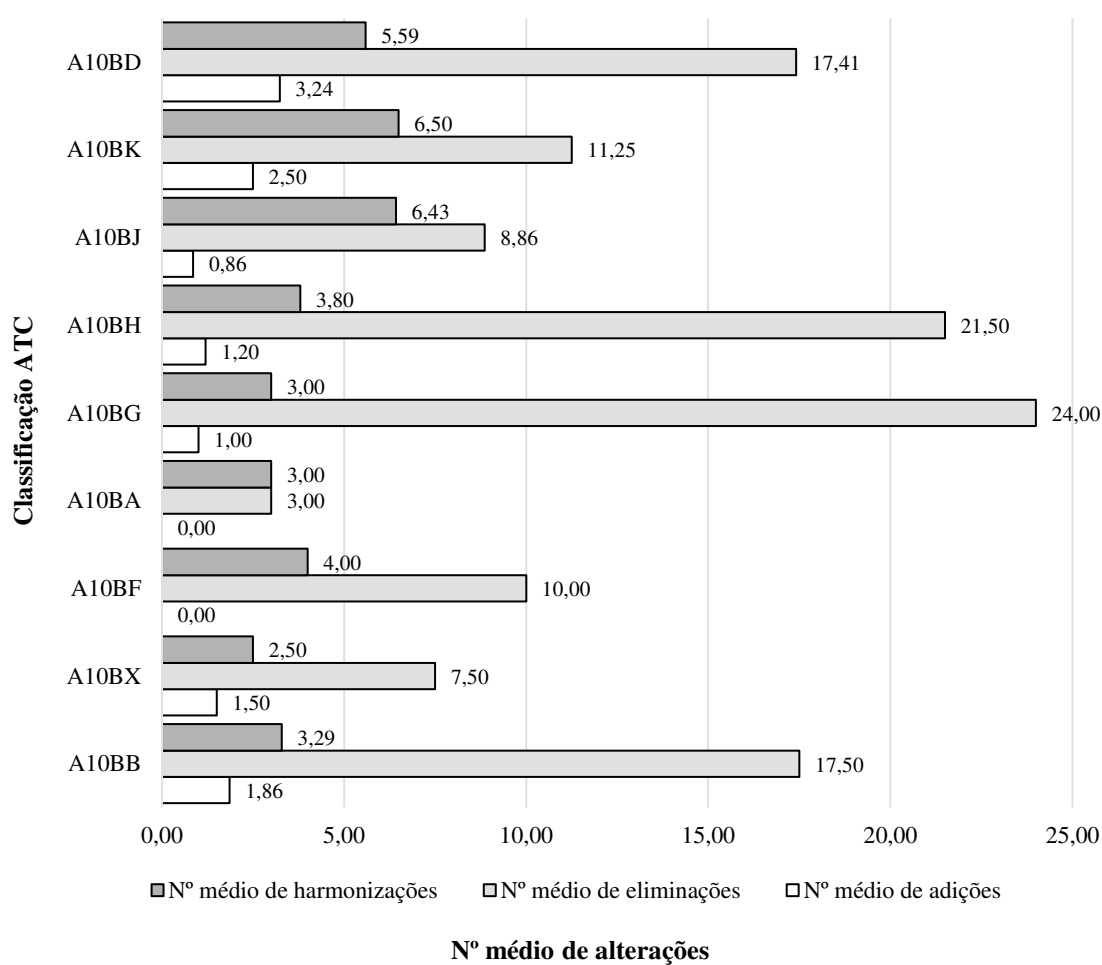


Figura 7: Número médio de alterações por classificação ATC

Para auxiliar a interpretação da figura anterior, na Tabela 6 encontra-se a legenda da classificação ATC.

Tabela 6: Legenda da classificação ATC

Classificação ATC	Grupo farmacoterapêutico
A10BD	Combinações terapêuticas de antidiabéticos orais
A10BK	Inibidores SGLT2
A10BJ	Análogos GLP-1
A10BH	Inibidores DPP-4
A10BG	Glitazonas
A10BA	Biguanidas
A10BF	Inibidores α -glucosidases
A10BX	Outros antidiabéticos, exceto insulinas
A10BB	Sulfunilureias

Na Tabela 7 encontra-se a frequência de eliminações, harmonizações e adições por cada folheto informativo incluído.

Tabela 7: Frequência dos dados por folheto informativo

Substância ativa do FI	ATC	Nº de adições	Nº de eliminações	Nº de harmonizações
Glibenclamida	A10BB01	1	25	4
Gliclazida (30 mg)	A10BB09	2	11	1
Gliclazida (60 mg)	A10BB09	2	18	1
Gliclazida (80 mg)	A10BB09	2	118	12
Gliclazida (90 mg)	A10BB09	2	18	1
Glimepirida (1-4 mg)	A10BB12	2	18	2
Glimepirida (6 mg)	A10BB12	2	15	2
Nateglinida	A10BX03	1	7	2
Repaglinida	A10BX02	2	8	3
Acarbose	A10B01	0	10	4
Metformina (Generis)	A10BA02	0	3	3
Pioglitazona	A10BG03	1	24	3
Alogliptina	A10BH04	1	2	3
Linagliptina	A10BH05	1	20	1
Saxagliptina	A10BH03	2	37	4
Sitagliptina	A10BH01	1	27	6
Vildagliptina	A10BH02	1	43	5

Substância ativa do FI	ATC	Nº de adições	Nº de eliminações	Nº de harmonizações
Exenatido	A10BJ01	0	15	6
Exenatido (Byetta)	A10BJ01	0	12	6
Liraglutido	A10BJ02	1	10	7
Lixisenatido	A10BJ03	2	4	6
Albiglutido	A10BJ04	1	5	8
Dulaglutido	A10BX	2	9	5
Semaglutido	A10BJ	0	7	7
Canagliflozina	A10BX	3	13	5
Ertugliflozina	A10BK	3	8	9
DapaglifLozina	A10BK01	2	14	7
EmpaglifLozina	A10BK03	2	10	5
Empaglifozina + Linagliptina	A10BD19	4	10	6
Empaglifozina + Metformina	A10BD	4	13	8
Ertuglifozina + Metformina	A10BD	5	14	10
Ertuglifozina + Sitagliptina	A10BD	4	21	13
Glibenclamida + Metformina (500 mg)	A10BD02	4	13	2
Glibenclamida + Metformina (1000 mg)	A10BD02	4	13	2
Glimepirida + Pioglitazona	A10BD06	0	30	2
Alogliptina + Metformina	A10BD13	3	10	3
Canagliflozina + Metformina	A10BD	6	21	4
Metformina + DapaglifLozina	A10BD15	3	17	7
Metformina + Linagliptina	A10BD11	3	22	1
Metformina + Pioglitazona	A10BD05	2	14	3
Metformina + Saxagliptina	A10BD10	3	17	5
Metformina + Sitagliptina	A10BD07	3	27	9
Metformina + Vildagliptina	A10BD08	4	32	7
Pioglitazona + Alogliptina	A10BD09	1	4	4
Saxagliptina + Dapaglifozina	A10BD21	2	18	9
	Total	94	807	223

Relativamente à frequência do número de eliminações, ilustrado na Figura 8, é possível observar que em todos os FI foram eliminados extratos de informação. Em 26 FI, correspondente 57.7% da amostra, foram realizadas menos que 17 eliminações, valor inferior à média obtida para esta variável ($\bar{x} = 17.93$).

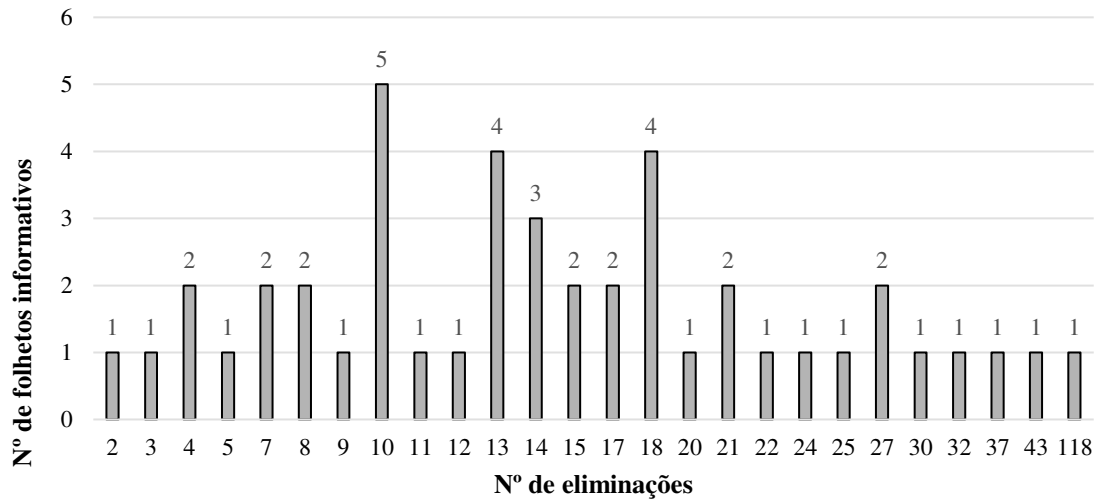


Figura 8: Frequência do número de eliminações realizadas nos folhetos informativos

Como é patente na

Figura 9, verificou-se ainda que todos os FI foram harmonizados, isto é, todos necessitavam de uma uniformização da linguagem utilizada no que respeita a termos técnicos e a descritores de frequência. De notar que o FI que sofreu o maior número de harmonizações diz respeito à combinação terapêutica de ertuglifozina e sitagliptina. Salienta-se ainda que o FI correspondente à gliclazida 80 mg foi sujeito a 12 harmonizações, constituindo-se um dos que sofreu mais alterações.

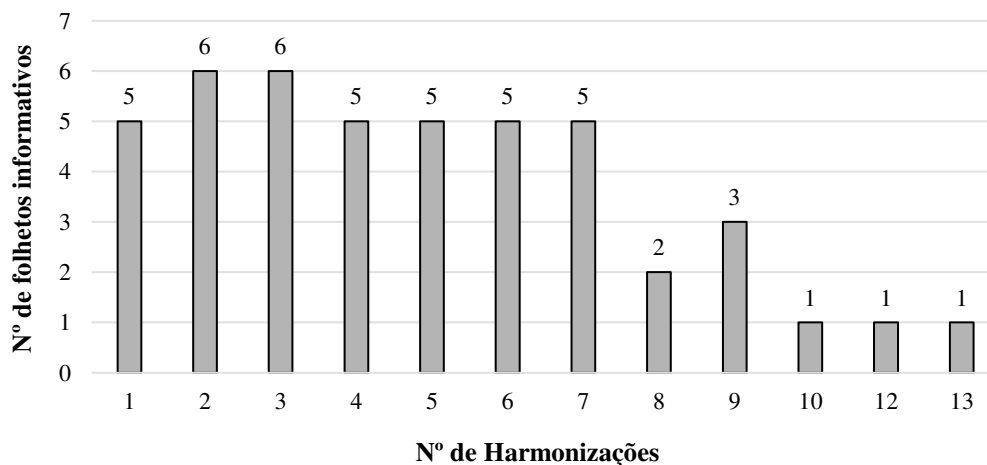


Figura 9: Frequência do número de harmonizações efetuadas nos folhetos informativos

Tal como consta na Figura 10, verificou-se que 6 (13.3%) dos 45 folhetos informativos analisados não sofreram adições, significando assim que não foi acrescentada nenhuma informação relativa a sinais e sintomas, considerando-se FI completos.

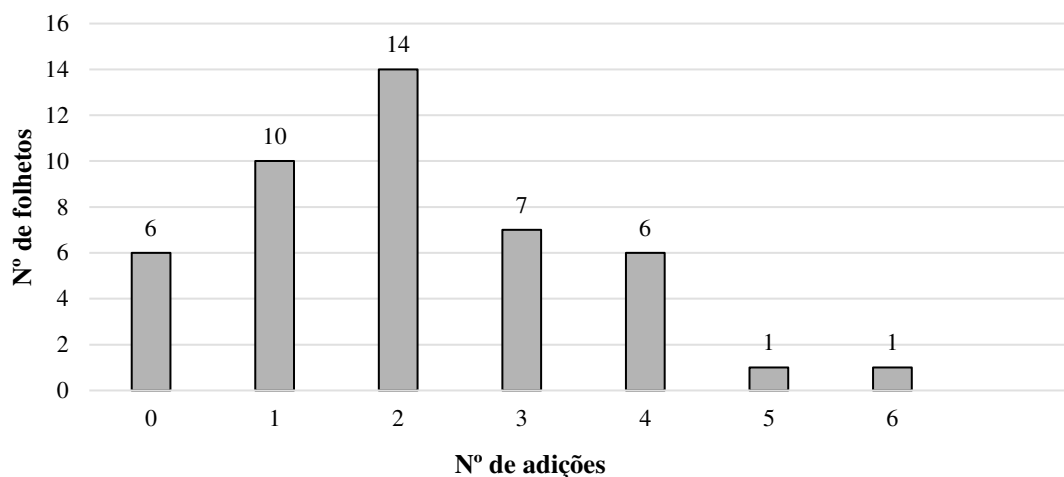


Figura 10: Frequência do número de adições efetuadas nos folhetos informativos

3.2. Estratégias de comunicação do risco

As estratégias de comunicação de risco foram propostas tendo por base **seis artigos** analisados.

Informado pela literatura, Paling (2003) sugeriu estratégias de comunicação de risco que potencialmente aumentam a compreensão e que podem ser utilizadas na prática clínica.

No que respeita ao uso de termos descritivos, é recomendado que os mesmos não sejam utilizados isoladamente (por exemplo apenas “muito raro”), mas em simultâneo com descritores numéricos em formato de frequência natural, evitando percentagens ou probabilidades. É sugerida a utilização de representações gráficas apropriadas, nomeadamente quando se trata de uma população com baixa literacia e numeracia. De notar que a numeracia é definida pela capacidade de raciocinar e aplicar conceitos probabilísticos e numéricos simples (Keller & Siegrist, 2009). A vantagem das representações gráficas é a possibilidade de apresentar o risco contextualizado com outros

de diferentes magnitudes. Quando se trata de comparar diferentes intervenções clínicas, as representações gráficas permite ilustrar resultados positivos e negativos.

Outras estratégias sugeridas pelo autor para facilitar a compreensão do risco, são reportar o benefício de determinada intervenção em relação ao risco da mesma (Paling, 2003).

Ahmed e os seus colaboradores (2012) sumariaram a evidência existente relativa às diferentes estratégias de comunicação. Foram incluídas revisões sistemáticas, artigos de investigação e comentários de autor, publicados entre 2008 e 2011. Verificou-se que a literatura sugere a utilização de frequências naturais, em detrimento do uso de percentagens ou probabilidade para facilitar a compreensão e interpretação do risco. A redução do risco de determinada intervenção pode ser apresentado através da utilização do risco absoluto, do risco relativo e do número de pessoas que precisam de ser tratadas. Sugere-se que o uso do risco absoluto, comparativamente com a utilização do risco relativo, é o método mais compreensível para a apresentação da redução do risco aos doentes. No entanto, a utilização do risco relativo aumenta a perceção da redução do risco dos doentes e, assim é o método mais persuasivo para a tomada de decisão no início de uma intervenção ou tratamento. Para uma melhor compreensão destes conceitos são apresentados os seguintes exemplos:

- Risco relativo: através de uma mamografia, a deteção precoce de um cancro de mama reduz o risco de morrer desta patologia em 15%.
- Risco absoluto: através de uma mamografia, a deteção precoce de um cancro de mama reduz o risco de morrer desta patologia em 0.05%.
- Número de pessoas que precisam de ser tratadas: 2000 mulheres precisam de realizar mamografias regulares durante 10 ou mais anos para prolongar a vida.

Este trabalho sugere que a personalização da comunicação do risco de acordo com as características do doente correlaciona-se com uma maior adesão às intervenções clínicas e um aumento da compreensão e perceção do risco (Ahmed, Naik, Willoughby, & Edwards, 2012).

Os autores apontam como áreas que requerem investigação adicional a quantidade de informação que deve ser apresentada ao doente, a ordem em que a mesma é apresentada e o uso de tabelas síntese de informação, relatando que a evidência é inconclusiva. A

resposta a estas questões pode contribuir um guia de boas práticas de comunicação de risco aplicável à prática clínica (Ahmed et al., 2012).

Zipkin et al. (2014) realizaram uma revisão sistemática para caracterizar a eficácia comparativa de vários métodos de comunicação de risco no grau de compreensão, satisfação e adesão às intervenções terapêuticas. Foram incluídos 84 artigos, correspondentes a ensaios clínicos randomizados e estudos prospetivos, que avaliaram dois métodos de comunicação em grupos de doentes ou em voluntários saudáveis. De notar que os artigos analisados, avaliaram métodos de comunicação distintos.

Esta revisão sistemática indica que a utilização de representações gráficas (como gráficos de barras) ou ícones visuais (por exemplo os pictogramas) se correlaciona positivamente com o aumento da satisfação e compreensão dos indivíduos. Da mesma forma, o uso de termos de risco absoluto comparativamente com os de risco relativo maximiza a compreensão. Contudo, observou-se que a utilização do risco relativo influencia positivamente a tomada de decisão para o início de uma da terapêutica. Concluiu-se ainda que exposição prévia do benefício de uma intervenção terapêutica em relação ao seu risco aumenta a aceitação da mesma.

Por fim, devem ser utilizados o termo verbal e o descritor numérico em combinação, de modo a aumentar o nível de compreensão e de satisfação. Este trabalho não encontrou diferenças significativas entre o uso de percentagens e o uso de frequências naturais, como descritores numéricos, na adesão às intervenções terapêuticas (Zipkin et al., 2014).

Mais recentemente, uma revisão narrativa define uma lista de estratégias de comunicação muito semelhantes às anteriormente descritas por Zipkin e os seus colaboradores (2014), reforçando a utilização de representações gráficas ou de ícones visuais (Freeman, 2019). No entanto, esta autora reflete sobre a inexistência de uma forma universalmente correta para a comunicação de risco, uma vez que existem variações inter-individuais dos fatores associados à compreensão e perceção do risco. Fatores como o nível de literacia e numeracia, crenças pessoais e emoções podem afetar a perceção e compreensão do risco associados à terapêutica e conseqüentemente, influenciam a tomada de decisão sobre a mesma (Freeman, 2019).

Tendo por base os estudos descritos nesta secção, foram sintetizadas na Tabela 8 as estratégias de comunicação de risco que se afiguram promissoras para potenciar a compreensão.

Tabela 8: Síntese das estratégias de comunicação de risco

Estratégias de comunicação de risco
<ol style="list-style-type: none">1. Utilizar descritores qualitativos e quantitativos2. Comparar riscos da toma da terapêutica com os riscos associados ao quotidiano3. Reformular expressão de risco para pessoas livres de efeitos secundários4. Expressar benefício da terapêutica em adição à informação sobre o risco5. Utilização de representações gráficas ou ícones visuais

No que concerne às representações visuais, as revisões apresentadas anteriormente não incidem sobre o uso da escada de risco ou da escala prospetiva de Paling. Assim, para se definir qual a melhor representação visual a utilizar no protótipo VASelfCare, tornou-se inerente a realização de uma pesquisa comparativa entre estas e outras possibilidades de representação visual do risco.

Um dos principais fatores limitantes da perceção e compreensão do risco é o nível de numeracia da população, que pode ser classificado como elevado ou diminuto. Com o objetivo de avaliar a influência deste fator na interpretação de diferentes formatos visuais de comunicação de risco Keller e Siegrist (2009) realizaram um estudo experimental, que incluía uma amostra randomizada de 266 mulheres com idade média de 47.7 anos. A amostra completou um questionário cujo conteúdo avaliava a perceção do risco de desenvolvimento de cancro no cólon e do risco de um recém-nascido ter Síndrome de Down, através de três formatos visuais (escala de Paling, pictograma e escala numérica). Concluiu-se que o nível de perceção do risco depende diretamente do nível de numeracia da amostra. Para as mulheres com nível de numeracia diminuto, a interpretação do risco é dificultada e verificou-se que não houve diferença significativa entre os diferentes formatos visuais testados, em ambas as situações expostas. No entanto, as mulheres com

nível de numeracia elevado, a perceção do risco correlacionou-se positivamente com o uso da escala de Paling (Keller & Siegrist, 2009).

Num outro estudo experimental avaliou-se o efeito da utilização de uma escada de risco na perceção do risco, envolvendo uma amostra randomizada de 257 participantes, com idade média de 51 anos. O nível de numeracia (elevado ou diminuto), o nível do risco apresentado (elevado, médio ou baixo) e o formato da escada de risco foram as variáveis testadas neste estudo. Foram apresentados à amostra dois formatos de escada, o primeiro incluía a comparação entre o risco de morte provocada por cancro desenvolvido pela exposição contínua ao rádon e a equivalência ao número de cigarros consumidos por dia. O segundo formato não fornecia a comparação com o número de cigarros consumidos por dia.

Concluiu-se que houve uma correlação significativa ($p < 0.045$) entre as três variáveis (numeracia, formato da escada de risco e o nível de risco), significando assim que os indivíduos com baixo nível de numeracia tiveram mais dificuldade em diferenciar os níveis de risco, que os indivíduos com elevada numeracia, quando apresentada a escada de risco sem comparações com o número de cigarros consumidos. Verificou-se também que tanto os participantes com nível de numeracia elevado como diminuto, de um modo geral, distinguiram os diferentes níveis de risco apresentado, quando se utilizou a escada de risco comparativa com o número de cigarros consumidos. Tal não se observou na população com baixo nível de numeracia, quando se apresentou a escada de risco sem a informação relativa ao número de cigarros consumidos, pois esta não conseguiu diferenciar o risco elevado do risco médio de uma morte provada por cancro devida à exposição ao rádon. Assim, os resultados demonstraram que o uso de uma escada de risco comparativa pode ser uma ferramenta útil para aumentar a perceção de risco, nomeadamente na população com baixo nível de numeracia (Keller, Siegrist, & Visschers, 2009)

Como corolário da revisão realizada, foram desenvolvidas duas representações visuais para a comunicação do risco com potencial usabilidade no protótipo VASelfCare. A Figura 11 corresponde à escala prospetiva de Paling do Instituto de Comunicação de Risco. Utilizou-se como exemplo o risco de cetoacidose diabética, um dos efeitos secundários associados à terapêutica com os inibidores SGLT2.

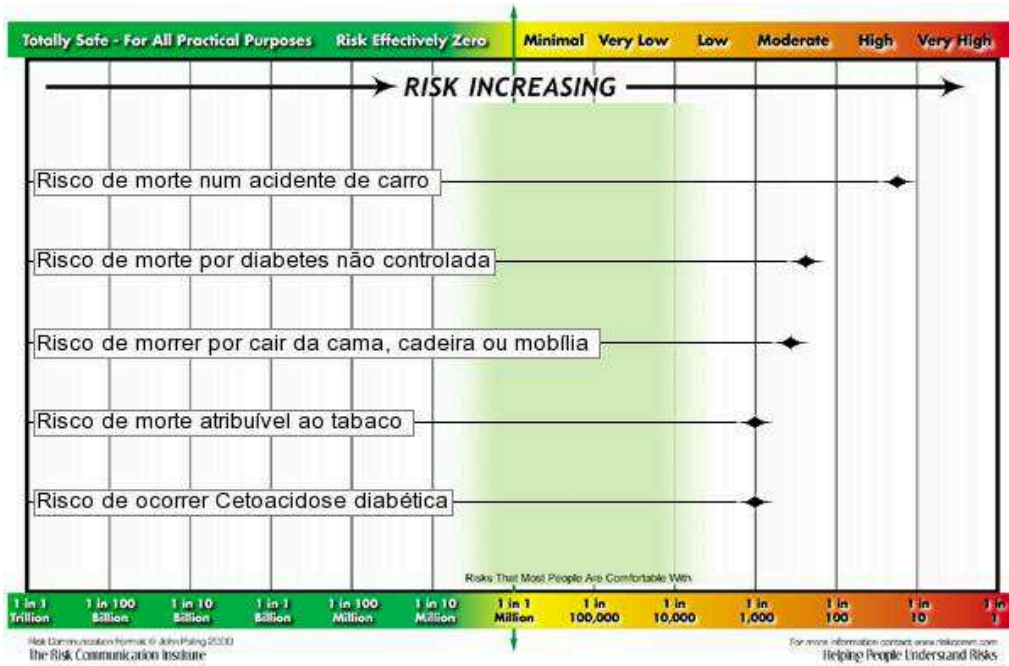


Figura 11: Escala prospectiva de Paling para a cetoacidose diabética (inibidores SGLT2).

Já a Figura 12, diz respeito a uma adaptação da escala prospectiva de Paling, onde se apresenta o risco comparativo dos diferentes efeitos secundários associados à terapêutica com antidiabéticos e riscos do quotidiano.

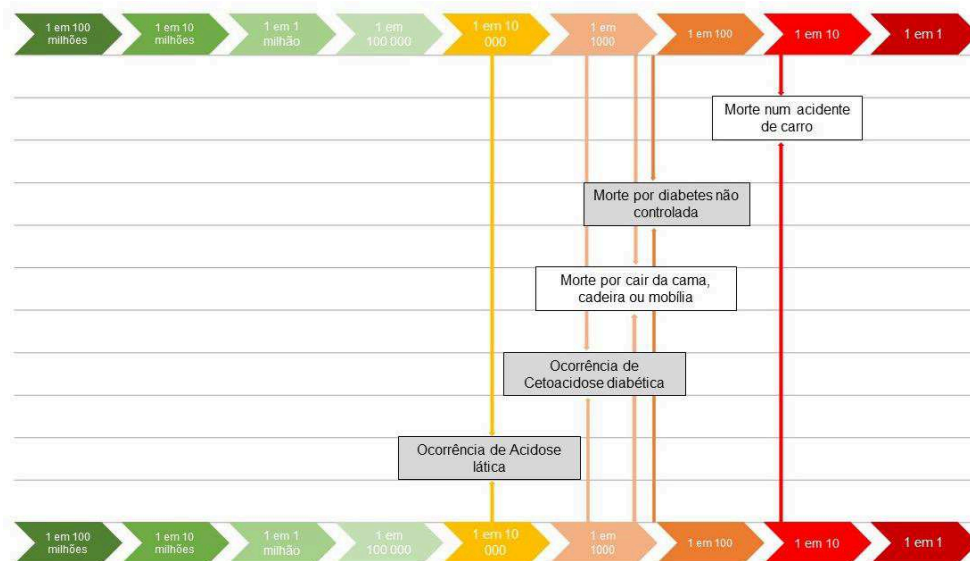


Figura 12: Adaptação da escala prospectiva de Paling

3.3. Discussão

3.3.1. Interpretação dos principais resultados

Realizou-se o tratamento da informação relativa aos efeitos secundários de 45 folhetos informativos, correspondentes aos antidiabéticos autorizados em Portugal.

Verificou-se que as alterações efetuadas com maior frequência foram as eliminações ($\bar{x} = 17.93$), afetando todos os folhetos informativos. Tal resultado era esperado, uma vez que o objetivo do tratamento da informação era sistematizar a informação sobre efeitos secundários e minimizar a sua extensão, para que os mesmos fossem incorporados no protótipo da aplicação. Considerando que o folheto informativo é uma fonte de informação à disposição do consumidor, pretende-se que o protótipo VASelfCare aconselhe de forma personalizada os utilizadores, focando a informação que pode ser mais relevante. Foi neste sentido, os efeitos secundários relativos a associações que não são de dose fixa foram eliminados.

O número de eliminações obtido está influenciado pela existência de dois *outlier*. Um dos *outlier* é a informação relativa a efeitos secundários da gliclazida 80 mg, que sofreu 118 eliminações. Tal pode dever-se à natureza da fonte, que não se tratava de um FI, mas sim uma monografia com informação de inúmeros casos isolados de efeitos secundários associados à toma de gliclazida 80 mg. Verificou-se também que esta informação foi uma das que sofreu maior número de harmonizações ($n = 12$), o que pode ser explicado por se tratar de informação técnica. Assim, houve uma maior necessidade da explicitação dos termos técnicos por termos comuns, que potencialmente são mais compreensíveis para a população.

Quanto à análise dos resultados obtidos segundo a classificação ATC, a classe das glitazonas sofreu, em média, o maior número de alterações ($\bar{x} = 28$) e o maior número de eliminações ($\bar{x} = 24$), apesar de conter apenas um folheto informativo, correspondente à pioglitazona. De notar que este FI tinha a particularidade de conter inúmeros efeitos secundários que diziam respeito à toma combinada deste fármaco com outros diabéticos orais ou insulina, justificando-se assim o elevado número de eliminações efetuadas.

As classes dosinibidores α -glucosidases e das biguanidas, que incluíam igualmente apenas um folheto informativo, não sofreram nenhuma adição de informação.

Os análogos GLP-1 constituíram a com menor número médio de adições ($\bar{x} = 0.86$). Este resultado advém do facto de pertencerem a este grupo sete folhetos informativos, dos quais três não sofreram nenhum acréscimo de informação, considerando-se completos.

No que concerne à frequência do número de adições efetuadas, concluiu-se que menos de um quarto dos folhetos informativos estavam completos (6 FI, correspondente a 13.3%). Este dado é de extrema relevância pois, na generalidade, as pessoas com diabetes que consultassem estes folhetos informativos não teriam acesso a informação relativa a fatores de risco e sinais e sintomas. Consequentemente, não tinham conhecimento de possíveis comportamentos e condições de risco que influenciassem o desenvolvimento de certos efeitos secundários e ainda, não saberiam identificá-los. Correlacionando os dados obtidos da classificação ATC e da frequência de adições, concluiu-se ainda que mais de metade dos FI completos centravam-se nos grupos farmacoterapêuticos descritos no parágrafo anterior.

Por fim, no que respeita à definição das estratégias de comunicação do risco, após a breve pesquisa bibliográfica, concluiu-se que na generalidade a literatura ao longo dos anos, recomenda os mesmos métodos de comunicação dando especial ênfase ao uso de representações gráficas.

3.3.2. Discussão dos resultados à luz da literatura

Foram publicados vários trabalhos no âmbito das limitações dos FI, nomeadamente no que respeita à legibilidade e extensão dos mesmos.

Dijk e os seus colaboradores (2014) realizaram um estudo nos folhetos informativos e nos resumos das características do medicamento de medicamentos de uso humano, cujo principal objetivo era informar a Comissão Europeia e três vertentes: análise pormenorizada pontos positivos e negativos da utilização dos FI e RCM como fontes de informação dirigidos à população e profissionais de saúde, respetivamente; identificação das causas dos pontos negativos e o seu potencial impacto na saúde dos doentes e por fim,

emissão de recomendações com o intuito de melhorar estas fontes informativas, contribuindo assim para o uso seguro e racional do medicamento. A metodologia utilizada consistiu simultaneamente numa revisão sistemática da literatura (onde foram incluídos 61 estudos), numa auscultação Europeia de vários grupos interessados (como organizações de pacientes e consumidores, de profissionais de saúde, da indústria farmacêutica, de agentes regulamentares e de especialistas em comunicação) e num fórum de discussão *online* que envolveu diferentes organizações. No que concerne ao segundo método mencionado, as estruturas organizacionais sofreram um processo de inquérito em dois momentos, onde responderam a questões específicas de seis FI e RCM. Concluiu-se que a linguagem utilizada nos FI é demasiado complexa e técnica, especialmente nas secções das interações medicamentosas, contraindicações, posologia e efeitos secundários. Os folhetos informativos traduzidos em diversos idiomas são mais vulneráveis à linguagem complexa pois no momento da tradução há uma maior tendência para a utilização de termos técnicos. Verificou-se também que o uso dos descritores verbais recomendados pela EMA (“muito frequente” até “muito raro”) induzem a população a sobrestimar o risco de ocorrência dos efeitos secundários. Outra problemática identificada foi a extensão da lista dos efeitos secundários, pois os utilizadores reportam que ao consultarem esta secção ficam confusos e preocupados com o seu tratamento. Observou-se ainda que o tamanho de letra e espaçamento entre linhas diminuto e, a extensão dos FI são os problemas mais reportados relacionados com o formato do mesmo. Assim, todos estes aspetos afetam a legibilidade, compreensão e consulta desta fonte informativa e podem levar à não adesão terapêutica, principalmente em populações mais velhas e com baixa literacia. Com o objetivo de melhorar os FI e solucionar os pontos negativos identificados foram propostas diversas recomendações, entre as quais:

- **Diminuição a extensão dos FI** – através da exclusão de informações que não são relevantes para o utilizador (como informações relativas a todas as dosagens e embalagens comercializadas) e da alteração do formato do FI para um livreto.
- **Aumento do tamanho de letra e espaçamento entre linhas** – altura mínima de letra de 1.50 mm (diretrizes alemãs introduzidas em 2013) e o espaçamento deve ser pelo menos 25 a 30% do tamanho de letra (segundo “Clear Print Guidelines).
- **Diminuição da extensão da lista de efeitos secundários** – não há consenso relativo a quais os efeitos secundários a ser incluídos nos FI. No entanto, todos

aqueles que necessitem de intervenção imediata têm de ser incluídos obrigatoriamente. Prevê-se que esta problemática poderá ser solucionada através de uma regulamentação mais flexível e de testes de legibilidade mais extensos aos utilizadores. É recomendado ainda a inclusão dos benefícios da terapêutica de modo a melhorar a perceção do risco-benefício da mesma.

- **Utilização de modelos eletrónicos de FI** – formato potencialmente mais atrativo para utilizadores com hábitos digitais ou com necessidades especiais e, possibilidade de simplificação dos folhetos em papel, pois estes poderiam apenas conter as informações relevantes e mencionar a fonte informática para informações adicionais. Outra das vantagens é a possibilidade do utilizador poder seleccionar o idioma do folheto informativo (Dijk et al., 2014).

Mais recentemente, com o objetivo analisar a literatura disponível relativa à legibilidade dos FI dos medicamentos de uso humano, Pires, Vigário, & Cavaco (2015) realizaram uma revisão sistemática onde foram incluídos 22 estudos (2 estudos exploratórios envolvendo profissionais de saúde, 10 estudos exploratórios com doentes ou potenciais doentes, 3 relativos aos efeitos secundários e 8 estudos descritivos). Tal como se concluiu no estudo anterior, os folhetos informativos apresentam diversos problemas de legibilidade, nomeadamente a utilização de tamanhos de letra diminutos, a complexidade da informação descrita e o número reduzido de representações visuais. No entanto, foram identificados algumas limitações na metodologia nos estudos revistos, entre os quais: amostras reduzidas, ausência de avaliação prévia do nível de literacia dos participantes envolvidos e o predomínio de estudos baseados em temáticas que diferem sobre o uso do medicamento (Pires, Vigário, et al., 2015).

Ainda neste âmbito, os investigadores mencionados no estudo anterior, realizaram um outro onde avaliaram 2042 FI relativos a medicamentos não genéricos portugueses, com o intuito de identificar os principais problemas relativos à presença do índice, à frequência de folhetos mistos e à extensão dos mesmos (avaliado em número de páginas e palavras dos mesmos). De notar que FI mistos definem-se como folhetos que são relativos a mais que uma dose e/ou forma farmacêutica, estes são autorizados excepcionalmente pela autoridade competente e, são potencialmente mais suscetíveis de conter informações posológicas mais complexas. Quanto à extensão dos FI, é recomendado que os mesmos não contenham mais de 1500 palavras. Verificou-se apenas 181 (8.9%) FI não

continham a lista inicial e que os mesmos não diziam respeito a um processo centralizado. Observou-se que 351 (17.2%) eram FI mistos e o número médio de páginas foi de 6.9 (mínimo de 2 e máximo de 6), estimando-se que cada FI continha em média 2800 palavras, mais que o recomendado. Posteriormente foi executada uma comparação com os FI disponíveis na base australiana da *Therapeutic Goods Administration* e concluiu-se, que os FI portugueses são mais extensos que os australianos. É sugerido que a leitura e compreensão dos FI portugueses, em alguns casos, pode estar comprometida dado que alguns não continham a lista inicial (que facilita a navegação no folheto), eram demasiado extensos e muitos eram mistos. O ponto fulcral sugerido que afeta diretamente a legibilidade do FI é a clareza e simplicidade da informação escrita que nele contém. Os autores propõem ainda que se deveria realizar uma investigação complementar sobre o impacto da extensão e dos FI mistos nos resultados de saúde (Pires, Cavaco, & Vigário, 2015).

Segundo a revisão narrativa de Sadowski (2011) a legibilidade e formato dos folhetos informativos são fatores particularmente críticos na população mais velha. Neste sentido, o objetivo desta revisão foi sumarizar as condicionantes que influenciam estes dois fatores. Concluiu-se que as necessidades informativas das pessoas mais velhas diferem das dos adultos, assim os folhetos informativos deveriam de ser adaptados e dirigidos a esta faixa etária. Para tal, os testes de legibilidade e usabilidade deveriam de ser dirigidos a esta população. As pessoas mais velhas têm preferência para os conteúdos informativos relativos às diversas comorbilidades que possuem, aos efeitos secundários, riscos da terapêutica, período e custo do tratamento, efetividade da medicação e quais as opções terapêuticas disponíveis. No entanto, preferem que os benefícios da terapêutica sejam expostos antes dos riscos da mesma. Verificou-se que o nível de literacia desta população é particularmente baixo o que condiciona a compreensão da informação contida nos FI. No que respeita ao formato do folheto informativo, o uso de fontes e espaçamentos diminutos dificulta a leitura nesta população, pois na sua generalidade possui complicações visuais. Assim, o uso de uma fonte de tamanho 12, espaçamento de 1.5, utilização de contraste nas descrições, evitar o uso de imagens ou conteúdos em torno das frases, são algumas das estratégias que potencialmente auxiliam a leitura destes documentos (Sadowski, 2011).

Ainda nesta perspectiva, Liu e os seus colaboradores (2014) realizaram um estudo experimental, onde analisaram 48 folhetos informativos dos 12 medicamentos mais prescritos para a diabetes tipo 2 e para as doenças cardiovasculares, em Inglaterra. O objetivo do estudo foi avaliar a legibilidade, o formato e os conteúdos informativos relevantes para a população idosa. Concluiu-se que 31% dos FI analisados não continham precauções específicas para esta população e que apenas 15% incluíam os efeitos secundários que apenas ocorrem em pessoas mais velhas. Através da fórmula *Gunning Fogs Index*, verificou-se que 63% dos FI obteve uma cotação de 12 no que concerne à legibilidade, significando assim que são considerados de difícil compreensão para a população idosa. Na generalidade, o tamanho da fonte utilizada nos FI é pequena, sendo que apenas 9% dos mesmos utilizam tamanho 12 ou mais. Sugere-se ainda que os FI disponíveis não são adequados para serem usados pelas pessoas mais velhas e que os mesmos podem afetar autogestão, a adesão e a segurança da terapêutica (Liu et al., 2014).

Ao longo dos anos, foram também publicados estudos que indicam que os folhetos informativos são potenciais fontes informativas que influenciam a adesão e a gestão da terapêutica.

Assim, o ensaio clínico não farmacológico realizado em Portugal continental, que envolveu 709 doentes com DM2 seguidos nas unidades de saúde primárias, teve como objetivo a avaliação do impacto dos FI no controle e adesão da terapêutica nesta patologia. A amostra foi randomizada em 4 grupos (3 de intervenção com apresentação dos folhetos informativos e 1 grupo de controlo) cuja média de idades foi de 66.12 anos. Antes de serem apresentados aos doentes, os FI foram sujeitos a um processo de revisão e de validação do seu conteúdo por 14 peritos e, da linguagem utilizada por 1 perito. Adicionalmente o mesmo foi avaliado qualitativamente por 10 pessoas com DM2, com diferentes níveis de educação. Foram recolhidos dados como a HbA1C, glicemia ocasional, pressão arterial, peso, altura, perímetro abdominal, hábitos tabágicos, atividade física praticada, adesão à terapêutica, idade, sexo, tempo de evolução da diabetes e nível de escolaridade (Silva Caetano, Santiago, & Marques, 2018).

Na primeira consulta, os grupos de intervenção leram os FI validados e durante 6 meses, a leitura deste documento foi reforçada nas consultas de seguimento mensal. Verificou-se que o impacto da consulta do FI foi influenciado pela idade, pelo nível de escolaridade,

tempo de evolução da patologia e pelo nível glicémico no início do estudo. Assim, no final do período de estudo (6 meses), observou-se que a adesão à terapêutica aumentou nos grupos de intervenção ($p = 0.034$), em doentes que tinham idade inferior a 65 anos ($p = 0.027$), com diabetes há cinco ou menos anos ($p = 0.010$), com formação até ao 4º ou até ao 9º ano de escolaridade e com nível de HbA1C $\geq 7\%$ no início do estudo ($p = 0.008$). Os investigadores sugerem então que a leitura de FI, previamente revistos, poderão ser benéficos para adesão à terapêutica a curto prazo, nomeadamente em doentes mais jovens e com menor nível de escolaridade (Silva Caetano et al., 2018).

No que concerne às estratégias de comunicação de risco, verificou-se que na generalidade, a literatura disponível é escassa, pouco recente e não diz respeito a estudos experimentais, ou seja, as estratégias sugeridas raramente são testadas num público-alvo. Observou-se também que não há unanimidade em algumas das estratégias, nomeadamente no que diz respeito ao uso concomitante de descritores verbais e numéricos, como a Comissão Europeia recomenda.

No sentido de estabelecer a compressão dos descritores de frequência verbais recomendados pela Comissão Europeia, o estudo transversal realizado por Webster, Weinman, & Rubin (2017) em Inglaterra, envolveu 1003 participantes com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos. Foi dado aos participantes um cenário hipotético do risco de ocorrência de efeitos secundários graves e moderados (utilizando os descritores de frequência) e, posteriormente questionado em 10 000 pessoas, quantas poderiam experienciar os mesmos. Concluiu-se que com a utilização dos descritores de verbais, a maioria da população sobrestima o risco associado à ocorrência de efeitos secundários. Observou-se também que o uso do termo verbal foi melhor compreendido quando se tratava de um efeito secundário grave. Não se verificou que fatores demográficos e/ou psicológicos influenciam a compreensão dos termos verbais. Assim, os autores apontam que os descritores verbais recomendados pela Comissão Europeia, não são efetivos para a compreensão do risco de ocorrência de um efeito secundário, levando o público a sobrestimar o risco e potencialmente, a não tomarem decisões informadas em relação à terapêutica (Webster et al., 2017).

Através dos estudos apresentados na secção 3.2. dos resultados, entende-se que não há também unanimidade, no que concerne à eleição da representação visual a ser utilizada

para comunicar o risco. Apenas é relatado que uso de representações visuais aumentam o grau de compreensão do risco, mas não há concretização com exemplos. Relativamente à escada de risco, não existe literatura suficiente que auxilia a elaboração de uma escada e, através dos dois artigos apresentados não há evidência suficiente que esta aumente o nível de compreensão nas populações com baixo nível de numeracia e literacia. De notar também que a maioria da bibliografia disponível não se refere à comunicação de risco da ocorrência de possíveis efeitos secundários, mas sim da possibilidade de desenvolvimento de uma patologia.

3.3.3. Limitações e pontos fortes do presente estudo

Um dos pontos fortes deste estudo prende-se com a obtenção de conteúdos informativos, relativos aos efeitos secundários, potencialmente mais compreensíveis e perceptíveis que os originais, e aptos a serem incorporados no protótipo da aplicação. Outro ponto forte é a sistematização de princípios referentes à comunicação do risco, com base numa revisão da literatura, e, como corolário, a produção de suportes visuais para comunicar risco associado aos antidiabéticos. Esta abordagem é inovadora, na medida em que se constatou uma escassez de suportes visuais destinados especificamente à comunicação do risco associados aos medicamentos.

Contudo, o estudo possui algumas limitações. Primeiramente, o tratamento dos efeitos secundários contidos nos folhetos informativos, face à morosidade da tarefa, apenas foi executado por um autor e não foi revisto de forma sistemática por outro membro da equipa de investigação. No entanto, umas das medidas de minimização desta limitação foi a discussão regular dos critérios de inclusão, exclusão e esclarecimento de dúvidas com a restante equipa de investigação.

Outra potencial limitação do estudo prende-se com as estratégias de comunicação de risco definidas, uma vez que não foram testadas pelos utilizadores da aplicação VASselfCare. Seria de extrema importância na fase de testes de usabilidade da aplicação, avaliar-se também a linguagem utilizada na comunicação do risco, no que concerne à sua compreensão e perceção. Envolver a população-alvo neste processo é fundamental para

o aperfeiçoamento das estratégias até então definidas e se necessário, no desenvolvimento de novas.

4. Conclusões

A informação relativa aos efeitos secundários disponível nos folhetos informativos dos antidiabéticos necessita de alterações significativas para que possa ser incorporada num protótipo de aplicação, com vista a alimentar os diálogos de uma assistente virtual inteligente para facilitar o autocuidado de pessoas mais velhas com diabetes tipo 2.

A magnitude das alterações realizadas aos folhetos sugere que as pessoas mais velhas, potencialmente com menor literacia, podem ter dificuldades em compreender o seu conteúdo. Esta matéria deve ser monitorizada pelas agências reguladoras do medicamento, no sentido de eventualmente tornar o formato e conteúdo dos folhetos mais compreensíveis e usáveis.

Recomenda-se como futuro trabalho de investigação avaliar a compreensão dos utilizadores da aplicação VASelfCare sobre a informação fornecida e, em particular, a informação sobre efeitos secundários. A incorporação de representações visuais na comunicação do risco de efeitos secundários deveria também de ser testada, para se eleger o melhor método de comunicação.

Este envolvimento da população-alvo permitirá não só garantir a adequação dos conteúdos aos utilizadores, mas também contribuir para gerar conhecimento sobre a forma mais eficaz de comunicar risco de efeitos secundários a medicamentos a adultos com mais de 65 anos.

5. Bibliografia

- Ahmed, H., Naik, G., Willoughby, H., & Edwards, A. G. K. (2012). Communicating risk. *BMJ*, 3996(June), 1–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3996>
- American Diabetes Association. (2016). Physical activity/exercise and diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 39(11), 2065–2079. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>
- American Diabetes Association. (2018). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetes - 2018. *Diabetes Care*, 41(January), S13–S27. <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>
- American Diabetes Association. (2019a). 12. Older adults: Standards of medical care in diabetes - 2019. *Diabetes Care*, 42(January), S139–S147. <https://doi.org/10.2337/dc19s012>
- American Diabetes Association. (2019b). Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report. *Diabetes Care*, 42(5), 731–754. <https://doi.org/10.2337/dci19-0014>
- Arnhold, M., Quade, M., & Kirch, W. (2014). Mobile Applications for Diabetics: A Systematic Review and Expert-Based Usability Evaluation Considering the Special Requirements of Diabetes Patients Age 50 Years or Older. *Journal of Medical Internet Research*, 16(4), e104. <https://doi.org/10.2196/jmir.2968>
- Balsa, J., Neves, P., Félix, I., Pereira Guerreiro, M., Alves, P., Carmo, M. B., ... Cláudio, A. P. (2019). Intelligent Virtual Assistant for Promoting Behaviour Change in Older People with T2D. In P. M. Oliveira, P. Novais, & L. P. Reis (Eds.), *Progress in Artificial Intelligence* (Vol. 1, pp. 372–383). Gewerbestrasse, Switzerland: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-30241-2_32
- Buinhas, S., Cláudio, A. P., Carmo, M. B., Balsa, J., Cavaco, A., Mendes, A., ... Guerreiro, M. P. (2019). Virtual assistant to improve self-care of older people with type 2 diabetes: First prototype. *Communications in Computer and Information*

- Science*, 1016, 236–248. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16028-9_21
- Cui, M., Wu, X., Mao, J., Wang, X., & Nie, M. (2016). T2DM self-management via smartphone applications: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 11(11), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166718>
- Dijk, L. Van, Vervloet, M., Monteiro, S. P., Bie, J., & Reynor, D. T. (2014). Study on the Package Leaflets and the Summaries of Product Characteristics of Medicinal Products for Human use. *European Commission*, 1–141. Retrieved from https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/75meeting/pil_s.pdf
- Direção Geral da Saúde. (2017). Plano Nacional Para a Diabetes. In *Programa Nacional Para a Diabetes 2017* (p. 19). Lisboa. Retrieved from <https://www.google.com/search?q=programa+da+diabetes+dgs&oq=programa+da+diabetes+dgs&aqs=chrome..69i57j0l2.8410j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
- Direcção-Geral da Saúde. (2015). *Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto*. Retrieved from <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0522011-de-27122011-atualizada-a-30072013-jpg.aspx>
- Duarte, R., Melo, M., Silva Nunes, J., Melo, P. C., Raposo, J. F., Carvalho, D., ... Abreu, S. (2018). Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2-Atualização 2018/19 com Base na Posição Conjunta ADA/EASD* SPD National Recommendations for the Treatment of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes-Update Based in the ADA/EASD. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 13(4), 154–180. Retrieved from <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2019/01/RPD-DEzembro-2018-Recomendações-págs-154-180.pdf>
- European Commission. (2001). *Directive 2009/83/EC of 6 November 2001*. *Official Journal of the European Communities* (Vol. L 269). Retrieved from https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf
- European Commission. (2009). A GUIDELINE ON SUMMARY OF PRODUCT

- CHARACTERISTICS (SmPC) September 2009. In *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Vol. 2C). Retrieved from https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf
- European Medicines Agency. (2012). *Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) - Module IX – Signal Management, EMA/827661/2011 (superseded version)* (Vol. 2011). Retrieved from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf
- Félix, I. B., Guerreiro, M. P., Cavaco, A., Cláudio, A. P., Mendes, A., Balsa, J., ... Henriques, A. (2019). Development of a Complex Intervention to Improve Adherence to Antidiabetic Medication in Older People Using an Anthropomorphic Virtual Assistant Software. *Frontiers in Pharmacology*, *10*(June), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00680>
- Freeman, A. L. J. (2019). How to communicate evidence to patients. *Drug and Therapeutics Bulletin*, *57*(8), 119–124. <https://doi.org/10.1136/dtb.2019.000008>
- Fu, H., McMahon, S. K., Gross, C. R., Adam, T. J., & Wyman, J. F. (2017). Usability and clinical efficacy of diabetes mobile applications for adults with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *131*, 70–81. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.06.016>
- García-Pérez, L. E., Álvarez, M., Dilla, T., Gil-Guillén, V., & Orozco-Beltrán, D. (2013). Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Therapy*. <https://doi.org/10.1007/s13300-013-0034-y>
- Hirsh, D., Clerehan, R., Staples, M., Osborne, R. H., & Buchbinder, R. (2009). Patient assessment of medication information leaflets and validation of the Evaluative Linguistic Framework (ELF). *Patient Education and Counseling*, *77*(2), 248–254. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2009.03.011>
- Hou, C., Carter, B., Hewitt, J., Francisa, T., & Mayor, S. (2016). Do Mobile Phone

- Applications Improve Glycemic Control (HbA1c) in the Self-management of Diabetes? A Systematic Review, Meta-analysis, and GRADE of 14 Randomized Trials. *Diabetes Care*, 39(11), 2089–2095. <https://doi.org/10.2337/dc16-0346>
- Infarmed IP. (2013). *Circular Informativa: Miméticos da incretina GLP-1 - Risco pancreático*. Lisboa. Retrieved from <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1096079/8668446.PDF/6e422236-b0ac-4e57-b617-52339f3af5f2?version=1.0>
- Infarmed IP. (2016). *Circular Informativa: Inibidores SGLT2 - Confirmação das recomendações para minimizar o risco de cetoacidose diabética*. Lisboa. Retrieved from <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1096079/8668446.PDF/6e422236-b0ac-4e57-b617-52339f3af5f2?version=1.0>
- Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. (2016). *1º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015): Estado de Saúde*. (INSA IP, Ed.). Lisboa. Retrieved from http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/4115/3/1_INSEF_relatório_estado-de-saude.pdf
- International Diabetes Federation. (2017). *IDF Diabetes Atlas. IDF Diabetes Atlas, 8th edition* (8th ed.). Brussels. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8).
- Keller, C., & Siegrist, M. (2009). Effect of risk communication formats on risk perception depending on numeracy. *Medical Decision Making*, 29(4), 483–490. <https://doi.org/10.1177/0272989X09333122>
- Keller, C., Siegrist, M., & Visschers, V. (2009). Effect of risk ladder format on risk perception in high- and low-numerate individuals. *Risk Analysis*, 29(9), 1255–1264. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2009.01261.x>
- Kirwan, J. P., Sacks, J., & Nieuwoudt, S. (2017). The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 84(7), S15–

S21. <https://doi.org/10.3949/ccjm.84.s1.03>

- Kitsiou, S., Paré, G., Jaana, M., & Gerber, B. (2017). Effectiveness of mHealth interventions for patients with diabetes: An overview of systematic reviews. *PLoS ONE*, *12*(3), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173160>
- Liu, F., Abdul-Hussain, S., Mahboob, S., Rai, V., & Kostrzewski, A. (2014). How useful are medication patient information leaflets to older adults? A content, readability and layout analysis. *International Journal of Clinical Pharmacy*, *36*(4), 827–834. <https://doi.org/10.1007/s11096-014-9973-2>
- Magyar, G., Balsa, J., Cláudio, A. P., Carmo, M. B., Neves, P., Alves, P., ... Guerreiro, M. P. (2019). Anthropomorphic virtual assistant to support self-care of type 2 diabetes in older people: A perspective on the role of artificial intelligence. In *VISIGRAPP 2019 - Proceedings of the 14th International Joint Conference on Computer Vision, Imaging and Computer Graphics Theory and Applications* (Vol. 1, pp. 323–331). Prague.
- March Cerdá, J. C., Prieto Rodríguez, M. Á., Ruiz Azarola, A., Simón Lorda, P., Barrio Cantalejo, I., & Danet, A. (2010). Mejora de la información sanitaria contenida en los prospectos de los medicamentos: Expectativas de pacientes y de profesionales sanitarios. *Atencion Primaria*, *42*(1), 22–27. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2009.04.006>
- Ministério da Saúde. (2006). Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, 1–257. Retrieved from http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_11ALT/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f
- Munshi, M. (2019). *Treatment of type 2 diabetes mellitus in the older patients*. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-type-2-diabetes-mellitus-in-the-older-patient/print>
- Nicolson, D., Knapp, P., Raynor, D. K., & Spoor, P. (2009). Written information about individual medicines for consumers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002104.pub3>

- Observatório Nacional da Diabetes. (2016). *Diabetes: Factos e Números - O Ano de 2015 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes - Sociedade Portuguesa de Diabetologia*. <https://doi.org/http://doi.org/10.1007/BF02927284>
- OECD/European Union. (2018). Diabetes prevalence. In *Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle* (Vol. 387, pp. 106–107). Brussels: OECD. https://doi.org/10.1787/health_glance_eur-2018-18-en
- Paling, J. (2003). Strategies to help patients understand risks. *BMJ*, 327(7417), 745. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7417.745>
- Pires, C., Cavaco, A., & Vigário, M. (2015). Problemas identificados nos folhetos informativos dos medicamentos não genéricos portugueses. *Acta Medica Portuguesa*, 28(1), 21–28. <https://doi.org/10.20344/amp.5526>
- Pires, C., Vigário, M., & Cavaco, A. (2015). Readability of medicinal package leaflets: A systematic review. *Revista de Saude Publica*, 49(1). <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2015049005559>
- Sadowski, C. A. (2011). Providing health information to older adults. *Reviews in Clinical Gerontology*, 21(1), 55–66. <https://doi.org/10.1017/S0959259810000316>
- Schwappach, D. L. B., Mülders, V., Simic, D., Wilm, S., & Thürmann, P. A. (2011). Is less more? Patients' preferences for drug information leaflets. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 16(July), 228–228. <https://doi.org/10.1002/pds>
- Silva Caetano, I. R. C., Santiago, L. M., & Marques, M. (2018). Impact of written information on control and adherence in type 2 diabetes. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*, 64(2), 140–147. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.02.140>
- Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., ... Ratner, R. E. (2017). Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*, 66(2), 241–255. <https://doi.org/10.2337/db16-0806>
- UpToDate. (2019). Gliclazide (United States: Not available): Drug information.

Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/gliclazide-united-states-not-available-drug-information>

- Veazie, S. M. P. H., Winchell, K. M. A., Gilbert, Jennifer M.D., M. P. H., Paynter, R. M. L. I. S., Ivlev, I. M. D., Eden, K. P. ., ... Helfand, Mark M.D., M. P. H. (2018). Mobile Applications for Self-Management of Diabetes | Effective Health Care Program. *Agencia for Healthcare Research and Quality*, (31), 42. <https://doi.org/https://doi.org/10.23970/AHRQEPCTB31>
- Webster, R. K., Weinman, J., & Rubin, G. J. (2017). People's Understanding of Verbal Risk Descriptors in Patient Information Leaflets: A Cross-Sectional National Survey of 18- to 65-Year-Olds in England. *Drug Safety*, 40(8), 743–754. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0542-1>
- Wildenbos, G. A., Peute, L., & Jaspers, M. (2018). Aging barriers influencing mobile health usability for older adults: A literature based framework (MOLD-US). *International Journal of Medical Informatics*, 114(December 2017), 66–75. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2018.03.012>
- World Health Organization. (2016). *GLOBAL REPORT ON DIABETES*. Geneva, Switzerland. Retrieved from <http://www.who.int>
- World Health Organization. (2019). Classification of diabetes mellitus (pp. 1–40). Geneva.
- Wu, X., Guo, X., & Zhang, Z. (2019). The efficacy of mobile phone apps for lifestyle modification in diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Internet Research*, 21(1). <https://doi.org/10.2196/12297>
- Young, A., Tordoff, J., & Smith, A. (2016). 'What do patients want?' Tailoring medicines information to meet patients' needs. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 13(6), 1186–1190. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2016.10.006>
- Zipkin, D. A., Umscheid, C. A., Keating, N. L., Allen, E., Aung, K., Beyth, R., ... Feldstein, D. A. (2014). Evidence-Based Risk Communication. *Annals of Internal Medicine*, 161(4), 270. <https://doi.org/10.7326/m14-0295>

Anexos

Anexo I. Resumo submetido ao 48th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy

Ljubljana, Slovenia (23 a 25 de outubro de 2019)

Abstract Submission for ESCP 2019 Symposium

Drug Information

ESCP19SY-1225

Side-effect information about antidiabetic medicines: from package leaflets to a virtual assistant application

M. Henriques¹, I. B. Félix², A. Cavaco³, A. Henriques⁴, A. R. Gutierrez⁵, P. Gomes⁵, D. Loura⁵, M. P. Guerreiro^{4,6}

¹Instituto Universitário Egas Moniz, Monte de Caparica, ²Unidade de Investigação & Desenvolvimento em Enfermagem (ui&de), Escola Superior de Enfermagem de Lisboa, ³IMED.UL, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, ⁴Unidade de Investigação & Desenvolvimento em Enfermagem (ui&de), ⁵Escola Superior de Enfermagem de Lisboa,, Lisboa, ⁶Centro de Investigação Interdisciplinar (CiiEM), Instituto Universitário Egas Moniz, Monte de Caparica, Portugal

Is this work original?: Yes

Background and Objective: An intelligent virtual assistant prototype to facilitate self-care in older people with type 2 diabetes is currently being developed. The application prototype targets medication adherence and lifestyle. Effectively informing patients about medicines side-effects and their management is important in supporting medication adherence. All medicines marketed in the EU must have a package leaflet (PL), which includes a heading on possible side-effects. Such information seemed potentially usable in the application prototype. Our objective is to describe the management of side-effect information from the PLs of antidiabetic medicines for this purpose.

Setting and Method: A list of all antidiabetic medicines (except insulins) were retrieved from the national database on human medicines; the most recently approved PL was selected for each drug (or fixed-dose combination) and strength. Side-effect information in each PL was extracted to a database. Then, inclusion and exclusion criteria were applied and changes of information extracts (thematically-related textual data) were categorised into harmonisations, eliminations and additions; to maximise consistency both processes were conducted iteratively and guided by discussion within the research team.

Main outcome measures: Number of harmonisations, eliminations and additions.

Results: We report preliminary results of 20 out of 47 antidiabetic medicines. On average, side-effect information of each medicine was subjected to 5.7 (SD 3.0) harmonisations and 13.4 (SD 6.5) eliminations. Replacing medical for plain terms plus the standardisation of information on risk factors for adverse reactions and frequency descriptors are examples of harmonisations. Information extracts on side-effects associated with laboratory tests or caused by drug associations not presented in fixed-dose combinations are examples of eliminations. Information pertaining to side-effects rare or of unknown frequency was also eliminated. Rare but serious side-effect information that was part of risk minimisation recommendations was maintained (e.g. diabetic ketoacidosis caused by SGLT2 inhibitors). On average, 2.1 (SD1.7) additions were made to the side-effect information of each medicine; a common example is explaining signs and symptoms of conditions mentioned in the PL.

Conclusion: Overall, side-effect information from PLs of antidiabetic medicines requires substantial changes to serve as a basis to adequately counsel patients through a virtual assistant. Additional on-going work explores evidence-base strategies to present this information within the application prototype.

Disclosure of Interest: None Declared

Anexo II. Aceitação do resumo como Poster

**48th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy
The Digital Revolution: Supporting clinical pharmacy through e-health, digital support
systems, big data and more
Ljubljana, Slovenia, 23 - 25 October 2019**

Dear Mara Guerreiro

Your Abstract number: ESCP19SY-1225
New Abstract number: **DI012**
Presenting author: Mara Pereira Guerreiro

We are pleased to inform you that your abstract **Side-effect information about antidiabetic medicines: from package leaflets to a virtual assistant application** in the category **Drug Information** has been accepted for presentation as a **Poster** during the ESCP Annual Symposium, to take place in in Ljubljana, Slovenia, 23 - 25 October 2019.

Poster Display

You are requested to mount your eventual poster between 08:00 and 10:00 on Wednesday 23 October in the Poster Area at the Symposium venue: CANKARJEV DOM, Cultural and Congress Centre. All poster boards are assigned a poster number. This number is the same as the one you find on the top of this email, and it can also be found in the author's index in the Final Programme & Abstract Book. Materials for mounting the posters will be provided by the Symposium organisers.

Anexo III. Poster apresentado no 48th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy

Ljubljana, Slovenia (23 a 25 de outubro de 2019)



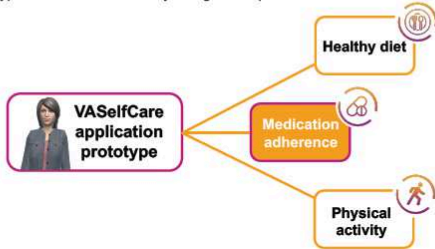
Side-effect information about antidiabetic medicines: from package leaflets to a virtual assistant application

M. Henriques¹, I. B. Félix², A. Cavaco³, A. Henriques², A. R. Gutierrez⁵, P. Gomes⁴, D. Loura⁴, M. P. Guerreiro^{2,5}

¹Instituto Universitário Egas Moniz, Monte de Caparica, Portugal ²Unidade de Investigação & Desenvolvimento em Enfermagem (ui&de), Escola Superior de Enfermagem de Lisboa, Portugal ³MED.UL, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Portugal ⁴Unidade de Investigação & Desenvolvimento em Enfermagem (ui&de), Portugal ⁵Escola Superior de Enfermagem de Lisboa, Lisboa, Portugal ⁶Centro de Investigação Interdisciplinar (CIEM), Instituto Universitário Egas Moniz Monte de Caparica, Portugal

1 Background

- An intelligent virtual assistant prototype to facilitate self-care in older people with type 2 diabetes is currently being developed.

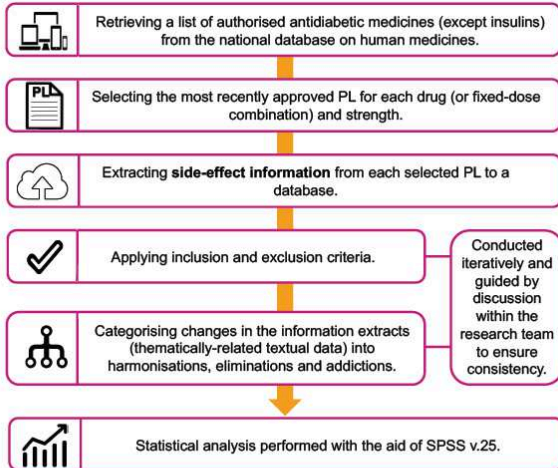


- Effectively informing patients about medicines side-effects and their management is important in supporting medication adherence.
- All the medicines in EU have a package leaflet (PL), which includes a heading on possible side-effects. Such information seemed potentially usable in the prototype.

2 Objective

- Describe the management of side-effect information from the PLs of antidiabetic medicines to support the content of the application prototype.

3 Methods



4 Main outcomes measures

- Number of harmonisations, eliminations and additions.

5 Results

- We report preliminary results of 20 out of 47 antidiabetic medicines.
- On average, side-effect information of each medicine was subjected to:

5.7 (SD 3.0) Harmonisations	13.4 (SD 6.5) Eliminations	2.1 (SD 1.7) Additions
Examples: <ul style="list-style-type: none"> Replacing medical for plain terms (e.g. itching instead of pruritus). Standardising information on risk factors for adverse reactions (e.g. descriptor "alcohol consumption in association with (medicine) increases the risk of hypoglycaemia). Unifying frequency descriptors according to the European Medicines Agency recommendations (presenting the numerical descriptor plus verbal term, e.g. "Very common: may affect more than 1 in 10 people"). 	Examples: <ul style="list-style-type: none"> Information extracts on side-effects associated with laboratory tests. Possible adverse reactions caused by drug associations not presented in fixed-dose combinations. Information pertaining to side-effects rare or of unknown frequency. Information on rare but serious side-effects that was part of risk minimisation recommendations was maintained (e.g. diabetic ketoacidosis caused by SGLT2 inhibitors). 	Examples: <ul style="list-style-type: none"> Explanation of signs and symptoms of conditions mentioned in the PL (e.g. describing symptoms associated with lactic acidosis; describing symptoms of vaginal thrush) Adding risk factors contributing to an adverse reaction (e.g. age ≥ 75 years, renal impairment and taking diuretics increase the risk of dehydration).

6 Conclusion

- Side-effect information from PLs requires substantial changes to serve as a basis for the development of an adequate counselling dialogue with users through a virtual assistant.
- Additional on-going work explores evidence-base strategies to present this information within the prototype.

Poster presented at 48th ESCP Symposium 2019 | Ljubljana, Slovenia



Anexo IV. Certificado do prémio de melhor poster emitido ao autor que o apresentou no 48th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy

