



ESTeSC

Escola Superior de
Tecnologia da Saúde de Coimbra



Politécnico de Coimbra

IMPACTO DOS EFEITOS ADVERSOS DOS ANTIDIABÉTICOS ORAIS NA ADESÃO À TERAPÊUTICA E QUALIDADE DE VIDA NA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Carina Isabel Ferreira de Almeida

Coimbra, 13 de Junho de 2019



ESTeSC

Escola Superior de
Tecnologia da Saúde de Coimbra

Carina Isabel Ferreira de Almeida

Impacto dos Efeitos Adversos dos Antidiabéticos Orais na Adesão á Terapêutica e Qualidade de Vida na Diabetes Mellitus Tipo 2

Mestrado em Farmácia, Especialização em Farmacoterapia Aplicada

Departamento de Farmácia

Coimbra, 2019



ESTeSC
Escola Superior de
Tecnologia da Saúde de Coimbra

Dissertação submetida à Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Farmácia, Especialização em Farmacoterapia Aplicada, realizada sob a orientação científica de Professor Doutor Rui Santos Cruz

Constituição do Júri:

Presidente _____

Vogal _____

Vogal _____

Coimbra, 13 de Junho de 2019

“The history of human knowledge has so uninterruptedly shown that to collateral, or incidental, or accidental events we are indebted for the most numerous and most valuable discoveries, that it has at length become necessary, in any prospective view of improvement, to make not only large, but the largest, allowances for inventions that shall arise by chance, and quite out of the range of ordinary expectation.”

Edgar Allan Poe

Agradecimentos

Quando á dois anos atrás surgiu a hipótese de realizar este Mestrado as dúvidas e os receios eram muitos, mas a sede de conhecimento e a vontade de fazer mais foram maiores. Os obstáculos foram muitos, mas a satisfação de os ultrapassar foi compensatória. Ao longo destes anos aprendi imenso e tive a felicidade de conhecer pessoas muito especiais. O caminho foi longo, mas não o fiz sozinha. Comigo estiveram sempre ser humanos excepcionais para os quais aproveito este espaço para agradecer.

Gostaria de agradecer a todos os Professores do Departamento de Farmácia que durante todos estes anos vividos nesta instituição de ensino me fizeram crescer, como profissional e como pessoa. As vossas partilhas e o vosso conhecimento e sabedoria foram as bases para todo o meu percurso académico e são os alicerces para o meu futuro profissional.

Um agradecimento especial ao Professor Doutor Rui Santos Cruz, por ser o fio condutor de todo este projeto. Pela ajuda, pela paciência e partilha de conhecimento. E por todos estes anos ter sabido como me desafiar e fazer-me crescer. Ultrapassando barreiras que nem eu própria sabia que tinha capacidade de o fazer.

À Professora Clara Rocha tenho á agradecer a mestria em relacionar e correlacionar emaranhados de ideias muitas vezes difíceis de expressar.

Um especial obrigado a todos os Diretores/ as Técnicos/as e respetivas equipas, de todas as farmácias que aceitaram participar neste estudo. Sem a vossa ajuda e colaboração nada disto teria sido possível.

A todos os meus amigos agradeço todas as palavras de incentivo e energia positiva que sempre me transmitiram. Foi no sorriso de cada um de vocês que fui buscar toda a energia nas alturas em que o cansaço se deixava pesar.

À minha família a eterna gratidão de todos os momentos e ensinamentos que me fizeram aquilo que sou hoje. Foi no calor do vosso colo que aprendi que nada nesta vida nos é dado, tudo se conquista. E cada conquista envolve luta, esforço, trabalho, amor e dedicação e que são estes os valores para a chave do sucesso.

A Todos Um Sincero Muito Obrigado

Resumo

O mundo está em constante e rápido avanço, já não são as doenças infectocontagiosas que nos assustam, mas sim as doenças crónicas. Vivemos mais tempo e por isso somos confrontados com outros desafios. As “epidemias” do século XXI são as patologias crónicas das quais a Diabetes Mellitus ocupa um lugar de destaque. A diabetes é um distúrbio metabólico que arrasta consigo muitas comorbilidades, complicações microvasculares e macrovasculares. A sua prevalência em 2015 era de 13.3% o que corresponde a 1 milhão de portugueses diagnosticados, mas as previsões são para um grande aumento.

As várias opções terapêuticas atualmente disponíveis, das quais se destacam os inibidores da DPP-4 e da SGLT-2, têm demonstrado serem eficazes no controlo dos níveis de glicémia e de HbA1c. No entanto apresentam efeitos secundários que podem comprometer a adesão à terapêutica por parte dos utentes. O cumprimento da terapêutica é essencial para otimização e controlo das patologias crónicas e, de facto, este é o maior problema que enfrentamos nos dias de hoje. O impacto que os regimes terapêuticos apresentam na qualidade de vida dos utentes é um fator determinante para a adesão à terapêutica.

O objetivo deste estudo é avaliar o impacto dos efeitos adversos dos medicamentos antidiabéticos orais na qualidade de vida dos utentes e adesão à terapêutica. O estudo observacional de coorte transversal, descritivo e correlacional decorreu em várias farmácias comunitárias, sendo a recolha de dados efetuada através de um questionário previamente validado a 65 pacientes diabéticos tipo 2 que estivessem a realizar um ou mais destes fármacos.

Através dos resultados podemos verificar que os eventos adversos que mais tem impacto na qualidade de vida dos utentes são “Desconforto na zona genital”, “Boca seca” e os eventos gastrointestinais como a “Distensão abdominal”, a “Flatulência” e “Obstipação” e que estes têm um impacto negativo na satisfação do utente em relação a terapêutica imposta e na adesão à mesma. A maioria dos utentes revelou aderir à terapêutica. Um maior descontentamento em relação ao plano terapêutico significa uma menor taxa de adesão e uma menor perceção da sua qualidade de vida. Os utentes que para além da diabetes têm outras patologias apresentavam menor adesão à terapêutica e uma perceção da qualidade de vida mais baixa.

Com este estudo podemos concluir que as classes de fármacos inibidores da DPP-4 e da SGLT-2 apresentam eventos adversos e que estes têm um impacto negativo na adesão á terapêutica e na qualidade de vida. A presença de eventos adversos, o tipo de medicação e o esquema terapêutico imposto são fatores que influenciam a qualidade de vida dos utentes especialmente os mais idosos polimedicados, que apresentam outras patologias para além da Diabetes. Um maior envolvimento e conhecimento do paciente em relação a sua patologia, regimes terapêuticos mais simples e adaptados são medidas para melhorar a adesão á terapêutica e a perceção de qualidade de vida.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Inibidores da DPP-4; Inibidores da SGLT-2; Eventos Adversos; Adesão á terapêutica; Qualidade de Vida.

Abstract

The world is constantly changing, it is no longer the contagious diseases that frighten us, but the chronic ones. We live longer and therefore are faced with other challenges. The "epidemics" of the 21st century are the chronic diseases of which Diabetes Mellitus occupies a prominent place. Diabetes is a metabolic disorder that carries with it many comorbidities, microvascular and macrovascular complications. Its prevalence in 2015 was 13.3% which corresponds to 1 million Portuguese diagnosed, but the forecasts are for a big increase.

The various therapeutic options currently available include DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. These medicines have been shown to be effective in controlling glycemia and HbA1c levels. However, they present side effects that may compromise adherence to therapy by the users. Compliance with therapy is essential for optimization and control of chronic conditions, and in fact this is the biggest problem we face today. The impact that the therapeutic regimens present on the quality of life of the users is a determining factor for adherence to therapy.

The objective of this study is to evaluate the impact of the adverse effects of oral antidiabetic medicines on patients' quality of life and adherence to therapy. The cross-sectional, descriptive and correlational observational cohort study was conducted in several pharmacies, and data were collected through a questionnaire previously validated for 65 type 2 diabetic patients who were performing one or more of these medicines.

Through the results we can verify that the adverse events that have more impact in the patients' quality of life are "Discomfort in the genital area", "Dry mouth" and gastrointestinal events such as "Abdominal distention", "Flatulence" and "Constipation" and that these have a negative impact on patients' satisfaction and adherence with the therapeutic regime. Greater dissatisfaction with the therapeutic plan means a lower rate of adherence and a lower perception of their quality of life. Patients who, in addition to diabetes, have other pathologies have less adherence to therapy and a lower quality of life perception.

With this study we can conclude that DPP-4 and SGLT-2 inhibitors have adverse events and that these have a negative impact on adherence to therapy and quality of life. The presence of adverse events, the type of medication and the therapeutic regimen are factors that negatively influence the patients' quality of life, especially the elderly who are polymedicated, and present other conditions besides Diabetes. A greater involvement and knowledge of the patient in relation to his disease, simpler and adapted therapeutic regimens are measures to improve adherence to therapy and the perception of quality of life.

Keywords: Diabetes Mellitus; DPP-4 inhibitors; SGLT-2 Inhibitors; Adverse events; Adherence to therapy; Quality of life.

Índice

Agradecimentos.....	V
Resumo.....	VI
Abstract	VIII
Índice.....	X
Índice de Figuras.....	XII
Índice de Tabelas	XIII
Lista de Siglas.....	XIV
1. Introdução	15
1.1. Breve História da Diabetes.....	16
1.2. Fisiopatologia, Classificação & Diagnóstico	18
1.2.1. Diabetes Tipo 1.....	20
1.2.2. Diabetes Tipo 2.....	20
1.2.3. Diabetes Gestacional	20
1.3. Factores de Predisposição.....	21
1.3.1. Factores Genéticos.....	21
1.3.2. Factores Ambientais.....	23
1.4. Epidemiologia.....	24
1.4.1. Morbilidade e Mortalidade	24
1.4.2. Complicações da Diabetes.....	24
1.4.3. Epidemiologia da Diabetes Mellitus Tipo 1	26
1.4.4. Epidemiologia da Diabetes Mellitus Tipo 2	26
1.4.5. Epidemiologia da Diabetes em Portugal	27
1.5. Terapêutica	28
1.5.1. Terapêutica Não Farmacológica	29
1.5.2. Terapêutica Farmacológica	30
1.5.3. Terapêutica Injetável para a Diabetes	36
1.5.4. Eficácia e Segurança dos Antidiabéticos Orais	37
1.5.5. Impacto Socioeconómico da Diabetes	38
1.6. Adesão à Terapêutica na Diabetes	39
1.7. Avaliação da Adesão à Terapêutica	40

1.8. Qualidade de Vida Relacionada com Saúde.....	42
2. Material e métodos.....	45
2.1. Metodologia Geral	45
2.1.1 Desenho Do Estudo	45
2.2. Instrumento de Recolha de Dados	45
2.2.1. Inventário de Eventos Adversos.....	46
2.2.2 Medidas de Adesão á Terapêutica	46
2.2.3 Estado de Saúde Geral: EQ-5D-3L	47
2.2.4 Análise Estatística	48
2.2.5 Considerações Éticas	48
3. Resultados e Discussão.....	49
3.1 Caraterização Sociodemográfica.....	49
3.2. Caracterização do Perfil Clínico.....	50
3.3. Inventário dos Eventos Adversos.....	52
3.4. Medidas de Adesão ao Tratamento	57
3.5. Estado Geral de Saúde: EQ-5D-3L	64
4. Conclusão	67
4.1. Limitações e Perspetivas Futuras	68
Referências bibliográficas	69
Anexos.....	77

Índice de Figuras

Figura 1 Mapa simplificado do MHC no cromossoma 6p21 com destaque para divisão das três classes de genes.....	22
Figura 2 - Mecanismo de ação dos Inibidores da DPP 4.	34
Figura 3 Percentagem de adesão á terapêutica para cada uma das questões do MAT de acordo com o género.....	58
Figura 4 Comparação do Índice de Estado de Saúde com o Género.	64
Figura 5 Correlação entre o Índice do estado geral de saúde com o tipo de medicação realizada pelos utentes	66

Índice de Tabelas

Tabela 1- Comparação de efeitos secundários em termos de eficácia e segurança das novas classes de antidiabéticos orais.	37
Tabela 2 Vantagens e desvantagens do uso de métodos diretos ou indiretos de avaliação de adesão á terapêutica.....	41
Tabela 3 Caracterização sociodemográfica da amostra	49
Tabela 4 Relação entre as habilitações literárias e o nível socioeconómico dos indivíduos	50
Tabela 5 Resumo das características do perfil clínico da amostra	51
Tabela 6 Resumo das respostas ao Inventário dos Eventos Adversos	52
Tabela 7 Correlação Rô de Spearman entre os eventos adversos e a qualidade de vida.....	53
Tabela 8 Relação entre o número de sintomas e a qualidade de vida dos utentes.	55
Tabela 9 Relação entre os efeitos adversos e o género.	55
Tabela 10- Relação entre inventário de eventos adversos com a presença de dislipidémia e o tipo de medição realizada pelos utentes.	56
Tabela 11 Relação entre o tipo de medicação e alguns eventos adversos.....	57
Tabela 12 Distribuição da adesão á terapêutica.	57
Tabela 13 Relação entre as habilitações literárias dos utentes com o seu nível de adesão á terapêutica	59
Tabela 14 Relação entre a adesão ao tratamento e outras situações clínicas	60
Tabela 15 Relação entre o número de sintomas, qualidade de vida e o plano de tratamento para a Diabetes	61
Tabela 16 Relação entre a adesão e o plano de tratamento para a Diabetes	61
Tabela 17 Correlação entre o número de sintomas reportados e a adesão ao tratamento	61
Tabela 18 Relação entre a suspensão da terapêutica sem indicação médica e a presença HTA.....	62
Tabela 19 Relação entre o desconforto com a terapêutica e o aparecimento de alguns eventos adversos.	63
Tabela 20 Relação entre a qualidade e dados sociodemográficos.....	65
Tabela 21 Relação entre o tipo de medicação e a qualidade de vida	65

Lista de Siglas

- AACE**- American Association of Clinical Endocrinology
ADA- American Diabetes Association
ACE- American College of Endocrinologist
AVC- Acidente Vascular Cerebral
DM1- Diabetes Mellitus Tipo 1
DM2- Diabetes Mellitus Tipo 2
DT- Diretor Técnico
EAM- Enfarte Agudo do Miocárdio
FEUC- Faculdade de Economia da Universidade de Coimbra
GADA- Glutamic acid decarboxylase antibody
GLP-1- Glucagon Like Peptide 1
GIP- Glucose Dependent insulintropic polypeptide
HLA- Antígeno Leucocitário Humano (do inglês: *Human leukocyte antigen*)
HTA- Hipertensão Arterial
IDDM1- Insulin- Dependent Diabetes Mellitus 1
INSEF- Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico
LADA- Latent Autoimmune Diabetes of Adults
LYP-Lymphoid Tyrosine Phosphatase
MAT- Medidas de Adesão á Terapêutica
MHC- Complexo Major de Histocompatibilidade (do inglês: *major histocompatibility complex*)
OMS- Organização Mundial de Saúde
QV- Qualidade de Vida
SNS- Serviço Nacional de Saúde

1. Introdução

Numa sociedade em que os avanços no campo da medicina, da tecnologia e do medicamento permitiram alcançar um aumento na esperança média de vida, a preocupação centra-se a agora no paradigma das patologias crónicas, de entre as quais a Diabetes Mellitus ocupa um lugar de destaque. Esta patologia caracteriza-se por um distúrbio metabólico complexo que causa o aparecimento de hipoglicémias. Na origem deste distúrbio pode estar um défice na produção de insulina pelas células β pancreáticas ou por uma resistência das células á mesma. Para além de ser uma patologia crónica que tem um grande impacto na mortalidade e morbilidade da população, acarreta consigo um aumento dos factores de risco para outras doenças como é o caso da hipertensão arterial, retinopatia, comprometimento renal, dislipidémia, entre outras (1). Devido ao estilo de vida das sociedades de hoje e ao aumento do consumo de alimentos processados, o impacto epidemiológico da Diabetes tem aumentado, atingindo mais de 382 milhões de pessoas em todo o mundo e sendo responsável pela morte de 5.1 milhões de pessoas em 2013. A perspetiva a nível mundial é preocupante e estima-se que este número vá aumentar, em 2013 as estimativas apontavam para 382 milhões de pacientes diabéticos, mas a previsão é que atingiríamos os 600 milhões em 2035 (2).

Portugal está entre os países Europeus que registam uma taxa de prevalência mais elevada (3). Em 2009 a prevalência da diabetes em Portugal encontrava-se nos 11.7% para a população entre os 20-79 anos. Até 2015 verificou-se um aumento para 13.3% que corresponde a mais de um milhão de portugueses diabéticos (4). O INSEF realizado em 2015 revelou que a prevalência da diabetes era maior nos homens (12.1%) do que nas mulheres (7.8%) (5).

A estratégia terapêutica passa essencialmente pela alteração no estilo de vida e pelo uso de fármacos para controlo dos níveis de glicose no sangue de entre os quais podemos destacar as biguanidas, sulfonilureias, tiazolinedionas, inibidores da glucosidase α intestinal, glinidas e as novas classes de antidiabéticos orais como os inibidores da DPP-4 e os inibidores da SGLT2 que apresentam mecanismos de acção inovadores. No entanto para estas novas classes tem sido reportados alguns efeitos secundários que podem de alguma forma comprometer a adesão á terapêutica por parte dos utentes. O aumento da incidência de nasofaringites, infeções no trato respiratório, pancreatite, candidíase vaginal e aumento da incidência de infeções urinárias, são

apenas alguns exemplos dos eventos adversos causados pela medicação que para além de comprometerem a adesão, tem um impacto negativo na qualidade de vida dos utentes (6,7).

No que toca á terapêutica antidiabética é preciso ter em consideração que a maioria dos utentes são polimedicados e que apresentam outras morbilidades para além da diabetes o que aumenta ainda mais o risco de interação e aparecimento de efeitos secundários. A promoção da adesão á terapêutica nas patologias crónicas é um factor de extrema importância para impedir as complicações da patologia, o que passa por promover um aumento do conhecimento do utente, melhor acompanhamento médico e de cuidados de saúde primários e implementação de regimes terapêuticos mais simples, eficazes e confortáveis para o utente (8,9).

Iremos começar por apresentar uma introdução onde expomos um pouco da história da diabetes, vamos focar nos vários tipos de diabetes existentes, na fisiopatologia e processos metabólicos que se encontram alterados, assim como os factores de risco que lhe estão associados. Apresentaremos alguns dados epidemiológicos da Diabetes em Portugal e no mundo com alguns dados do impacto socioeconómico da mesma. Vamos abordar as classes de fármacos que mais são usadas para tratamento da diabetes, os seus mecanismos de acção e respetivos efeitos adversos. Serão também apresentados alguns métodos de análise de adesão á terapêutica, satisfação dos utentes e impacto na sua qualidade de vida. O presente trabalho tem como principal objetivo analisar o impacto dos eventos adversos dos antidiabéticos orais na adesão á terapêutica e na perceção da qualidade de vida dos utentes diabéticos tipo 2.

1.1. Breve História da Diabetes

A diabetes é uma doença há muito conhecida desde os tempos antigos e muito estudada nos dias de hoje. O seu mecanismo fisiopatológico e as diversas barreiras ao tratamento desta doença crónica têm levado a uma profunda investigação nesta área. No entanto a diabetes é uma doença ancestral. A sua primeira referência data de 1500 a.C. no Egipto onde Hesy Ra, um “médico” da altura descreveu no seu Ebers Papyrus que a poliúria era o sintoma mais comum da então designada “doença do açúcar”. Apenas uns anos mais tarde é que passou a ser designada por diabetes sendo caracterizada por provocar nos pacientes uma grande quantidade de urina de cor clara com um odor característico e a particularidade de ser doce. De facto esta foi e será sempre a característica chave desta patologia dai que tenha sido acrescentada “mellitus” á sua designação, a palavra em Latim para mel (10).

As causas desta doença permaneceram desconhecidas durante muito tempo, e só em 1788 é que o médico Thomas Cawley ao realizar uma autópsia a um paciente diabético correlacionou esta patologia com anormalidades no pâncreas. Já nessa altura, mesmo sem se perceber ao certo qual era o mecanismo da doença o tratamento implementado para este tipo de patologia foi o que ainda é utilizado nos dias de hoje, alteração da dieta e mudança de estilo de vida (10,11).

Em 1892 William Osler, médico canadiano, comentou que a diabetes era uma “doença rara”, no entanto ele próprio referenciou que eram esperadas mudanças. Assim aconteceu no final do século IXX quando foi reportado um aumento na mortalidade por diabetes nos Estados Unidos. Refira-se que esta altura a diabetes estava apenas em 27^º lugar no ranking das causas de morte, mas nenhuma outra patologia demonstrava ter tanto potencial de aumento de prevalência na população ao ponto de ser caracterizada como uma “epidemia”(11).

A descoberta da insulina mudou o rumo da história desta patologia trazendo uma nova esperança para os doentes diabéticos. Em 1893 Gustave Laguese sugeriu que as ilhotas de células do pâncreas estavam envolvidas num processo de secreção designando-as de Ilhotas de Langerhans. Alguns anos mais tarde, Moses Barron enquanto autopsiava um paciente diabético descobriu que as Ilhotas de Langerhans estavam danificadas o que poderia sugerir que esta era a causa para o aparecimento desta patologia. Ainda assim Barron estava muito longe de imaginar que a substância libertada por estas células era a chave para a compreensão do mecanismo da doença. Somente em 1910 é que Sir Edward Albert Sharpev-Schafer, um fisiologista inglês, denominou esta substância de “insulina” a palavra latina para ilha (10).

Estava assim encontrada o que parecia ser a “cura” para a diabetes. Os testes em humanos foram promissores revelando uma diminuição do nível de glicose no sangue permitindo aos utentes poderem desfrutar de uma vida normal sem a constante preocupação com o que podiam ou não comer. Mais tarde os ensaios realizados com estes utentes revelaram uma história muito mais complexa do que a apresentada anteriormente. A insulina revelou não ser a cura para diabetes, mas sim uma ferramenta imperfeita para controlo dos níveis de glicémia no sangue. A insulina permitiu salvar muitas vidas, contudo leva os doentes diabéticos a travarem uma luta constante contra a falência renal, as complicações cardiovasculares, a cegueira e a neuropatia (11).

Apesar destes avanços ainda não era possível explicar o que estava na origem do aparecimento da diabetes sendo que a obesidade, o stress e a hereditariedade pareciam ser as razões mais prováveis (11). O estudo da epidemiologia da diabetes e as suas consequências, permitem afirmar que são o

resultado de uma complexa interação entre factores genéticos e epigenéticos com uma interação estrutural que envolve factores ambientais e comportamentais (2).

1.2. Fisiopatologia, Classificação & Diagnóstico

A diabetes é um distúrbio metabólico caracterizado não só por um aumento da resistência das células á insulina como também por um declínio das células β pancreáticas. O metabolismo da glicose é regulado por um feedback que inclui as células β pancreáticas e a sensibilidade dos tecidos á insulina. Quando existe um aumento da resistência dos tecidos á insulina as células β conseguem manter os níveis de glicose no sangue normais pelo aumento da produção de insulina. Os níveis de glicose no sangue aumentam efetivamente quando as células do pâncreas não conseguem produzir insulina suficiente e, a esta condição, associa-se uma resistência das células á mesma. A esta sensibilidade á insulina está associado um aumento da produção de glicose no fígado e uma diminuição da absorção de glicose pelo músculo e tecido adiposo. Hoje sabe-se que a acumulação de tecido adiposo na cavidade abdominal pode desencadear estes mecanismos (12).

A classificação da diabetes estabelece a existência de quatro tipos clínicos, etiologicamente distintos (13):

- a) Diabetes tipo 1;
- b) Diabetes tipo 2;
- c) Diabetes gestacional;
- d) Outros tipos específicos de diabetes.

A diabetes tipo 1 (DM1) e diabetes tipo 2 (DM2) são patologias muito heterogéneas em que a apresentação clínica e a progressão são muito variáveis. A classificação é importante para determinar a terapêutica adequada, no entanto nem a todos os pacientes é fácil classificar o tipo de diabetes na altura em que o diagnóstico é feito. Os paradigmas tradicionais de que a DM1 era para camadas mais jovens e que a DM2 era para faixas etárias mais avançadas já não são tão lineares nos dias de hoje (14). Tanto na DM1 como na DM2 existem vários factores genéticos e ambientais dos quais podem resultar numa perda progressiva das células β pancreáticas. Após o estado de hiperglicémia estar instalado os doentes tem todos o mesmo risco de desenvolvimento de complicações crónicas, contudo a velocidade de progressão dos mesmos é que é diferente. A identificação de uma terapêutica individualizada requer no futuro a identificação dos diversos mecanismos que podem levar a perda de função as células β (15).

No que diz respeito á DM1 a caracterização é mais fácil. Uma vez que se trata de uma doença autoimune a presença de certos tipos de anticorpos são indicativos da destruição das células β pancreáticas e do aparecimento de hiperglicémia. A taxa de progressão da doença é dependente da idade em que o diagnóstico é feito, do número de anticorpos e da sua especificidade(15). Na DM2 os mecanismos que levam á perda de função das células β ainda não estão bem esclarecidos, mas estão associados a uma diminuição da secreção da insulina devido a um estado inflamatório e stress metabólico, também está associada uma maior resistência á insulina pelas células. Apesar de diferentes etiologias a sintomatologia apresentada é semelhante: polidipsia (sede excessiva), polifagia (excesso de vontade de comer), poliúria (urinar em excesso), cansaço excessivo e podem em alguns casos perda súbita de visão (14,15). Segundo as normas da direção geral de saúde o diagnóstico de diabetes é feito com base nos seguintes parâmetros e valores para plasma venoso na população em geral (13):

- a) Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl (ou $\geq 7,0$ mmol/l);
- b) Sintomas clássicos + glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l);
- c) Glicemia ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l) às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75g de glicose;
- d) Hemoglobina glicada A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$.

Para um doente que seja assintomático o diagnóstico nunca deve ser realizado com base numa única medição anormal da glicemia em jejum ou de HbA1c, devendo ser confirmado numa segunda análise, após uma a duas semanas. O utente não tendo um diagnóstico definitivo de diabetes pode ter um diagnóstico de Hiperglicémia Intermédia também conhecida como pré diabetes. Esta condição caracteriza-se por indivíduos que apresentam níveis de glicose no sangue superiores ao normal, não sendo, contudo, suficientemente elevados para serem classificados como Diabetes (4). Infelizmente a diabetes continua a ser uma patologia muito mal diagnosticada, segundo o estudo PREVADIAB, realizado em 2010, 44% dos diabéticos não estavam diagnosticados como tal. Da população diagnosticada 68.6% foram diagnosticados com recurso á medição de glicémia em jejum apenas para 31.4% da população de diabéticos foi necessário o recurso á prova de tolerância á glicose (16).

1.2.1. Diabetes Tipo 1

A DM1 é uma doença auto imune caracterizada pela destruição das células β pancreáticas, havendo pouca ou nenhuma produção de insulina o que leva, por conseguinte, ao aumento de glicose no sangue. As causas para o aparecimento da diabetes ainda não foram verdadeiramente determinadas sendo que a componente genética tem um forte impacto no aparecimento da mesma (17). A doença pode afetar pessoas de qualquer idade, mas ocorre geralmente em crianças ou adultos jovens. O uso de insulina é o único tratamento eficaz para o controlo dos níveis de glicémia (18).

1.2.2. Diabetes Tipo 2

A DM2 é o tipo de diabetes mais comum correspondendo a aproximadamente 90-95% dos casos totais. A diabetes tipo 2 ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente ou quando o organismo não consegue utilizar eficazmente a insulina produzida. Esta patologia caracteriza-se por um estado de hiperglicemia que pode resultar devido á presença de uma ou mais das seguintes situações: aumento da resistência das células à insulina, deficiente secreção compensatória de insulina pelas células β ou aumento da produção hepática de glicose. É uma doença heterogénea resultante de defeitos genéticos, ambientais e metabólicos. O diagnóstico ocorre geralmente após os 40 anos de idade, mas pode ocorrer mais cedo, principalmente devido a maus hábitos alimentares, falta de prática de desporto e pode também surgir em crianças associada a casos de obesidade. Na atualidade cada vez mais são as crianças que desenvolvem diabetes tipo 2. Esta patologia pode ser assintomática, sendo o diagnóstico muitas vezes efetuado devido à manifestação de complicações associadas ou, acidentalmente, através de um resultado anormal dos valores de glicose no sangue ou na urina. A diabetes tipo 2 tem uma forte componente de hereditariedade, mas os seus principais genes predisponentes ainda não foram identificados (4).

1.2.3. Diabetes Gestacional

Diabetes gestacional está associada tanto á resistência á insulina como á diminuição da produção desta pelas células β do pâncreas. A fisiopatologia da doença não é totalmente conhecida, mas sabe-se que as hormonas placentárias contribuem para o aumento da resistência à insulina, levando à acumulação de glicose no sangue, o que provoca hiperglicemia (19). A diabetes

gestacional corresponde a qualquer grau de anomalia do metabolismo da glicose documentado, pela primeira vez, durante a gravidez. A definição é aplicável, independentemente de a insulina ser ou não utilizada no tratamento (4).

O diagnóstico da diabetes gestacional faz-se com base nos seguintes valores para plasma venoso:

a) Glicemia de jejum, a realizar na 1.^a consulta de gravidez, ≥ 92 mg/dl e < 126 mg/dl (ou $\geq 5,1$ e $< 7,0$ mmol/l);

b) Se glicemia de jejum < 92 mg/dl, realiza-se a Prova de Tolerância à Glicose com 75 g de glicose, às 24-28 semanas de gestação. É critério para diagnóstico de diabetes gestacional, a confirmação de um ou mais valores (13).

I. às 0 horas, glicemia ≥ 92 mg/dl (ou $\geq 5,1$ mmol/l);

II. à 1 hora, glicemia ≥ 180 mg/dl (ou $\geq 10,0$ mmol/l);

III. às 2 horas, glicemia ≥ 153 mg/dl (ou $\geq 8,5$ mmol/l)

O estado de hiperglicemia materno quer seja por diabetes já pré existente, ou por diabetes gestacional leva ao aumento da glicemia no feto uma vez que a glicose passa facilmente a barreira placentária, levando ao aumento da produção de insulina pelo pâncreas fetal (19).

Outros Tipos Específicos

O factor determinante do aparecimento da diabetes pode ter outras origens como por exemplo: patologias que afetam diretamente o pâncreas, tais como pancreatites, fibrose cística, ou defeitos genéticos nas células β . A hiperglicémia sanguínea também pode ser desencadeada pelo uso de alguns fármacos tais como neurolépticos e glucocorticoides (13).

1.3. Factores de Predisposição

1.3.1. Factores Genéticos

Tanto a diabetes tipo 1 como a diabetes tipo 2 são doenças poligenéticas com algumas variantes em comum. Mais concretamente a DM1 é uma patologia autoimune multifatorial mediada por linfócitos T que estão envolvidos diretamente na resposta inflamatória ao tecido levando diretamente à destruição das células β (20). Os genes do complexo major de histocompatibilidade (MHC) conferem maior risco relativo para o desenvolvimento da patologia onde variações genéticas no antígeno leucocitário humano (HLA) afetam entre 50-60% a ligação

do HLA aos peptídeos antigénicos e conseguinte apresentação às células T o que vai causar a desregulação imunológica que caracteriza a fisiopatologia (15). O sistema de HLA está localizado no braço curto do cromossoma 6 e é o principal *locus* de suscetibilidade para desenvolvimento de DM1, cerca de 30 % da população apresenta algum grau de predisposição genética mas apenas 0.5% é que efetivamente desenvolve diabetes tipo 1 (21,22). Os genes do complexo MHC podem ser subdivididos em 3 classes, mas é nos genes de classe II que se encontram os *locus* principais de suscetibilidade para desenvolvimento da patologia sendo o principal o IDDM1 (15,22). O *locus* IDDM1 está localizado na região HLA nos genes de classe II e é responsável pela codificação de múltiplos genes envolvidos na função e regulação da resposta imune (20). O risco associado ao genótipo é o balanço entre os alelos de suscetibilidade e de proteção. Um indivíduo que seja portador deste genótipo contabiliza um risco absoluto de apenas 5% de desenvolver a doença na adolescência. O risco aumenta se houver presença de mais genes, história familiar e factores ambientais (23).

Apesar dos genes do HLA serem o factor genético mais importante no risco de predisposição para desenvolver diabetes existem outros genes associados a tal suscetibilidade, tais como PTPN22, CTLA4 que também foram identificados. O gene PTPN22 é responsável pela codificação do LYP (do inglês, *Lymphoid Tyrosine Phosphatase*) que normalmente é expresso nas células T e representa um papel importante na sinalização TCR (24,25). O gene CTLA4 também tem uma relação com o aparecimento da DM1.

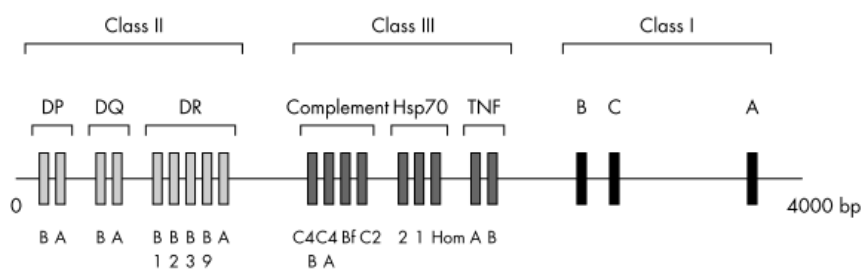


Figura 1 Mapa simplificado do MHC no cromossoma 6p21 com destaque para divisão das três classes de genes. Fonte:: *Kelly et al. 2003*

Esta proteína funciona como co-estimulador das células T CD4+ que por sua vez vai ativar o CD28. Mutações no gene CTLA4 nomeadamente as ligadas ao polimorfismo de A49G podem causar desregulação da ativação das células T e levar a degradação das células β (24).

Outro tipo de diabetes autoimune é definido por LADA (latent autoimmune diabetes of adults) esta é uma condição patológica bastante particular. A sua etiologia está relacionada com o GADA positivo que vai progressivamente levar ao desenvolvimento de auto anticorpos e consequentemente á perda de células β , o que se assemelha bastante aquilo que acontece na fisiopatologia da DM1. No entanto o quadro clínico dos utentes de LADA é em tudo mais semelhante com a DM2 uma vez que o seu tratamento não requer insulina (21). Alguns estudos evidenciaram que as moléculas de proteção do HLA são menos frequentes nos casos de LADA (26)

No caso da DM2 os factores de predisposição genética não estão tão bem definidos uma vez que o seu aparecimento está em grande parte relacionada com factores externos. Estudos de associação genómica identificaram até agora mais de 130 variações genéticas que estão associadas com diabetes tipo 2, no entanto estas variações explicam menos de 15% da possibilidade de aparecimento da patologia (15). A maioria das mutações que podem dar origem á DM2 estão relacionadas com um processo anormal de produção de insulina. Algumas variantes genéticas como as que ocorrem na região KCNQ1 estão relacionadas com uma redução de massa das células β e por uma produção de insulina mais reduzida. Outra área de interesse são as mutações no gene SL30A8. Existe uma forte correlação entre as mutações no gene TCF7L2 com a expressão do glucagon reduzindo a produção de insulina (15,27).

1.3.2. Factores Ambientais

Os factores ambientais não só representam um impacto importante na doença, como podem interagir com factores genéticos e levar ao seu desenvolvimento. Alguns factores ambientais que podem desencadear o aparecimento de doenças autoimunes são fármacos, alguns químicos, toxinas, alguns vírus, metais pesados, estilo de vida e dieta (21). O sistema imune GUT representa um papel significativo no desenvolvimento da patologia uma vez que alguns estudos têm verificado que as paredes intestinais dos pacientes diabéticos apresentam algumas alterações morfológicas em comparação com utentes não diabéticos. O estilo de vida nomeadamente uma dieta desequilibrada pode levar a uma desregulação metabólica e inflamação alterando assim a permeabilidade e a microbiota intestinal (28). Os factores ambientais também podem induzir alterações epigenéticas que levam á desregulação da expressão de genes. As principais modificações epigenéticas que podem ocorrer são a metilação do DNA, desacetilação das histonas

e microRNA todas elas podem levar a uma desregulação da transcrição e alterar a funcionalidade celular (21,29).

1.4. Epidemiologia

1.4.1. Morbidade e Mortalidade

O doente diabético tem uma esperança média de vida reduzida em aproximadamente 12 anos. A diabetes é uma das principais causas de morbilidade e perda de qualidade de vida dos utentes. Os doentes diabéticos têm uma elevada probabilidade de desenvolver uma série de outras patologias como é o caso de neuropatia periférica, doença renal, cegueira e aumento do risco cardiovascular e AVC. Segundo os dados de 2015 o maior número de casos de internamento dos doentes diabéticos foi relativo a 26% por “Doenças do Aparelho Circulatório”, seguido “Doenças do Aparelho Respiratório” a representar 15% dos internamentos. As manifestações oftalmológicas também apresentam um grande impacto assim como a cetoacidose (4). A diabetes, pela persistência de um nível elevado de glicose no sangue, pode resultar em lesões por diversos órgãos principalmente nos rins, olhos, nervos periféricos e sistema vascular, onde se manifestam as mais importantes e, frequentemente fatais, complicações da patologia. Em praticamente todos os países desenvolvidos, a diabetes é a principal causa de cegueira, insuficiência renal e amputação de membros inferiores. Constitui atualmente, uma das principais causas de morte sendo que em 2015 assume um papel significativo estando na origem de 4% das mortes ocorridas, principalmente por implicar um risco significativamente aumentado de doença coronária e de AVC (4).

1.4.2. Complicações da Diabetes

Uma das maiores causas de morbilidade associada á diabetes está relacionada com as complicações vasculares (30,31). A longo prazo os pacientes diabéticos tem potencial para perda de visão, nefropatia que pode levar progressivamente a falência renal, neuropatia periférica com aumento do risco de aparecimento de úlceras e também neuropatia autonômica causando problemas a nível gastrointestinal, geniturinário, cardiovascular e disfunção sexual (32). O desenvolvimento destas complicações vasculares tem sido proposto como uma consequência da desregulação da atividade das enzimas responsáveis pelo metabolismo dos lípidos ou dos

transportadores específicos que afetam a função endotelial, inflamação, coagulação, ativação das plaquetas e da fibrinólise. Estes factores em combinação com factores de risco cardiovasculares e de aterosclerose da população leva a uma destruição persistente e progressiva da parede vascular (31). A retinopatia tem uma prevalência de 10% a 30% em doentes diabéticos e o seu aparecimento está relacionado com a HbA1c, com a pressão arterial, com os níveis de colesterol e com o tempo de diagnóstico da diabetes (33).

A doença macrovascular representa uma importante parte da mortalidade e morbidade no contexto da diabetes. Aliás uma das principais complicações da diabetes é a doença cardiovascular sendo responsável por 65% das mortes nestes pacientes (30,34). O aumento do risco cardiovascular é atribuído a um conjunto cumulativo de factores incluindo para além da hiperglicemia a hipertensão, dislipidémia e o estado pro- inflamatório (35). O número de internamentos por AVC e EAM de pacientes diabéticos com algumas variações, tem tido uma tendência crescente nos últimos anos, embora sofrendo um decréscimo em 2016. Continua-se contudo a verificar que a mortalidade por EAM nas pessoas com diabetes é superior à da população não diabética (36). A hipertensão arterial continua a ser a complicação mais prevalente entre os doentes diabéticos afectando aproximadamente um em cada dois pacientes (31). A proporção de utentes diabéticos ao qual foi prescrito um anti- hipertensor aumentou de 20.7% para 34.2% entre 2006 e 2007, no entanto outro estudo verificou que apenas 48% destes pacientes conseguiam ter controlo da hipertensão arterial em valores normais o que revela uma falta de adesão á terapêutica (31). Muitos dos fármacos hoje disponíveis no mercado não têm eficácia comprovada no que diz respeito aos benefícios cardiovasculares. Aliás contrariamente ao esperado pode haver algum efeito secundário cardiovascular que vá contrabalançar com o benefício da diminuição da glicose (34). Os estudos mais recentes das consequências do risco cardiovascular em doentes diabéticos, trouxe outros conhecimentos no impacto do controlo dos níveis de glicemia sanguínea e dos fármacos usados para esse fim. Níveis de glicémia mais controlados oferecem mais proteção micro e macrovascular no entanto nem todas as terapêuticas usadas conferem cardioproteção. Dos fármacos usados para a diabetes apenas os inibidores da SGLT2 revelaram ter um efeito cardioprotector verdadeiramente significativo e um impacto positivo na redução da hipertensão arterial. Isto acontece devido a uma maior diurese osmótica por haver uma maior excreção de glicose na urina (34).

Outro factor que se encontra alterado na presença da diabetes são os níveis de colesterol devido ao metabolismo lipídico alterado existe um aumento da prevalência de hipercolesterolemia contribuindo também para um maior risco cardiovascular. Alguns fármacos anti diabéticos como é

o caso das tiazolidinedionas que pelo seu mecanismo de ação vão aumentar a síntese hepática de apoA-1, são responsáveis também pelo aumento do colesterol. Felizmente o mesmo não acontece com outros fármacos como é o caso dos agonistas da GLP-1, dos inibidores da DPP-4 e dos inibidores da SGLT-2 em que os ensaios clínicos comprovaram uma diminuição nos níveis de LDL e triglicéridos e um aumento do valor HDL (34). Na maioria dos utentes, concomitantemente á prescrição de um fármaco cardioprotector é feita também a prescrição de um anti- dislipidémico para diminuição do risco cardiovascular. Apenas nos casos de disfunção renal ou de idade superior a 75 anos é que a terapia para diminuir o LDL está desaconselhada (37).

1.4.3. Epidemiologia da Diabetes Mellitus Tipo 1

A epidemiologia da diabetes tipo 1 tem sido bastante debatida em estudos realizados globalmente. A sua prevalência varia consoante o país e etnias. A maior prevalência da patologia é observada nos países escandinavos e na Sardenha em Itália (17). Segundo o estudo EURODIAB a prevalência tem vindo a aumentar anualmente entre 0.6% a 15% (4,17). Em Portugal a prevalência de diabetes tipo 1 em crianças e jovens dos 0-19 anos aumentou de 0.12%, valor registado em 2008, para 0.16% valor registado em 2015 (4).

1.4.4. Epidemiologia da Diabetes Mellitus Tipo 2

Em 2011 as expectativas apontavam para 366 milhões de pessoas em todo o mundo terem diabetes o que correspondia a 8.3% da população mundial. A diabetes é uma patologia com maior expressão em países desenvolvidos o que significa que 80% dos doentes diabéticos estão nestes países. Hoje em dia a tendência está a inverter-se e encontramos um grande número de pacientes diabéticos em países em desenvolvimento, o que levanta um problema ainda maior visto que a maioria destes países não tem as condições de tratamento necessárias a este tipo de patologia crónica (2). O aumento do risco prematuro de mortalidade e morbilidade torna-se um problema social e económico grave. Em 1994 estimava-se que 110 milhões de pessoas no mundo tinham diabetes e que até 2010 estava previsto um aumento para 239 milhões de utentes. Em 1998 Hilary King e os seus associados reportaram 135 milhões de pacientes diagnosticados com diabetes e lançaram a previsão que o número iria aumentar até atingir os 300 milhões em 2025. Mais tarde um outro relatório lançou a maior e mais assustadora previsão de 366 milhões de diabéticos em 2030. Nas últimas atualizações feitas pela Federação Internacional da Diabetes estima-se que estes

valores obtidos possam estar subvalorizados e que já em 2013 contávamos com 382 milhões de pacientes diabéticos e que a previsão é que atingiríamos os 600 milhões em 2035 (2,38). A tendência de prevalência da DM2 está a alterar. Tradicionalmente a patologia era caracterizada por afetar a população mais idosa e era exclusiva da população adulta. Hoje em dia verifica-se uma maior incidência de aparecimento de estado de pré diabetes em camadas populacionais cada vez mais jovens (2).

1.4.5. Epidemiologia da Diabetes em Portugal

Em 2015 a prevalência estimada da Diabetes na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos foi de 13,3%, o que corresponde a mais de 1 milhão de portugueses neste grupo etário com diabetes (4). Por outro lado foi apurado pelo Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015) que a prevalência da diabetes na população residente em Portugal com idades entre os 25 e 74, é de 9,8% (superior à media europeia de 9,1%) sendo mais elevada nos homens que apresentam uma prevalência de 12,1% comparado com 7,7% nas mulheres (36). O Relatório da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) de 2017 estima que Portugal tinha em 2015 uma taxa de prevalência de diabetes de 9,9% em adultos, valor que se encontra acima da média da OCDE35 que se situa nos 7% (36). Entre 2009 e 2015 registou-se um aumento de 1.6 pontos percentuais na taxa de prevalência da Diabetes, principalmente devido ao impacto do envelhecimento da população, estima-se que mais de um quarto da população Portuguesa entre os 60- 79 anos tem diabetes principalmente devido aos maus hábitos alimentares e sedentários. Os dados verificam uma diferença significativa na prevalência da diabetes entre homens (15.9%) e mulheres (10.9%). Em 2010 e 2011 registou-se o pico de novos casos diagnosticados anualmente em Portugal. Nos últimos quatro anos o valor tem sido aproximado atingindo um valor de 61 169 aparecimentos de novos casos estimados no ano de 2015 (4). Em 2011 4.6 milhões de pessoas com idades entre 20 e 79 anos morreram devido a diabetes fazendo desta patologia a responsável por 8.2% de todas as causas de morte nestas idades. Em Portugal a mortalidade por diabetes tem, no geral, vindo a diminuir, sendo o ano de 2015, o que apresentou uma taxa de mortalidade padronizada mais baixa (36).

1.5. Terapêutica

Os tratamentos para Diabetes Mellitus estão divididos em dois grandes grupos: a terapia antidiabética oral e a terapia injetável. Como já referido anteriormente a fisiopatologia da diabetes é complexa, no entanto contempla não só uma diminuição na produção de insulina como também no efeito das hormonas incretinas, aumento da lipólise e da reabsorção da glicose, aumento da produção hepática de glicose e da secreção de glucagon. A terapêutica estabelecida deve atuar em pelo menos um destes processos fisiológicos alterados considerando não só o controlo dos níveis de glicémia mas também das restantes complicações associadas á patologia (39,40). Os antidiabéticos orais subdividem-se em seis classes diferentes: sulfonilureias, biguanidas, tiazolidinedionas, inibidores da glucosidase α - intestinal, os inibidores da DPP-4 e os inibidores da SGLT2. Qualquer uma destas classes de fármacos pode ser usada em monoterapia ou em terapias combinadas. A escolha da terapêutica adequada deve ter em conta os níveis de glicémia, a idade do paciente, o perfil de segurança, efeitos no peso corporal, risco de ocorrência de hipoglicémias, tolerabilidade, efeitos secundários, estilo de vida do paciente e custos associados com a medicação (39).

A terapêutica para a diabetes é iniciada com alterações no regime alimentar e estilo de vida com introdução de exercício físico. A introdução de um antidiabético oral é feita posteriormente caso as alterações no estilo de vida não sejam suficientes. O fármaco que normalmente é prescrito em primeira linha é a metformina. Os novos antidiabéticos orais tais como os inibidores da DPP-4 e da SGLT2 são neste momento usados em segunda ou terceira linha. Se a terapêutica oral falhar é iniciada a terapêutica injetável, através de insulina ou agonistas da GLP-1 (41). Estes tratamentos são usados muitos deles em politerapia com combinações de fármacos já disponíveis no mercado e muitos deles apresentam efeitos adversos que podem aumentar ainda mais os factores de risco já presentes pela diabetes como seja: o aumento de peso, hipoglicemias e distúrbios gastro intestinais. Muitos dos tratamentos convencionalmente usados exibem uma perda de eficácia ao longo do tempo. Estima-se que apenas 25% dos pacientes conseguem valores de HbA_{1c} abaixo de 7% com recurso a monoterapia, isto sugere que a maioria dos pacientes necessita de mais do que um fármaco anti diabético para controlo dos níveis de glicémia (42,43). A *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)/American College of Endocrinology (ACE)* e a *American Diabetes Association (ADA)* sugerem alguns fluxogramas de ajuda á escolha do melhor regime terapêutico tendo em conta os níveis de HbA_{1c}, a sintomatologia apresentada pelo utente e a progressão da doença (39).

Existem algumas diferenças entre os algoritmos, principalmente a nível da estratificação das classes de fármacos. No fluxograma da AACE/ACE existem uma hierarquização para a escolha do fármaco a implementar após a metformina, o que não acontece no fluxograma realizado pela ADA (Anexo 1) (39). De facto, este é sempre um tema muito controverso. Como já referido a metformina é, em todas as *guidelines*, sugerida como primeira linha de tratamento, no entanto não existe consenso em relação que classes de fármacos podem ser usadas como segunda e terceira linha. Alguns autores defendem que como a metformina é maioritariamente um agente sensibilizante da ação da insulina que os fármacos usados em segunda linha tenham outros mecanismos de ação. De facto os estudos realizados anteriormente comprovaram que o uso de combinações fixas em doses previamente estabelecidas que se encontram no mercado tem benefícios tanto a nível do controlo glicémico como a nível da adesão á terapêutica (43).

1.5.1. Terapêutica Não Farmacológica

A otimização do estilo de vida é essencial para qualquer paciente com diabetes. A perda de peso é, na maioria dos casos, o primeiro passo. Como a grande maioria dos pacientes diabéticos tipo 2 tem excesso de peso este ponto torna-se fulcral para o sucesso da terapêutica. É importante estabelecer um plano nutricional que inclua uma diminuição no consumo calórico, diminuição do consumo de hidratos de carbono de absorção rápida e introdução do exercício físico(44). Uma vez que a diabetes está associada a inúmeras complicações é importante que os utentes tenham um acompanhamento periódico não só em consultas de seguimento da diabetes, mas também em consultas de oftalmologia e consultas do pé diabético. A educação da população para esta patologia é muito importante não só para garantir o pleno envolvimento do paciente para o seu tratamento, mas também a nível preventivo(40). Existe, no entanto, uma classe específica de utentes em que o controlo da diabetes deve ser muito bem balanceado. Devido ao aumento da esperança média de vida cada vez mais utentes idosos são diagnosticados com diabetes após os 75 anos de idade. Devido ao envelhecimento e á alteração dos processos fisiológicos há um aumento da intolerância á glicose e de resistência á insulina o que vai aumentar o risco de aparecimento da patologia nos idosos. Nestes casos o objetivo da terapêutica deve aumentar a qualidade de vida dos utentes não sendo demasiado restritiva nem com regimes farmacológicos demasiado complexos(44).

1.5.2. Terapêutica Farmacológica

1.5.2.1. Biguanidas (Metformina)

A metformina é um dos fármacos mais populares para controlo da glicémia, apesar do seu mecanismo de ação não estar ainda bem definido, este parece estar relacionado com a ativação da proteína cinase pelo AMP cíclico que conseqüentemente vai ativar o transporte da glicose através de vesículas até á superfície das células (45). A metformina é bastante eficaz em manter os níveis de glicémia controlados, com baixo custo e bom perfil de segurança (46). Esta classe de fármacos é também responsável pela modificação da secreção de insulina e inibição da absorção gastrointestinal de glicose. As biguanidas aumentam a utilização da glicose por parte dos músculos e adipócitos tornando-os mais sensíveis á insulina, inibem a produção de glicose hepática e diminuem a oxidação de ácidos gordos (47). A metformina é o fármaco mais usado para tratamento da diabetes sendo na maioria das vezes a primeira opção terapêutica num regime de 2000-2500 mg por dia (48). Em alguns estudos comparativos de eficácia com inibidores da DPP-4, tiazolidinedionas e sulfonilureias, a metformina comprovou obter um melhor controlo do peso corporal e redução do LDL. A metformina é um fármaco que apresenta um baixo risco de hipoglicémia e está relacionada com menor risco associado a mortalidade e morbidade por doença cardiovascular. Para além da capacidade em regular os níveis de glicémia a metformina melhora também a função endotelial, o stress oxidativo e o perfil lipídico. A sua eficácia tem sido comprovada tanto no uso em monoterapia como em combinação com outros fármacos (46). Os principais efeitos adversos da metformina estão relacionados com a sua concentração no lúmen intestinal antes da absorção e são na sua maioria efeitos gastrointestinais como a náusea, o enjoo e a diarreia (49). O uso da metformina está também relacionado com a má absorção da vitamina B12 o que pode provocar o desenvolvimento de anemia ou de neuropatia periférica. Recomenda-se a suplementação com vitamina B12 para utentes a realizar metformina diariamente por longos períodos de tempo (40,46,48). Para os utentes com função renal comprometida o uso deve ser controlado devido ao risco aumentado de ocorrência de acidose láctica (39). A metformina também é eficaz quando usada em combinação com outras classes de fármacos. Aliás o uso combinado da metformina já faz parte do plano terapêutico para controlo da glicémia havendo no mercado algumas associações disponíveis (46).

1.5.2.2. Sulfonilureias

Esta classe de fármacos foi uma das primeiras a ser usada no tratamento da diabetes. Ainda nos dias de hoje é largamente prescrita como segunda linha após a metformina. O seu mecanismo de ação é feito através do bloqueio dos canais de potássio sensíveis ao ATP nas células β pancreáticas levando à estimulação da libertação de insulina residual, por isso só pode ser feita em pacientes que tenham um mínimo de função pancreática (50). Esta classe de fármacos normalmente não é prescrita em primeira linha devido aos seus efeitos adversos. Em estudos comparativos de segurança demonstraram ser a classe de fármacos que mais poderia causar hipoglicémias estando também relacionadas com aumento de peso (40,48). Usadas em monoterapia mostraram ter a capacidade de reduzir a HbA1c em 1.5%, nos casos de combinação com outro antidiabético oral a redução da HbA1c foi de 1.62%, com a vantagem de que em terapias combinadas o aumento de peso era significativamente menor (50,51).

1.5.2.3. Tiazolinedionas

Esta classe de fármacos da qual se destaca a pioglitazona é normalmente usada em segunda ou terceira linha em conjunto com a metformina. O seu mecanismo de ação aumenta ou parcialmente mimetiza de forma seletiva certos efeitos da insulina, atuando como agonistas do PPAR- γ . Os PPARs surgiram associados às patologias metabólicas e à imunidade inata uma vez que são responsáveis pela regulação da homeostase energética. Particularmente o PPAR γ está envolvido na regulação da expressão de genes responsáveis pela homeostase da glicose e pelo metabolismo dos lípidos no tecido adiposo, resultando em efeitos metabólicos e vasculares e promovendo a sensibilidade das células à insulina (47,52). A pioglitazona apresenta um poder de redução da HbA1c muito bom e um risco de ocorrência de hipoglicémias baixo tem ainda a particularidade de conferir alguma proteção cardiovascular (40). Esta classe de fármacos pela interação com os recetores PPAR γ tem ainda a capacidade de reduzir agentes pro inflamatórios, nomeadamente os envolvidos nas complicações vasculares da diabetes, e aumentar os agentes anti oxidantes (52). Os principais efeitos secundários das tiazolinedionas são o ganho de peso, aumento da retenção de líquidos e hepatotoxicidade (40). As tiazolinedionas inibem a diferenciação dos osteoblastos e promovem a osteoclastogênese, o que pode proporcionar a ocorrência de fraturas ósseas principalmente em mulheres e utentes mais idosos (53). Apesar destes efeitos secundários a terapêutica com recurso às tiazolinedionas pode ser vantajosa quer em monoterapia ou em associação uma vez que são a única classe de fármacos que atuam na redução da resistência á

insulina, tem um bom perfil de segurança e eficácia e apresentam ainda a vantagem de serem medicamentos mais baratos comparativamente às classes mais recentes (54).

1.5.2.4. Inibidores da glucosidase α intestinal (Acarbose)

A acarbose é um inibidor da glucosidase α intestinal cujo mecanismo de ação consiste na inibição da degradação e absorção dos hidratos de carbono no intestino, reduzindo desta maneira o aporte de glicose para o sangue. Para além de reduzir os níveis de glicose sanguínea a acarbose também é responsável pela redução do peso corporal. Esta classe de fármacos é normalmente usada em segunda linha de terapêutica oral e pode ser usada em monoterapia ou em combinação, no entanto a sua eficácia é dependente do regime alimentar do utente. No geral os inibidores da glucosidase α intestinal tem um baixo poder de reduzir os valores da HbA1c situando-se apenas nos 0.5% e um baixo risco de ocorrência de hipoglicémias. Os principais efeitos secundários são distúrbios gastrointestinais como por exemplo náuseas e flatulência e estes são dependentes da dose administrada (40,55). A eficácia da acarbose no controlo da glicémia é dependente do regime alimentar do utente. Os inibidores da glucosidase α são usados na perspetiva de diminuir os níveis de glicose pós-prandiais, pelo seu mecanismo de ação de diminuição da absorção de hidratos de carbono no túbulo proximal. Este processo vai levar a um aumento de concentração de hidratos de carbono não digeridos na porção distal do tubo e pensa-se que tal possa fazer com que a secreção do GIP pelas células K diminua, aumentando assim a secreção de GLP-1 pelas células L. Esta sinergia de mecanismos de ação faz com que a acarbose possa ser usada em simultâneo com os inibidores da DPP-4. Esta associação de fármacos é pouco usada em Portugal no entanto tem bons resultados na diminuição da HbA1c sem agravamento de hipoglicémias ou outros efeitos adversos (56). Em Portugal o consumo dos inibidores da glucosidase α tem sofrido um decréscimo no número de embalagens consumidas situando-se o seu consumo nos 4% (4).

1.5.2.5. Glinidas

Esta classe de fármacos tem a capacidade de estimular a secreção de insulina pelas células β pancreáticas através da inibição dos canais de potássio (K^+) sensíveis ao ATP. A extensão da produção de insulina é dependente dos níveis de glicose no sangue não havendo risco de ocorrência de hipoglicémias. A sua prescrição não está recomendada em monoterapia no entanto pode ser usada nos pacientes que já estejam a realizar metformina mas que continuem com hiperglicémia

pós prandial. O fármaco mais usado desta classe é o Nateglinide que ao contrário dos restantes fármacos para a diabetes promove um controlo da glicémia mais rápido mas menos duradouro (47).

1.5.2.6. Inibidores da DPP-4

As principais hormonas incretinas são *glucose- dependent insulinotropic polypeptide* GIP e o GLP-1, *glucagon like peptide* (42). O mecanismo pelo qual estas hormonas intervêm no sistema de controlo dos níveis de glicose no sangue á muito que tem sido alvo de investigação como potencial para um novo tratamento. O GLP-1 é libertado pelas células L no intestino e o GIP é maioritariamente secretado pelas células K duodenais. Os seus efeitos consistem na estimulação da secreção de insulina, inibição da libertação de glucagon dependente dos níveis de glicose e promoção da proliferação das células β , reduzindo a sua apoptose (57). Estes mecanismos parecem estar diminuídos nos pacientes com DM2 principalmente devido á redução dos efeitos insulínótrópicos do GIP mas não do GLP-1. De facto, a administração de elevadas doses de GLP-1 em indivíduos diabéticos resultava num aumento da secreção da insulina o que não acontecia com a administração do GIP. Estes dados abriram hipótese para um novo mecanismo farmacológico de diminuição da glicose sanguínea que envolve as hormonas incretinas especialmente o GLP-1. O seu papel na redução dos níveis de glicose são maioritariamente a indução de libertação da insulina, redução dos níveis de glucagon, retardamento do esvaziamento gástricos e promoção da saciedade. O GLP-1 também desempenha um papel na proliferação das células β e na redução da sua apoptose (6).

A enzima DPP-4 é uma protéase responsável pela inativação do GLP-1 e do GIP. A DPP-4 é responsável pela clivação de dois aminoácidos terminais na cadeia peptídica com prolina e alanina na segunda posição da cadeia inativando assim o GLP-1 e o GIP (47). O peptídeo GLP-1 tem efeitos no nosso organismo ao nível não só do pâncreas mas também do coração, do estômago, cérebro e também efeitos indiretos no fígado e no músculo. Ao nível endócrino o GLP-1 tem a capacidade de estimular a produção de insulina e retardar o esvaziamento gástrico produzindo maior saciedade e reduzindo o peso corporal (42). Contudo a acção destas enzimas é rapidamente inativada através da degradação pela enzima DPP-4 (58,59). As gliptinas são uma classe de fármacos responsáveis pela inibição desta enzima aumentando a quantidade de GLP-1 disponível em circulação e promovendo o controlo dos níveis de glicémia (42).

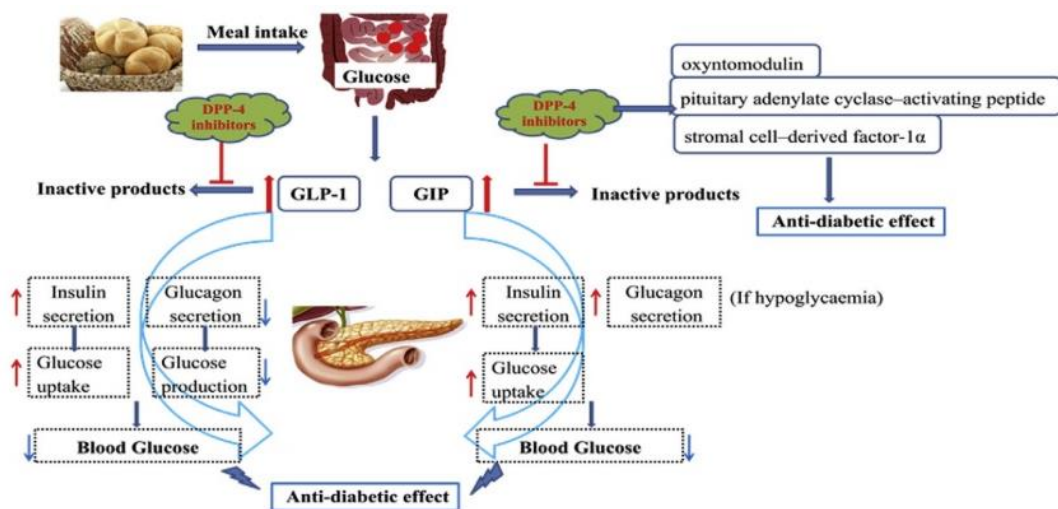


Figura 2 - Mecanismo de ação dos Inibidores da DPP 4. Fonte Li et all 2018

Os inibidores da DPP-4 promovem o controlo metabólico sem causar hipoglicémias severas o que é uma grande vantagem no uso desta nova classe. Na questão do aumento do peso não revelou ter grande influência (42,60). Em ensaios clínicos realizados nos Estados Unidos não se verificaram riscos cardiovasculares associados com as gliptinas (58). Em comparação com o uso da metformina em monoterapia ou em associação com um inibidor da DPP-4 houve uma redução estatisticamente significativa nos valores de HbA_{1c} e um aumento de pacientes a atingir níveis desejados de HbA_{1c} < 7%(58). Devido á natureza progressiva da DM2 existe um declínio gradual na eficácia da terapêutica oral. Como resultado o controlo dos níveis de glicémia vai sendo mais difícil de manter com o decorrer do tempo, aliás um dos fatores de avaliação é justamente o tempo decorrido desde o início da terapêutica oral até á passagem para insulina. Esse fator varia consoante o fármaco e o seu mecanismo de acção. Em comparação com as sulfonilureias, os pacientes a realizarem os inibidores da DPP-4 demonstraram ter menos probabilidade de passarem a usar insulina do que os restantes (61). No entanto apesar da segurança demonstrada por estas classes de fármacos elas não são desprovidas de efeitos adversos. A família das enzimas DPP-4 está envolvida em vários processos metabólicos e a sua inibição pode causar efeitos que não são propriamente os pretendidos (42). A probabilidade de ocorrência de hipoglicémias apenas foi reportada com uso em combinação com sulfonilureias. Em doentes com comprometimento renal a dose deve ser ajustado para evitar o potencial hipoglicemiante, o mesmo acontece para utentes que já tenham tido ou que apresentem propensão para pancreatite (6). Apesar da eficácia dos inibidores da DPP-4 e do seu perfil de segurança estes apresentam também alguns efeitos adversos mais notórios

como as infeções do trato respiratório superior nasofaringites e dores de cabeça. As gliptinas continuam a ser usadas em tratamento de segunda linha e muito raramente são usadas em monoterapia, uma das razões para tal são os custos ainda bastante elevados desta classe de fármacos. Com o seu potencial de complementaridade de mecanismo de acção são uma boa opção terapêutica para os pacientes que conseguem um valor favorável de HbA1c mas que continuam a apresentar valores de glicémia capilar bastante descontrolados, principalmente no período pós prandial (6).

1.5.2.7. Inibidores da SGLT2

O rim representa um papel fundamental na regulação dos níveis de glicose sanguíneos mediando a reabsorção de glicose novamente para o plasma, no túbulo renal proximal, após a sua excreção. Este mecanismo de adaptação de aproveitamento máximo da glicose está relacionado com os processos evolutivos de reserva de energia e calorías. Os transportadores SGLT1 e SGLT2 são os responsáveis pela reabsorção de 90% da glicose novamente para o plasma(62). Esta nova abordagem terapêutica vai precisamente impedir este mecanismo de reabsorção provocando um aumento da glicosúria e a concentração de glicose que é excretada pela urina. No entanto a glicosúria sempre foi tida, no passado, como uma consequência nefasta do distúrbio metabólico da diabetes, sendo muitas das vezes o primeiro sinal da presença da patologia, o facto de usarmos este processo mas na vertente terapêutica é sem dúvida um paradigma interessante(59,63).

A inibição dos SGLT2 vai permitir reduzir em grande parte a capacidade de reabsorção da glicose no túbulo proximal aumentando a sua excreção pelo rim(59). Assim como outros antidiabéticos orais os inibidores da SGLT2 tem a capacidade de reduzir a toxicidade provocada pelo excesso de glucose sanguínea e de promover uma maior sensibilidade das células á insulina. Esta classe de fármacos apresenta ainda mais algumas vantagens farmacológicas como sendo: um menor risco de hipoglicémias e um mecanismo independente da insulina não sendo afetado pela sua produção deficiente ou pela resistência da célula a esta. Como a quantidade de glicose excretada vai depender dos níveis sanguíneos desta e da taxa de filtração glomerular, a probabilidade de ocorrência de uma hipoglicemia é muito menor do que com outros fármacos. Outro dos benefícios dos inibidores da SGLT2 é o facto de promover uma diminuição de peso e de reduzir a pressão arterial relacionada com efeito osmótico (62,64). No entanto esta classe de fármacos também apresenta algumas desvantagens como por exemplo o facto de aumentarem a glicosúria podem

induzir diurese osmótica o que provoca sintomas de poliúria e polidipsia. O excesso de glicose na urina também pode provocar um aumento de infecções no trato urinário (59,65).

1.5.3. Terapêutica Injetável para a Diabetes

1.5.3.1. Análogos das Hormonas Incretinas (Análogos da GLP-1)

As incretinas são hormonas libertadas no intestino que tem ação em vários processos metabólicos diferentes e em vários tecidos. O uso da glicose é facilitado nos tecidos periféricos como é o caso dos músculos, devido ao equilíbrio entre a secreção da insulina dependente da glicose (59). Com o tratamento com agonistas da GLP-1 verificou-se um menor risco de hipoglicemias, uma redução no peso corporal e tensão arterial(40). Alguns estudos têm verificado a capacidade desta classe farmacológica em preservar as células β . Uma das grandes problemáticas da diabetes é a deterioração destas células e até então nenhuma das terapêuticas disponíveis tinha a capacidade de retardar esse acontecimento(41). Neste momento a terapia com análogos do GLP-1 é feita por injeção subcutânea. Alguns estudos tem demonstrado a superioridade do uso destes análogos em comparação com a insulina (66).

1.5.3.2. Insulina

De todos os tratamentos disponíveis para a diabetes, o uso de insulina é sem dúvida o mais eficaz em termos de controlo dos níveis de glicémia. No entanto são muitos os fatores a ter em conta para a decisão de iniciar a insulina no utente diabético tipo 2. Quando deve ser iniciada? Para quem deve ser prescrita? Que insulina usar? São questões que devem ser debatidas em colaboração com o utente, pois afeta em muito o seu quotidiano e a sua qualidade de vida nunca descuidando que sucesso da terapêutica está relacionado com a motivação do próprio utente (40). Para os utentes que já estejam a realizar 2 antidiabéticos orais e que tenham os valores de HbA1c \geq 8.0% não está recomendada a introdução de um terceiro fármaco hipoglicemiante. Nestes casos uma única dose diária de insulina basal acrescentada ao regime terapêutico já efetuado tem melhores efeitos sobre a HbA1c. A dose de insulina a fazer deve ser revista periodicamente para evitar episódios de hipoglicémia. Nos pacientes em que a introdução da insulina basal falha pode ser introduzido um análogo da GLP-1, um inibidor da SGLT-2 ou um inibidor da DPP-4.

1.5.4. Eficácia e Segurança dos Antidiabéticos Orais

Uma das preocupações aquando a escolha de um antidiabético oral é a sua proteção renal e cardiovascular. Os inibidores da SGLT2 estão contra indicados para insuficientes renais, já os inibidores da DPP-4 parecem ser seguros nos estudos realizados a curto prazo, não havendo para já informação nos seus efeitos a longo prazo(60). Neste momento estão a ser comercializados tanto na europa como nos Estados Unidos três fármacos inibidores da SGLT2: dapaglifozina, canaglifozina e empaglifozina (62).

Tabela 1- Comparação de efeitos secundários em termos de eficácia e segurança das novas classes de antidiabéticos orais. Fonte: Chen et al. 2016; Seshadri and Kirubha 2009; Tang et al. 2018; Konya et al. 2014; Pathak and Bridgeman 2010; Scheen 2015; Cavallo Perin and Fornengo 2011; Liu et al. 2015

	Inibidores da DPP-4	Inibidores da SGLT2
Efeitos Secundários	Infeções do trato respiratório superior; Nasofaringites; Dores de cabeça; Pancreatite	Poliúria e Polidipsia; Aumento da incidência de infeções urinárias; Candidíase Vaginal
Eficácia & Segurança	Não provocam hipoglicémias severas (exceto quando usadas em combinação com sulfonilureias); Não provoca aumento de peso nem alterações lipídicas; Baixo risco cardiovascular	Menor risco de ocorrência de hipoglicémias; Diminuição do peso; Redução da tensão arterial

A maioria dos estudos comparativos entre a metformina, os inibidores da DPP-4 e do SGLT2 demonstraram que os inibidores do SGLT2 tem mais eficácia na redução da HbA_{1c} e na diminuição do peso (67). Como já referido a patologia da diabetes está muito relacionada com o aparecimento de complicações micro e macrovasculares, daí a importância da escolha do fármaco que para além de controlar os valores de glicémia seja cardioprotector. De facto as grandes complicações e causa de morte em doentes diabéticos são as complicações cardiovasculares, o uso de um antidiabético oral que seja capaz de reduzir este risco é claramente uma boa aposta (35). Os inibidores da SGLT2 e os análogos do GLP-1 revelaram ter um benefício neste tipo de complicações (68). O ensaio clínico

EMPA-REG, realizado em 7020 pacientes com diabetes tipo 2 consistiu na administração aleatória de 10 ou 25 mg de empaglifozina ou placebo por dia. O objetivo principal do estudo foi identificar mortes causadas por questões cardiovasculares. O estudo revelou que nos utentes a realizarem a empaglifozina houve uma diminuição do risco relativo de morte cardiovascular de 38% e 35% no risco de hospitalizações por ataque cardíaco (68). Outro estudo que recolheu informação sobre ensaios clínicos realizados com inibidores da SGLT2 concluiu que o uso destes fármacos reduziu o risco de enfarte do miocárdio em 20% e de falência cardíaca em 35% (69). O uso de inibidores da DPP-4 em relação a outras classes de fármacos teve algumas vantagens também a nível cardiovascular revelando uma redução em 8.5% no risco de enfarte do miocárdio, redução no aparecimento de AVC e situações de falência cardíaca. No entanto apenas os inibidores da SGLT2 é que demonstraram ter um melhoramento realmente significativo com apenas 1.9% de mortes ocorridas em pacientes medicados contra 2.6% nos grupos controlo (69). Um estudo realizado por Schernthaner et al em 2013 comparou a terapêutica com a canaglifozina, inibidor da SGLT2 e a sitagliptina inibidor da DPP-4 e os seus efeitos a nível da diminuição da HbA_{1c} e impacto dos efeitos adversos nos doentes que já estavam a realizar terapêutica com metformina e sulfonilureia. O estudo conclui que os inibidores da SGLT2 são uma boa opção de tratamento e controlo da diabetes mantendo os níveis de HbA_{1c} em valores desejáveis e ajudando na redução de peso. No entanto aumentam a probabilidade de aparecimento de infeções genitais e no trato urinário (70).

1.5.5. Impacto Socioeconômico da Diabetes

Em toda a Europa o consumo de medicamentos para a diabetes tem estado a aumentar significativamente nos últimos anos, as razões apontadas para esta dinâmica, são para além do aumento da prevalência da doença, o aumento do número e da proporção de pessoas tratadas (4). Os cuidados médicos de prevenção das complicações desta patologia, assim como os medicamentos usados no controlo e tratamento tem custos elevados para o SNS e para o utente. O crescimento dos custos dos medicamentos para a diabetes tem assumido uma especial preponderância e relevância face ao crescimento efetivo do consumo, quantificado em número de embalagens vendidas. Os utentes do SNS têm encargos diretos de 22 milhões de euros com o consumo de antidiabéticos orais e de insulinas, o que representa 8,4% dos custos do mercado de ambulatório com estes medicamentos no último ano. A trajetória evolutiva da despesa em medicamentos é explicada, em grande medida, pelo aumento exponencial do custo dos antidiabéticos não insulínicos, decorrente da introdução de novas apresentações e de novos princípios ativos, mas também pelo aumento do valor associado à introdução de novos tratamentos

injetáveis (4). Na área da diabetes assumem particular relevância o consumo de novas insulinas e dos novos antidiabéticos que assumem expressão nos encargos financeiros imputados ao SNS. Os valores do consumo de antidiabéticos orais continuam a aumentar tanto em número de embalagens dispensadas como em encargos para o SNS. Este aumento de encargos diz sobretudo respeito aos antidiabéticos orais, introduzidos nos últimos anos, nomeadamente os inibidores da DPP4 individualmente ou em combinação com a metformina (71). Estes fármacos representam mais de 1/3 do volume de embalagens e de 75% do valor das vendas de anti diabéticos em Portugal. No total os custos dos medicamentos anti diabéticos em 2015 estava na ordem dos 276.4 milhões de euros (4).

1.6. Adesão á Terapêutica na Diabetes

Não existe um consenso quando chega a altura de diferenciar o que é adesão á terapêutica daquilo que não é, no entanto entende-se por adesão á terapêutica como a utilização de pelo menos 80% do total de medicamentos prescritos, tendo em conta os horários doses e tempo de tratamento (72). Mas a OMS vai mais além do que somente envolver a terapia farmacológica e entende por adesão, o comportamento de um indivíduo em tomar a medicação, seguir um regime alimentar ou realizar mudanças no seu estilo de vida seguindo recomendações de um profissional de saúde (8,73).

O que neste momento é consensual é que a adesão á terapêutica é um ponto fulcral para a gestão e otimização de todas as patologias o que se torna ainda mais relevante quando falamos de patologias crónicas. O facto que os utentes podiam não realizar a terapêutica conforme indicada pelo clínico foi enunciada pela primeira vez por Hipócrates. Já nessa altura se estabeleceu o conceito de que o não cumprimento da terapêutica comprometia o controlo da patologia aumentando os riscos associados com a mesma e pondo em causa a segurança do paciente e a sua qualidade de vida. Neste momento estima-se que cerca de 50% dos utentes com patologias crónicas não cumprem os regimes terapêuticos na sua totalidade, o que se torna num desafio intenso para os profissionais de saúde (8).

A diabetes é uma das principais causas de morbilidade e perda de qualidade de vida dos utentes. O doente diabético tem uma elevada probabilidade de desenvolver uma série de outras patologias como é o caso de neuropatia periférica, doença renal, cegueira e aumento do risco cardiovascular e AVC. Como já foi referido o tratamento da DM2 passa em primeiro lugar por alterações no estilo

de vida, posterior administração de fármacos orais e/ou introdução da terapia injetável no caso da falha dos dois primeiros. Muitos destes fármacos são usados em combinação potenciando o seu poder hipoglicemiante mas também os seus efeitos adversos e falhas na terapêutica. A adesão á terapêutica é uma problemática no doente diabético o que naturalmente causa falha no tratamento aumentando o risco de complicações relacionadas com esta patologia. As principais barreiras á adesão á terapêutica estão relacionadas com a polimedicação, regimes terapêuticos complexos, efeitos adversos causados pela medicação e o medo do utente de sofrer uma hipoglicémia em público (74,75). Apesar da importância da adesão á terapêutica farmacológica especialmente em doenças crónicas é exatamente neste campo que as estratégias falham para alcançar os objetivos. Os fatores associados á não adesão á terapêutica podem estar relacionados com o paciente, com a terapêutica implementada ou com o próprio sistema de saúde.

Os fatores relacionados com o próprio paciente podem ser demográficos como a idade, género, grau de escolaridade, podem também ser fatores psicológicos relacionados com as crenças do paciente, a sua própria motivação para seguir a terapêutica e a relação de confiança que mantém com o médico que o acompanha. O conhecimento que o utente tem sobre a sua patologia e os riscos que esta acarreta também é um fator de contributo para a adesão á terapêutica (76). Outros fatores importantes são os relacionados com o regime terapêutico implementado, complexidade das posologias e possíveis efeitos secundários. Um dos factores que também tem uma forte influência na adesão está relacionado com o próprio sistema de saúde e com a acessibilidade dos utentes às consultas e aos cuidados de saúde primários (74).

1.7. Avaliação da Adesão á Terapêutica

A avaliação da adesão á terapêutica é um processo complexo e difícil, existem alguns métodos que podem ser usados para tal, no entanto não existe nenhum em concreto que possa ser considerado o gold-standard (77). O autorrelato do utente, contagem manual ou eletrónica de medicamentos são considerados métodos indiretos para avaliação da adesão. Dos métodos diretos que podem ser usados destacam-se a pesquisa de concentração de fármaco ou dos seus metabolitos no sangue, que apesar de serem mais precisos do que os métodos indiretos, apresentam, no entanto, algumas desvantagens. São técnicas mais trabalhosas e mais caras e podem desencadear no utente um sentimento de desconfiança que não é benéfico para melhorar a adesão deste e a confiança que deposita nos profissionais que o acompanham(78).

Outra opção de avaliação mais simples e bem mais inócua é o preenchimento de questionários que é útil não só para avaliar a adesão dos utentes á terapêutica mas também para perceber a eficácia desta, a satisfação do utente em relação aos medicamentos e o impacto que estes têm na sua qualidade de vida (72). A escolha do método mais indicado para avaliação da adesão a terapêutica deve ser feita de acordo com a utilidade, simplicidade, eficácia e objetivos por parte do clínico. A entrega de um questionário é uma ferramenta simples de fácil compreensão por parte do utente.

Tabela 2 Vantagens e desvantagens do uso de métodos diretos ou indiretos de avaliação de adesão á terapêutica.
Fonte: *Surekha A et al. 2016; Hawkshead JJ. et al. 2015; Kevin C. F. 1999.*

	Método Direto		Método Indireto		
	Observação Direta da Terapêutica	Determinação da presença de fármaco no sangue e/ou na urina	Contagem de Medicamentos	Autorrelato do utente	Questionário
Vantagens	Simple; Objetivo	Mais exato; Poucas Viés; Não pode ser manipulado pelo utente	Simple; Fácil execução; Quantificável; Barato	Fácil execução; Simple; Barato	Simple; Fácil execução; Permite avaliar também o impacto da terapêutica na qualidade de vida
Desvantagens	Nem sempre de fácil execução; Pode ser manipulado pelo utente	Mais complexo; Dispendioso; Necessita de profissionais qualificados	Manipulável pelo utente; Não é aplicável a todas as formas farmacêuticas;	Pode ser manipulado pelo utente; Pouca credibilidade	Pode ser manipulado pelo utente; Pouco preciso para ensaios clínicos

Pode ser entregue diretamente ao utente ou ser enviado através de e-mail e permite ao investigador obter uma análise qualitativa da adesão por parte do utente, no entanto também apresentam algumas desvantagens como por exemplo a falta de informação contínua e a possibilidade de respostas falseadas por parte do utente (79).

Uma abordagem multidisciplinar é importante para aumentar a adesão á terapêutica destes utentes. Melhoria do conhecimento do utente face á diabetes, intervenções educacionais, mudança de hábitos e estilos de vida e envolvimento de todos os profissionais no acompanhamento do utente (75). O papel do profissional de farmácia na adesão á terapêutica da diabetes é extremamente importante e deve ser valorizado, uma vez que a proximidade com o utente é maior. Existe mais facilidade em fazer um acompanhamento do utente na sua terapêutica considerando

questões relacionadas com os fármacos, como são o caso das reações adversas e interação medicamentosa. Alguns estudos tem comprovado que a intervenção do profissional de farmácia tem um impacto positivo na adesão á terapêutica (75). Uma das medidas propostas seria a criação de um sistema de “consultas” no âmbito da farmácia comunitária com entrevistas regulares com os utentes para permitir um seguimento mais constante e um melhor esclarecimento sobre a patologia. Têm sido estudados o papel do profissional de farmácia no melhoramento da adesão com resultados bastante positivos nesta área. O facto de a farmácia ser um espaço de saúde com acesso facilitado para os utentes permite que estes tenham um acompanhamento mais próximo de esclarecimento de dúvidas sobre o regime terapêutico realizado e possam mais facilmente reportar efeitos secundários da medicação (76). O encaminhamento dos utentes para as consultas de nutrição, consulta do pé diabético e acompanhamento em oftalmologia também são medidas de cuidados de saúde primários que devem ser tidas muito em conta (75).

1.8. Qualidade de Vida Relacionada com Saúde

Os estudos que correlacionam a qualidade de vida dos utentes com a sua saúde são bastante complexos. Apesar do conceito de qualidade de vida ser bastante abrangente ele aparece muitas vezes associado ao conceito de saúde, isto porque apesar da saúde não ser o único factor que tem influência na qualidade de vida tem uma grande importância nesta. O conceito de qualidade de vida é multidimensional e dinâmico alterando consoante a perspetiva pessoal. De facto, os estudos mais publicados na literatura são maioritariamente descritivos e centram-se pouco na definição o que não acontece por acaso. A definição de qualidade de vida é muito subjetiva e por isso difícil de ser classificada e quantificada. A própria percepção de bem-estar é extremamente individualista e pessoal pois nem todos temos o mesmo padrão de referência do que consideramos um bom estado saúde com um estado satisfatório ou com uma má qualidade de saúde, e quanto esta condição influencia nas nossas atividades diárias. Aliás na sua publicação de 1991 Lawton referiu-se ao conceito de qualidade de vida como “uma avaliação multidimensional delineada por critérios intrapessoais e socio-normativos com uma forte interligação entre o indivíduo e o ambiente”. A condição acentua-se quando falamos de idosos polimedicados, que são a grande maioria dos utentes diabéticos em Portugal, uma vez que são um grupo com uma percepção diferente a nível das suas capacidades físicas e vulnerabilidades mentais assim como no acesso mais dificultado aos cuidados de saúde (80). Existe uma necessidade crescente em se medir resultados

em saúde, principalmente os baseados na percepção dos próprios utentes. Existem alguns estudos realizados na análise da perspectiva dos utentes diabéticos em relação à doença numa tentativa de melhorar os aspetos psicossociais da mesma. No entanto existem poucos estudos que correlacionem a qualidade de vida dos utentes com a satisfação do seu tratamento, que são dados de extrema importância para adesão à terapêutica e correto controlo da patologia. Foi este o objetivo do estudo PANORAMA. Pela análise dos dados obtidos houve uma diferença no controlo dos valores da glicémia e a duração e complexidade do tratamento. Os indivíduos com diagnóstico da doença mais recente e com esquemas terapêuticos mais simples tinham mais controlo dos níveis de glicemia (81). Pacientes com níveis não controlados de glicose e esquemas terapêuticos mais complexos tem menor nível de qualidade de vida. No geral a satisfação dos indivíduos com o tratamento realizado foi positiva.

Um estudo realizado por Abbatecola AM, *et al* (2015) numa população geriátrica em Itália tinha como objetivo relacionar o controlo dos níveis da glicémia com a qualidade de vida dos indivíduos diabéticos. As conclusões do estudo foram principalmente que uma qualidade de vida melhor e um melhor esclarecimento e aceitação da patologia estavam relacionados com melhor controlo dos níveis de glicémia ao longo do tempo. Existem muitos aspetos psicossociais que podem ser determinantes para a adesão à terapêutica. Desde logo o ambiente em que está inserido o utente, o apoio familiar e o quanto a diabetes influencia as decisões do dia a dia. Curiosamente um dos aspetos que mais impacto negativo tem na qualidade de vida dos inquiridos era precisamente a “liberdade de comer o que quiser”. Com o decorrer do estudo pôde-se verificar que no que toca a uma população geriátrica o uso de um antidiabético oral é preferível ao uso de insulina especialmente se o idoso não tem um cuidador permanente consigo. No entanto uma das falhas apontadas é a falta de estudos do impacto que estes fármacos tem na qualidade de vida dos utentes (9). A principal conclusão do estudo foi que um indivíduo diabético que tenha mais conhecimento da patologia e dos seus factores de risco e que tenha uma terapia adequada ao seu estilo de vida tem um nível de qualidade de vida melhor o que leva a uma maior adesão à terapêutica farmacológica e não farmacológica (alteração de hábitos/ horários de alimentação, prática de desporto etc) o que culmina com o melhor controlo dos níveis de glicemia (9).

Vários estudos apontam para a hipótese de que a diabetes é um factor de predisposição para desenvolvimento de síndrome depressivo. Uma meta análise realizada por Nouwen et al concluiu que 24% dos utentes diabéticos tipo 2 tinham um risco mais elevado de desenvolvimento de depressão o que por conseguinte afeta a capacidade de trabalho, de auto cuidado e de

desenvolvimento de atividades diárias, sendo uma patologia extremamente incapacitante tem um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes (82,83). A justificação apresentada para este risco aumentado é o facto da diabetes ser uma patologia com algumas restrições a nível alimentar, que exige algum acompanhamento de profissionais de saúde em consultas médicas e serviços de enfermagem. A diabetes especialmente a tipo 2 está relacionada com o aumento de peso o que também está intimamente relacionada com o desenvolvimento de depressão (83).

2. Material e métodos

2.1. Metodologia Geral

2.1.1 Desenho Do Estudo

Tendo em conta que o principal objetivo era perceber se os efeitos secundários da medicação antidiabética estão a influenciar a adesão á terapêutica e a qualidade de vida dos utentes foi desenvolvido um estudo classificado como observacional, descritivo, correlacional de coorte transversal. Como não pretendemos causar modificações ou interferir com o objecto de estudo ao longo do processo de recolha de dados o estudo é classificado como observacional. O estudo é descritivo e correlacional uma vez que objetivo é recolher informação para poder ser correlacionada e negar ou confirmar hipóteses. O estudo é transversal porque a recolha da informação é feita apenas num dado momento. A grande vantagem deste tipo de estudo é permitir ao investigador um fácil acesso aos dados, de uma maneira rápida e económica onde também é tida em conta a perceção do utente (84).

O estudo decorreu em farmácias comunitárias dos distritos de Aveiro, Coimbra, Lisboa, Santarém e Algarve. O início da recolha de dados foi em Setembro de 2018 e decorreu pelo período de 5 meses até Fevereiro de 2019.

Os critérios de seleção para a participação no estudo foram os seguintes: participantes com mais de 18 anos e diagnosticados com Diabetes Tipo 2 que á data do estudo estivessem a realizar terapêutica com inibidores da DPP-4 ou SGLT2, sozinhos ou em associação com outros antidiabéticos orais ou injetáveis. A amostra foi composta por 65 indivíduos que preenchiam os requisitos acima descritos.

2.2. Instrumento de Recolha de Dados

O instrumento para recolha de dados utilizado foi um questionário. Para além da caracterização sociodemográfica e clínica da amostra o questionário encontra-se dividido em 3 partes: Inventário de Eventos Adversos; Medidas de Adesão à Terapêutica e o Estado de Saúde Geral (EuroQol EQ-5D-3L). O instrumento de recolha de dados foi facultado aos utentes que concordaram em participar no estudo podendo ser respondido pelo próprio ou com auxílio de terceiros no caso de utentes analfabetos.

2.2.1. Inventário de Eventos Adversos

Com o objetivo de perceber quais os eventos adversos associados aos antidiabéticos que mais frequentemente eram reportados pelos utentes, utilizamos um instrumento de recolha de dados que para além desta informação também permitisse perceber a intensidade em que eram sentidos. Para tal foi utilizada uma adaptação do Inventário de Eventos Adversos, previamente testado e validado para a população Portuguesa por Cruz RS. *et al* (2015). Este instrumento permite a avaliação do impacto dos eventos adversos da terapêutica com antidiabéticos orais na população de diabéticos tipo 2 (85). A versão do questionário utilizado neste estudo consistia em 24 itens de eventos adversos e uma escala de Likert com quatro níveis de intensidade: 1- Nunca/ Não; 2- Poucas Vezes/ Pouco intenso; 3-Muitas Vezes/ Muito; 4- Sempre/Sim. Devido ao elevado número de eventos adversos houve a necessidade de transformar a escala de Likert numa variável mais simplificada. Para cada evento foi considerado “Não sentiu” todas as respostas assinaladas com “Nunca/ Não”, para as restantes respostas foram consideradas “Sentiu”. Para cada utente também foram quantificados o número de eventos adversos sentidos.

2.2.2 Medidas de Adesão à Terapêutica

Como já referido anteriormente existem vários métodos de avaliação da adesão à terapêutica. Tendo em conta a diversidade e a complexidade dos comportamentos dos utentes face aos tratamentos compreende-se a dificuldade em determinar de forma precisa o nível de adesão, na medida em que este depende do tipo de doença, do regime terapêutico e das condições sociológicas do doente. Para tal revelou-se importante a seleção de um método que fosse eficaz, simples e de fácil aplicação. Por isso optamos por um método indireto através da entrega do questionário de Medidas de Adesão à Terapêutica, adaptado e validado para a população Portuguesa (86). Este instrumento permite avaliar o comportamento dos utentes face ao cumprimento da terapêutica prescrita e é composto por 7 questões e uma escala de Likert de seis pontos para cada questão: 1- Sempre, 2- Quase sempre, 3- Com frequência, 4- Por vezes, 5- Raramente, 6- Nunca. Esta escala de Likert pode ainda ser convertida numa escala dicotómica

(Aderente/Não Aderente) que foi o que fizemos para o nosso estudo. A conversão foi feita segundo os seguintes critérios: as respostas de 1- Sempre, 2- Quase sempre, 3- Com frequência, 4- Por vezes, 5- Raramente são consideradas não aderentes e que a resposta 6- Nunca é considerada aderentes. O índice de adesão á terapêutica foi obtido através do somatório de cada questão do MAT transformando assim a variável numa variável numérica escalar.

Da análise do questionário de adesão á terapêutica é importante referir que são apenas consideradas para o somatório de adesão as primeiras 7 questões uma vez que a 8ª questão foi acrescentada posteriormente ao questionário original e que por essa razão irá ser tratada individualmente.

2.2.3 Estado de Saúde Geral: EQ-5D-3L

Actualmente existem várias medidas validadas e que são seguras para poderem ser usadas na avaliação da percepção do utente sobre o seu estado de saúde. Uma das medidas mais utilizadas para avaliar o nível de satisfação com a saúde dos utentes é o EQ-5D-3L. O teste compreende 5 dimensões: a mobilidade, o autocuidado, as atividades diárias, a dor e o desconforto a ansiedade e a depressão em que cada dimensão comporta 3 níveis de classificação (87). O uso de um teste que foque todos os domínios tanto os relacionados com as capacidades físicas, como mentais e sociais permite uma visão mais abrangente do conceito de qualidade de vida permitindo assim direccionar os recursos de cuidados em saúde para as áreas de maior enfoque com a finalidade de promover o maior bem-estar dos utentes (88). Para a realização deste estudo foi usado um instrumento genérico de avaliação do estado de saúde do doente, o EuroQol-EQ-5D-3L, já previamente validado em Portugal (89). Apesar de ser simples e bastante intuitivo a ser preenchido, é um instrumento que permite aferir a percepção que o utente tem do seu estado de saúde e qualidade de vida. É composto por duas partes: o sistema descritivo EQ-5D-3L que permite medir a condição de saúde nos cinco domínios de Mobilidade, Cuidados Pessoais, Atividades Habituais, Dor/ Mal-Estar e Ansiedade/ Depressão em 3 níveis diferentes: não há problemas, existem alguns problemas, ou problemas extremos.

A outra parte do questionário o EQ-VAS permite o registo da percepção do utente em relação ao seu estado de saúde numa escala visual numérica vertical de 0 a 100 em que 0 representa o *pior estado de saúde que possa imaginar* e 100 o *melhor estado de saúde que possa imaginar*.

2.2.4 Análise Estatística

Para a realização deste estudo foram utilizadas técnicas de estatística descritiva, como medidas de frequência absoluta e relativa, medidas de tendência central (média, moda e mediana) e medidas de dispersão (valor máximo, mínimo e desvio padrão). Foram também utilizadas técnicas de estatística inferencial com a aplicação de testes de correlação como coeficiente de significância de *Spearman*, teste do *qui Quadrado* etc. Para podermos testar a normalidade da distribuição de frequências das variáveis do estudo foi utilizado o teste *Kolmogorov-Smirnov*.

Como a grande maioria das variáveis presentes no estudo não apresentava uma distribuição normal ($p < 0.05$) tivemos de optar, maioritariamente, pela realização de testes não paramétricos tendo sido estabelecida um valor de significância de 0.05 ($p < 0.05$) para um intervalo de confiança de 95%.

Para a organização e sistematização da informação obtida e para posterior obtenção de resultados descritivos e correlacionais foi utilizado o programa de tratamento de dados estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) na versão 25.0.

2.2.5 Considerações Éticas

O instrumento de recolha de dados foi entregue em farmácias comunitárias sob conhecimento prévio e respetiva autorização de todos os Diretores/as Técnicos/as dos respetivos estabelecimentos. O documento de pedido de colaboração para este estudo entregue aos DT encontra-se para consulta em anexo (Anexo 2).

A todos os participantes foi facultada informação acerca do estudo e da importância da sua participação. O envolvimento no estudo foi feito de livre vontade pelos utentes com a segurança de que independentemente da sua participação ou não, e das respostas dadas no questionário não surgiria qualquer malefício para si ou para a sua terapêutica.

Aos participantes foi facultado um consentimento informado, garantido a proteção dos seus dados pessoais e da não publicação dos mesmos. Reservando assim o respeito pela sua privacidade. O documento entregue aos participantes pode ser visualizado em anexo (Anexo3).

3. Resultados e Discussão

3.1 Caracterização Sociodemográfica

Terminado o período estipulado para a aplicação dos questionários, a amostra deste estudo ficou composta por 65 indivíduos diabéticos tipo 2.

Da caracterização sociodemográfica da população representada na tabela 3, podemos concluir que 55.4% dos inquiridos eram do sexo masculino (n= 36), contrabalançando com os 44.6% dos utentes que eram mulheres (n=29). A idade dos utentes inquiridos situava-se entre os 43 e os 87 anos, apresentando a população uma média de idades na casa dos 64.8 anos e uma mediana de 65 anos, a distribuição desta variável é normal ($p > 0.05$).

Tabela 3 Caracterização sociodemográfica da amostra (n=65)

	VARIÁVEL	n (%)
Sexo	Masculino	36 (55.4%)
	Feminino	29 (44.6%)
Idade	Min: 43; Max: 87; x= 64.80; Mediana= 65	
Nacionalidade	Portuguesa	64 (98.5)
	Venezuelana	1 (1.5%)
Habilitações Literárias	Não sabe ler nem escrever	1 (1.5%)
	Ensino Primário	25 (38.5%)
	Ensino Básico	14 (21.5%)
	Ensino Secundário	13 (20%)
	Ensino Superior	12 (18.5%)
Situação Profissional	Trabalhador por conta de outrem	18 (27.7%)
	Trabalhador por conta própria	7 (10.8%)
	Doméstica	6 (9.2%)
Situação Familiar	Reformado	34 (52.3%)
	Casado	52 (80%)
	Solteiro	1 (1.5%)
	Viúvo	9 (13.8%)
	Divorciado	1 (1.5%)
Agregado Familiar	União de facto	2 (3.1%)
	Vivo Sozinho	11 (16.9%)
	Vivo Acompanhado	54 (83.1%)
Nível Socioeconómico	Alto	2 (3.1%)
	Médio	45 (69.2%)
	Baixo	14 (21.5%)
	Sem opinião	4 (6.2%)

A maioria dos utentes inquiridos eram portugueses (n=64) tendo sido apenas obtido um utente com nacionalidade venezuelana (n=1).

Quanto às habilitações literárias a grande maioria tinha apenas o ensino primário, antiga 4ª Classe logo temos uma população com um nível de literacia mais baixo. No que diz respeito à situação profissional, 34 dos inquiridos encontram-se reformados (52.3%), apenas um total de 31 utentes se encontravam profissionalmente ativos sendo que destes 27.7% trabalhavam por conta de outrem, 10.8% eram trabalhadores por conta própria e apenas 9.2% eram domésticos. Grande parte dos inquiridos são casados (80%) e naturalmente vivem acompanhados (83.1%).

No que diz respeito ao nível socioeconómico dos inquiridos, 45 utentes consideram que o seu nível é médio o que corresponde a 69.2% da amostra, apenas 3.1% considera o seu nível socioeconómico alto e por fim 14 inquiridos expressaram um nível baixo (21.5%), quatro utentes revelaram não ter opinião sobre o assunto.

Da análise inferencial destes resultados representados na tabela 4 podemos referenciar uma correlação significativa e positiva entre as habilitações literárias e o nível socioeconómico dos inquiridos ($r= 0.462$; $p=0$).

Tabela 4 Relação entre as habilitações literárias e o nível socioeconómico dos indivíduos

VARIÁVEIS	Habilitações Literárias		
	n	rô de Spearman	P
Nível Socioeconómico	65	0.462	0.000

3.2. Caracterização do Perfil Clínico

Quanto à caracterização do perfil clínico da amostra, esta encontra-se esquematizada na tabela 5. O tempo que os utentes convivem com a diabetes a sua média foi de 12.7 anos (desvio padrão de 9.01). Os utentes que tinham o diagnóstico mais recente contavam com 2 anos e os utentes diagnosticados à mais tempo nenhum ultrapassava os 50 anos.

Quanto ao tipo de terapêutica que era realizada pelos utentes inquiridos, 48 (73.8%) tinham apenas terapêutica oral e 17 (26.2%) utentes que para além da terapêutica oral tinham também medicação injetável.

Tabela 5 Resumo das características do perfil clínico da amostra

VARIÁVEL	Perfil Clínico	
Tempo Diagnóstico da Diabetes	Min: 2; Max: 50; X= 12.66 ;dp=9.01	
		n (%)
Tipo de Medicação	Oral	48 (73.8%)
	Oral + Injetável	17 (26.2%)
Situações Clínicas	HTA	44 (67.7%)
	Insuficiência Renal	2 (3.1%)
	Dislipidemia	41 (63.1%)
	Obesidade	24 (36.9%)
	Retinopatia	13 (20.0%)
	Pé Diabético	4 (6.2%)
	Outras Situações	2 (3.1%)
Prática de Desporto	Não	41 (63.1%)
	Uma vez por semana	5 (7.7%)
	Duas vezes por semana	10 (15.4)
	Três ou mais vezes por semana	9 (13.8%)

A diabetes é uma patologia multidimensional que arrasta consigo outro tipo de comorbidades, por isso tornou se importante perceber que outro tipo de patologias tinham os utentes em estudo para além da Diabetes. Da análise da amostra podemos verificar que as patologias mais prevalentes eram a hipertensão arterial presentes em 67.7%, a dislipidémia em 63.1% da amostra, seguidas da obesidade em 36.9%, a retinopatia em 20% da amostra e o pé diabético em 6.2%. Outras situações clínicas que foram reportadas pelos utentes, mas em número muito reduzido (n=2; corresponde a 3.1%) foram quadros de bronquites asmática e depressão.

Um das primeiras medidas para controlo da Diabetes é, para além da alteração do regime alimentar, a introdução do exercício físico daí ser importante perceber se os utentes diabéticos estão a praticar exercício o que pela análise da amostra não se verificou. Apenas 24 dos inquiridos (36.9%) praticavam desporto, na sua maioria os utentes não praticavam qualquer tipo de atividade física (63.1%).

3.3. Inventário dos Eventos Adversos

Tendo em conta a recolha de dados do inventário de eventos adversos dos utentes a realizar os novos antidiabéticos orais podemos verificar que os eventos adversos mais assinalados pelos inquiridos foram principalmente a “Boca Seca” (35.4%), alguns efeitos gastrointestinais também foram identificados pelos utentes como frequentes, tais como a “Distensão Abdominal” (15.4%), a “Obstipação” (16.9%) e a “Flatulência” sendo este último um dos efeitos adversos que mais se fez sentir com 26.2% da população a referir o seu aparecimento muitas vezes.

Tabela 6 Resumo das respostas ao Inventário dos Eventos Adversos

	Não/ Nunca n (%)	Pouca Vezes/ Pouco Intenso n (%)	Muitas Vezes/ Muito Intenso n (%)	Sempre/ Sim n (%)
Boca Seca	21 (32.3%)	17 (26.2%)	23 (35.4%)	4 (6.2%)
Flatulência	22 (33.8%)	25 (38.5%)	17 (26.2%)	1 (1.5%)
Nasofaringites	30 (46.2%)	33 (50.8%)	2 (3.1%)	
Distensão Abdominal	33 (50.8%)	19 (15.4%)	10 (15.4%)	3 (4.6%)
Edemas Periféricos	35 (53.8%)	15 (23.1%)	11 (16.9%)	4 (6.2%)
Hipoglicémias	36 (55.4%)	23 (35.4%)	5 (7.7%)	1 (1.5%)
Sonolência	36 (55.4%)	18 (27.7%)	7 (10.8%)	4 (6.2%)
Cefaleias	37 (56.9%)	20 (30.8%)	6 (9.2%)	2 (3.1%)
Obstipação	39 (60%)	13 (20%)	11 (16.9%)	2 (3.1%)
Aumento de Peso	40 (61.5%)	17 (26.2%)	5 (7.7%)	3 (4.6%)
Tonturas	41 (63.1%)	20 (30.8%)	1 (1.5%)	3 (4.6%)
Parestesias	41 (63.1%)	15 (23.1%)	7 (10.8%)	2 (3.1%)
Dor Epigástrica	43 (66.2%)	19 (29.2%)	3 (4.6%)	
Diarreia	45 (69.2%)	15 (23.1%)	5 (7.7%)	
Reações Alérgicas	47 (72.3%)	13 (20%)	5 (7.7%)	
Desconforto genital	50 (76.9%)	8 (12.3%)	6 (9.2%)	1 (1.5%)
Infeções Urinárias	51 (78.5%)	8 (12.3%)	5 (7.7%)	1 (1.5%)
Aerofagia	51 (78.5%)	9 (13.8%)	4 (6.2%)	1 (1.5%)
Perda de Appetite	52 (80%)	12 (18.5%)	1 (1.5%)	
Dispneia	54 (83.1%)	8 (12.3%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)
Infeções Respiratórias	57 (87.7%)	6 (9.2%)	2 (3.1%)	
Enjoos/ Vômitos	57 (87.7%)	7 (10.8%)	1 (1.5%)	
Pancreatite	60 (92.3%)	4 (6.2%)		1 (1.5%)
Hepatite	64 (98.5%)			1 (1.5%)
Tremuras	64 (98.5%)			1 (1.5%)

Outro evento adverso referenciado pelos utentes foram as “Nasofaringites”, com 50.8% dos utentes a referênciar o seu aparecimento ocasional. Outros eventos adversos mais apontados pelos utentes foram o “Aumento de Peso”, as “Hipoglicémias”, “Cefaleias”, “Parestesias”, “Edemas Periféricos” e “Sonolência”, estes dados estão resumidos na tabela acima representada (Tabela 6).

Na correlação do inventário de eventos adversos com a qualidade de vida assinalada pelos utentes foi aplicado o teste de Rô de Spearman tendo sido obtidas correlações fracas que se encontram representadas na tabela 7. Os eventos adversos que apresentavam um impacto maior na qualidade de vida dos utentes eram o “Desconforto na zona genital” ($r = -0.328$), “Boca Seca” ($r = -0.280$), “Distensão Abdominal” ($r = -0.362$), “Flatulência” ($r = -0.348$), “Obstipação” ($r = -0.429$), “Cefaleias” ($r = -0.282$), “Parestesias” ($r = -0.421$), “Sonolência” ($r = -0.315$), “Tonturas” ($r = -0.267$), e “Dispneia” ($r = -0.271$) estes dados estão presentes na tabela 7.

Tabela 7 Correlação Rô de Spearman entre os eventos adversos e a qualidade de vida.

	Spearman EQ- 5D-3D (r)	P Value		Spearman EQ- 5D-3D (r)	P Value
Boca Seca	-0.280	0.024	Diarreia	-0.174	0.165
Flatulência	-0.348	0.005	Reações Alérgicas	-0.258	0.038
Nasofaringites	0.041	0.743	Desconforto genital	-0.328	0.008
Distensão Abdominal	-0.362	0.003	Infeções Urinárias	-0.187	0.136
Edemas Periféricos	-0.340	0.006	Aerofagia	-0.221	0.076
Hipoglicémias	-0.232	0.063	Perda de Apetite	-0.071	0.574
Sonolência	-0.315	0.01	Dispneia	-0.271	0.029
Cefaleias	-0.282	0.023	Infeções Respiratórias	-0.077	0.544
Obstipação	-0.429	0	Enjoos/ Vômitos	-0.180	0.15
Aumento de Peso	-0.272	0.029	Pancreatite	-0.221	0.076
Tonturas	-0.267	0.032	Hepatite	-0.003	0.978
Parestesias	-0.421	0	Tremuras	-0.141	0.263
Dor Epigástrica	-0.153	0.224			

A maioria dos eventos adversos reportados pelos utentes neste estudo vão de encontro a outros estudos comparativos efetuados com estes novos fármacos. Num ensaio randomizado prospetivo realizado por Linong Ji. *et al* (2014) comparou o uso de dapagliflozina a 5 mg e a 10 mg com o uso de placebo em questões de eficácia e segurança. O estudo concluiu que no período de tratamento de 24 semanas a proporção de utentes que reportaram infeções genitais foi de 0.8%, 3.1%, e 4.5% para o grupo de placebo, dapagliflozina a 5 mg e dapagliflozina a 10mg, respetivamente. Para os utentes que foram afetados por infeções no trato urinário a proporção foi de 3.0%, 3.9%, e 5.3%. Durante este estudo não foram reportados casos de falência renal (90).

Outro estudo feito também com a dapagliflozina, por Nauck MM. *et al* (2011) revelou uma diminuição da clearance de creatinina renal e um aumento da incidência de nasofaringites e dor epigástrica (91). Mais recentemente em Johnsson KM *et al* (2013), obteve resultados muito semelhantes no que diz respeito ao aumento do risco de desenvolvimento de infeções urinárias com o uso de dapagliflozina com 5.7% e 4.3% para as dosagens de 5 mg e 10 mg respetivamente contra uma percentagem de 3.7% nos placebos (92). Outro estudo realizado em 2013 sobre o uso prolongado (78 semanas) da empagliflozina comparado com outros antidiabéticos orais em termos de segurança conclui que houve mais casos de efeitos secundários relacionados com infeções genitais (3-5.5% dos pacientes em estudo) e com infeções do trato urinário (3.8-12.7%) nos pacientes do estudo que estavam a realizar um regime terapêutico com a empagliflozina (93,94). Segundo os estudos realizados nenhum dos efeitos secundários dos inibidores da SGLT2 foram causa da suspensão ou alteração da terapêutica (95). Outro fator importante a ter em consideração é que os doentes diabéticos são por si só um grupo de risco para desenvolverem infeções urinárias, mesmo sem recurso a nenhum fármaco (96).

Respeitante ao aumento de peso a informação da literatura tem uma direção diferente daquela que este estudo revelou, o que pode simplesmente estar relacionado com o próprio facto de a população diabética ter, na sua grande maioria, excesso de peso. No entanto nos estudos efetuados anteriormente as novas classes de fármacos demonstraram ter a capacidade de auxiliar no controlo do peso a dapagliflozina permitiu uma diminuição do peso na ordem dos 5% numa duração de tratamento de 52 semanas (67,91). O mesmo acontece com os inibidores da DPP-4, apesar das hipoglicémias serem um dos efeitos secundários reportados nestas classes de fármacos, revelaram em ensaios clínicos serem bastantes seguras. Especialmente nos regimes terapêuticos combinados. As gliptinas demonstraram ser seguras e eficazes, apenas juntamente com as sulfonilureias houve um ligeiro aumento do risco de hipoglicemias (97). Nos ensaios clínicos, os efeitos adversos dos

inibidores da DPP-4 ocorreram em 5% dos pacientes e destacam-se o aumento de incidência de infecções do trato respiratório superior nasofaringites e dores de cabeça (6) que vai de encontro aos reportados pelos utentes da amostra.

Tabela 8 Relação entre o número de sintomas e a qualidade de vida dos utentes.

VARIÁVEIS	Número de Sintomas		
	n	rô de Spearman	P
Qualidade de Vida	65	-0.479	0.000

De acordo com estudos anteriormente realizados a percepção da qualidade de vida do utente é influenciada pelo número e intensidade dos eventos adversos, de facto na nossa amostra populacional existe uma correlação entre o nível de qualidade de vida e número de eventos adversos reportados ($r=-0.479$; $p=0$). Quanto maior o número de eventos adversos reportados menor é a percepção da qualidade de vida em saúde. Esta relação inferencial pode ser visualizada na tabela 8.

Existe também uma correlação positiva entre o “Aumento de Peso” e o género ($r=0.013$; $p=0.021$), com as mulheres a reportarem 55.2% de casos de aumento de peso contra apenas 25.0% dos homens. A mesma lógica é aplicada ao aparecimento de “Candidíases”, como seria de esperar as mulheres reportaram mais casos destes efeitos secundários dos antidiabéticos orais com 37.9% das mulheres do estudo a reportarem o aparecimento de candidíases ($r=0.011$; $p=0.017$) as correlações podem ser visualizadas na tabela 9.

Tabela 9 Relação entre os efeitos adversos e o género.

	Masculino	Feminino	
	Casos Positivos	25%	55,2%
Aumento Peso			Qui Quadrado de Pearson
			p Value
			0,021
	Casos Positivos	11,1%	37,9%
Candidíases			Qui Quadrado de Pearson
			p Value
			0,017

Existe uma associação entre os eventos adversos reportados pelos utentes e a concomitância com outras situações clínicas nomeadamente com as dislipidémias. Utentes diabéticos com níveis de colesterol elevado apresentaram mais eventos adversos (U de Mann-Whitney, $p < 0.05$).

De facto, na sua grande maioria os utentes diabéticos fazem concomitantemente medicação anti-dislipidémica, este aumento na perceção dos eventos adversos pode estar relacionado com interações farmacológicas. O mesmo se pode dizer quando tomamos em consideração o tipo de medicação, existe uma diferença no número de sintomas e na intensidade de perceção dos mesmo consoante os utentes realizavam medicação oral ou a combinação de medicação oral e injetável (U de Mann-Whitney, $p < 0.05$), estes dados encontram-se resumidos na tabela 10.

Tabela 10- Relação entre inventário de eventos adversos com a presença de dislipidémia e o tipo de medição realizada pelos utentes.

		Número Eventos					Intensidade Eventos				
		n	Média	U the Mann-Whitney	Z	P value	n	Média	U the Mann-Whitney	Z	P value
Dislipidémia	Sim	41	37,34	314,00	-2,429	0,015	41	37,57	304,500	-2,553	0,011
	Não	24	25,58				24	25,19			
Tipo de Medicação	Oral	48	31,19	321,00	-1,304	0,192	48	30,13	270	-2,064	0,039
	Oral + Injetável	17	38,12				17	41,12			

Pela análise do inventário dos eventos adversos podemos concluir que existe uma relação estatisticamente significativa entre alguns eventos e o esquema terapêutico realizado pelos utentes como pode ser observado na tabela 11. Existe uma diferença no aparecimento de candidíases dependendo do tipo de medicação ($r = 0.039$; $p = 0.051$). A percentagem de utentes que reportaram o aparecimento de candidíases a realizar medicação oral e injetável (41.2%) foi maior do que os que apenas faziam medicação oral (16.7%). O mesmo podemos concluir em relação á distensão abdominal em que 70.6% dos utentes com esquema terapêutico combinado reportaram o evento adverso contra 41.7% dos utentes com apenas antidiabéticos orais ($r = 0.039$; $p = 0.051$).

Tabela 11 Relação entre o tipo de medicação e alguns eventos adversos

EVENTO ADVERSO		Candidíase		Distensão Abdominal		
Tipo de Medicação	(%)	Qui-Quadrado de Pearson	p	(%)	Qui-Quadrado de Pearson	p
Oral	16.7%	0.039	0.051	41.7%	0.039	0.051
Oral + Injetável	41.2%			70.6%		

3.4. Medidas de Adesão ao Tratamento

No que diz respeito à análise da adesão ao tratamento, os dados estão resumidos na tabela 12 e como se pode verificar a grande maioria dos utentes cumpre a terapêutica na integra e segundo as indicações dadas pelos profissionais de saúde. Onde a maioria dos utentes revelou ser mais descuidado foi com as horas da toma dos medicamentos, 27.7% dos utentes inquiridos responderam que por vezes e/ou quase sempre não tomavam os medicamentos na hora correta.

Tabela 12 Distribuição da adesão á terapêutica. **Questão 1:** Alguma vez se esqueceu de tomar os medicamentos para a Diabetes? **Questão 2:** Alguma vez foi descuidado com as horas da toma dos medicamentos para a Diabetes? **Questão 3:** Alguma vez reduziu ou deixou de tomar os medicamentos para a Diabetes, por se ter sentido melhor? **Questão 4:** Alguma vez reduziu ou deixou de tomar os medicamentos para a Diabetes, após se ter sentido pior? **Questão 5:** Alguma vez tomou mais um ou vários comprimidos para a Diabetes por sua iniciativa após se ter sentido pior? **Questão 6:** Alguma vez interrompeu a terapêutica para a Diabetes por ter deixado acabar os medicamentos? **Questão 7:** Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a Diabetes por alguma outra razão que não seja indicação médica? **Questão 8:** Alguma vez se sentiu desconfortável em relação ao plano de tratamento para o controlo da Diabetes?

	Nunca n (%)	Raramente n (%)	Por Vezes n (%)	Com Frequência n (%)	Quase Sempre n (%)	Sempre n (%)
Questão 1	19 (29.2%)	37 (56.9%)	6 (9.2%)	3 (4.6%)		
Questão 2	16 (24.6%)	31 (47.7%)	11 (16.9%)	4 (6.2%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)
Questão 3	57 (87.7%)	2 (3.1%)	4 (6.2%)	1 (1.5%)		1 (1.5%)
Questão 4	59 (90.8%)	4 (6.2%)	2 (3.1%)			
Questão 5	60 (92.3%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)			
Questão 6	42 (64.6%)	18 (27.7%)	4 (6.2%)		1 (1.5%)	
Questão 7	54 (83.1%)	8 (12.3%)	3 (4.6%)			
Questão 8	49 (75.4%)	13 (20%)	3 (4.6%)			

Quanto às diferenças da adesão á terapêutica entre homens e mulheres estas não foram muito significativas no geral, no entanto nota-se uma diferença significativa nas horas da toma dos medicamentos em que os homens se apresentam mais descuidados do que as mulheres. Do grupo em estudo 83.3% dos homens revelou ser descuidado nas horas contra os 65.5% do sexo feminino. O mesmo podemos dizer no que toca á interrupção da terapêutica por deixar acabar a medicação. Quando questionados sobre esta situação 44% dos inquiridos do sexo masculino revelou não cumprir a terapêutica por falta dos medicamentos para a diabetes contra 24.1% do sexo feminino estes dados estão representados no gráfico de barras apresentado abaixo (Figura 3).

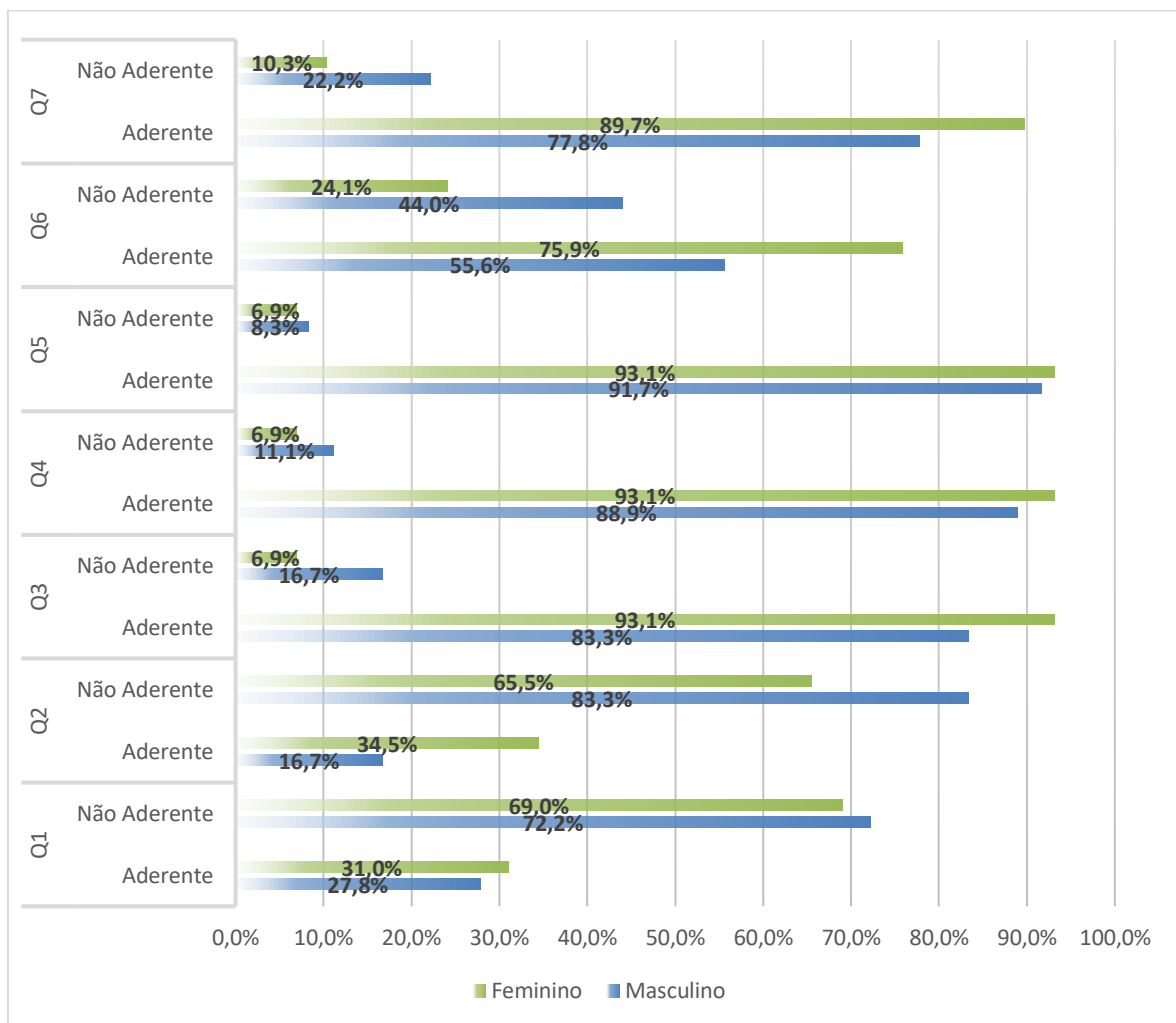


Figura 3 Percentagem de adesão á terapêutica para cada uma das questões do MAT de acordo com o género.

Não foi possível obter nenhuma correlação significativa entre a idade dos utentes, o número de anos que foram diagnosticados com diabetes e a adesão á terapêutica no entanto estudos anteriores revelaram que os utentes diagnosticados á mais tempo revelam uma melhor adesão (98).

Foi possível em estudos anteriores verificar que um maior conhecimento do utente em relação á diabetes era indicador de melhor adesão (99,100). Também na amostra populacional podemos verificar que os níveis de adesão á terapêutica também estão moderadamente relacionados com as habilitações literárias ($r=-0.151$; $p=0.229$). A grande maioria dos estudos realizados chegaram á conclusão de que os utentes com um nível escolar mais elevado cumprem mais a terapêutica do que os utentes com nível de educação básica esta relação pode ser revista na tabela 13. Isto vai de encontro ás conclusões de estudos semelhantes que referiam que um conhecimento mais elevado sobre a patologia e uma consciencialização dos riscos desta levavam a um cumprimento mais apertado da terapêutica (101).

Tabela 13 Relação entre as habilitações literárias dos utentes com o seu nível de adesão á terapêutica

VARIÁVEIS	Adesão ao tratamento		
	n	rô de Spearman	p
Habilitações Literárias	65	-0.151	0.229

A educação e a informação dos utentes sobre a patologia são uma mais-valia para a adesão á terapêutica. A sensibilização para os fatores de risco, a importância da prevenção e dos cuidados de saúde primários, o envolvimento do utente na terapêutica como parte ativa no seu tratamento são estratégias de aumento da adesão. Um sistema de saúde que permita uma melhor comunicação com o médico e com a equipa de enfermagem e o uso de material educacional que seja fornecido ao utente são também fatores importantes (74).

Grande parte dos estudos realizados na área da adesão á terapêutica concluíram que a maior taxa de não adesão estava nos utentes que realizavam a terapêutica á menos de 5 anos. Apesar de nesta amostra populacional não existir uma correlação significativa entre a taxa de adesão dos utentes e o número de anos que foi diagnosticado com diabetes, os estudos anteriores confirmam que os utentes que já se encontravam a fazer medicação para diabetes tanto oral como injetável á mais tempo teriam mais contacto com o médico prescriptor e mais conhecimento sobre a doença e sobre os seus riscos e por isso estariam mais suscetíveis ao cumprimento da terapêutica. Nos casos de

falha na toma do medicamento 33.8% das justificações deveram-se á dificuldade em obter os mesmos, que pode ser por questões económicas e elevado preço de alguns antidiabéticos orais ou por estes se encontrarem em rutura de stock (74). Noutros estudos realizados os efeitos secundários dos fármacos também representavam uma grande parte das justificações de não adesão á terapêutica. Apesar da ocorrência de hipoglicémias ser menos frequente nos diabéticos tipo 2 esta é uma condição que preocupa tanto clínicos como pacientes. Efeitos secundários gastrointestinais, dores de cabeça e o ganho de peso foram as razões mais apontadas, em estudos anteriores para o não cumprimento da terapêutica (101).

Dos grupos com outras situações clínicas notou-se uma discrepância na adesão á terapêutica nomeadamente no grupo dos dislipidémicos. Quando questionados sobre o cumprimento das horas das tomas dos medicamentos apenas 19.5% dos utentes eram aderentes. Dos utentes que apresentavam também hipertensão arterial, pode-se verificar uma maior taxa de não adesão á terapêutica no que diz respeito ao esquecimento da toma dos medicamentos para a diabetes, com 68.2% dos inquiridos com HTA a revelar falha nesta parte. No que toca cumprimento do horário da medicação 75% dos utentes hipertensos revelaram ser descuidados (Tabela 14).

Tabela 14 Relação entre a adesão ao tratamento e outras situações clínicas

Adesão ao Tratamento		Situações Clínicas	
		Dislipidémia	Hipertensão Arterial
		n (%)	n (%)
Alguma vez foi descuidado com as horas da toma dos medicamentos para Diabetes?	Sim	33 (80.5%)	33 (75%)
	Não	8 (19.5%)	11 (25%)
		Hipertensão Arterial	
		n (%)	
Alguma vez se esqueceu de tomar os medicamentos para a Diabetes?	Sim	30 (68.2%)	
	Não	14 (31.8%)	

Quando questionados sobre a sua terapêutica nomeadamente se se sentiam desconfortáveis com o seu plano de tratamento para diabetes, os utentes que demonstraram um maior descontentamento com a terapêutica implementada tinham também uma perceção de qualidade de vida menor ($r=0.316$; $p= 0.01$). O mesmo se pode dizer no que diz respeito ao inventário dos eventos adversos como é visível na tabela 15. Os utentes que reportavam um maior descontentamento em relação ao plano de tratamento implementado tinham também uma maior perceção de eventos adversos da medicação ($r=-0.327$; $p=0.008$).

Tabela 15 Relação entre o número de sintomas, qualidade de vida e o plano de tratamento para a Diabetes

VARIÁVEIS	Número Sintomas			Qualidade de vida		
	n	rô de Spearman	p	n	rô de Spearman	p
Alguma vez se sentiu desconfortável em relação ao plano de tratamento para o controlo da Diabetes?	65	0.327	0.008	65	0.316	0.01

Relativamente à adesão ao tratamento verificou-se uma associação estatisticamente significativa com o desconforto sentido pelos utentes em relação ao plano de tratamento para a Diabetes ($p < 0,05$), sendo esta associação moderada e positiva ($\rho = 0,348$). Significa que os utentes que não se sentem muito confortáveis com o tratamento instituído e com as exigências do mesmo estão mais propensos a não aderirem á mesma (Tabela 16).

Tabela 16 Relação entre a adesão e o plano de tratamento para a Diabetes

VARIÁVEIS	Adesão ao tratamento		
	n	rô de Spearman	p
Alguma vez se sentiu desconfortável em relação ao plano de tratamento para o controlo da Diabetes?	65	0,348	0,005

Como representado na tabela abaixo (Tabela 17), quando correlacionado com o índice de adesão á terapêutica o número de sintomas reportados pelos utentes tem um impacto importante ($r = -0.334$; $p = 0.007$), quanto menor são os efeitos secundários sentidos da medicação maior é a taxa de adesão e sucesso da terapêutica o que vai de encontro aos estudos realizados nesta área (9).

Tabela 17 Correlação entre o número de sintomas reportados e a adesão ao tratamento

VARIÁVEIS	Adesão ao tratamento		
	n	rô de Spearman	P
Número de Sintomas	65	-0.334	0,007

Tendo em conta a análise de cada uma das questões do MAT quando questionados sobre a interrupção da terapêutica por alguma outra razão que não fosse a indicação médica os utentes que concomitantemente á diabetes, apresentavam também um quadro de hipertensão arterial, eram os que apresentavam mais resposta positivas nesta questão ($r= 0.012$; $p= 0.012$). Ou seja, utentes que concomitantemente à diabetes apresentam quadros de hipertensão tem mais tendência em interromper a terapêutica sem indicação médica, estes resultados estão expressos na tabela 18.

Tabela 18 Relação entre a suspensão da terapêutica sem indicação médica e a presença HTA

VARIÁVEIS	Hipertensão Arterial		
	n	rô de Spearman	p
Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a Diabetes por alguma razão que não fosse indicação médica?	65	0.012	0.012

Quanto ao número de fármacos prescritos não existe consenso se têm uma influência relevante no cumprimento da terapêutica uma vez que os dados obtidos nos estudos não são concordantes. Seria espectável que quanto maior o número de medicamentos realizado pelo utente menos seria a probabilidade de cumprimento da terapêutica. A razão pela qual nem sempre isto acontece é pela simplificação do regime terapêutico e pela possibilidade da medicação poder ser feita na mesma altura do dia. Nos casos em que o utente para além de um número elevado de medicamentos têm também um regime terapêutico complexo a adesão à terapêutica era sempre diminuta (101). Um estudo realizado em Espanha concluiu que 25% dos pacientes em monoterapia tinham valores de HbA1c acima do esperado e que os valores diminuiriam aquando a introdução de um segundo antidiabético oral. No entanto o estudo PANORAMA concluiu que existe alguma ressalva dos médicos em prescrever um segundo antidiabético oral pelo aumento do risco de hipoglicemias e não adesão á terapêutica por parte dos utentes devido ao aumento dos efeitos secundários. Este estudo termina com o lançamento de uma questão: face aos valores de descontrolo da HbA1c em doentes em monoterapia, a introdução de um segundo anti diabético pode ser considerada, mas, se com isto o esquema terapêutico irá ficar mais complexo, os efeitos adversos vão estar mais agravados e podemos correr o risco de não adesão à terapêutica, será que vale a pena a introdução de mais um fármaco? Estudos mais recentes confirmaram que a qualidade de vida dos pacientes é um factor crucial na adesão á terapêutica e sucesso no controlo da doença (9).

O paciente diabético tem um papel preponderante no autocontrole na sua patologia, no entanto o cumprimento das medidas terapêuticas nem sempre são feitos. O sucesso da terapêutica depende da mudança de comportamento do próprio utente. No entanto a melhor estratégia a implementar para aumentar a adesão á terapêutica ainda não está definida e provavelmente nunca estará uma vez que os mecanismos devem ser adaptados a cada utente (102). Daí ser importante perceber quais as maiores barreiras da adesão para poder traçar metas e objectivos junto dos pacientes. Foi precisamente este o objetivo do estudo realizado por Laranjo L, et al (2015): analisar quais eram as principais barreiras ao cumprimento da terapêutica apontadas pelos próprios utentes. Um dos tópicos que mais foi referenciado como uma das barreiras ao cumprimento da terapêutica foi as alterações á dieta, o exercício físico e os aspetos relacionados com a própria terapêutica. Como facilitadores da terapêutica a grande maioria dos utentes reportou a informação prestada pelos profissionais de saúde e o apoio/ incentivo familiar (103).

No que diz respeito á relação do utente com o plano de tratamento imposto, a análise dos dados da amostra revelaram que os utentes que referenciavam o aparecimento dos seguintes eventos adversos: “Aumento de Peso” ($r= 0.023$; $p=0.037$), “Candidíase” ($r= 0.003$; $p=0.006$), “Hipoglicemias” ($r= 0.001$; $p=0.001$), “Aerofagia” ($r= 0.001$; $p=0.003$), “Náuseas” ($r= 0.008$; $p=0.018$) e “Edemas Periféricos” ($r= 0.008$; $p=0.010$) e os apresentavam com mais intensidade tinham um maior descontentamento em relação a sua terapêutica, como se encontra esquematizado na tabela 19.

Tabela 19 Relação entre o desconforto com a terapêutica e o aparecimento de alguns eventos adversos.

Adesão ao Tratamento	Evento Adverso	Qui Quadrado de Pearson (r)	p Value
Alguma vez se sentiu desconfortável em relação ao plano de tratamento para controlo da Diabetes?	Aumento de Peso	0.023	0.037
	Candidíase	0.003	0.006
	Hipoglicemias	0.001	0.001
	Aerofagia	0.001	0.003
	Náuseas	0.008	0.018
	Edemas Periféricos	0.008	0.010

3.5. Estado Geral de Saúde: EQ-5D-3L

Da análise do inquérito EQ-5D-3L foi possível aferir o nível de qualidade de vida da perspetiva do próprio utente. Através da aplicação de regressão generalizada dos mínimos quadrados, os investigadores da FEUC conseguem transformar um número de 5 dígitos resultante da descrição de um estado de saúde num índice cardinal que varia entre -0.59 e 1.00. Este índice é sensível ao nível de gravidade de cada dimensão do questionário. No grupo de utentes deste estudo a média do EQ-5D-3L foi de 0.69, o que se encontra relativamente próximo do valor médio calculado por Noronha L. *et all* (2014) para a população portuguesa que foi de 0.758 (104).

A perceção do estado de saúde é diferente consoante o sexo, os homens têm uma perceção mais positiva da sua qualidade de vida do que as mulheres.

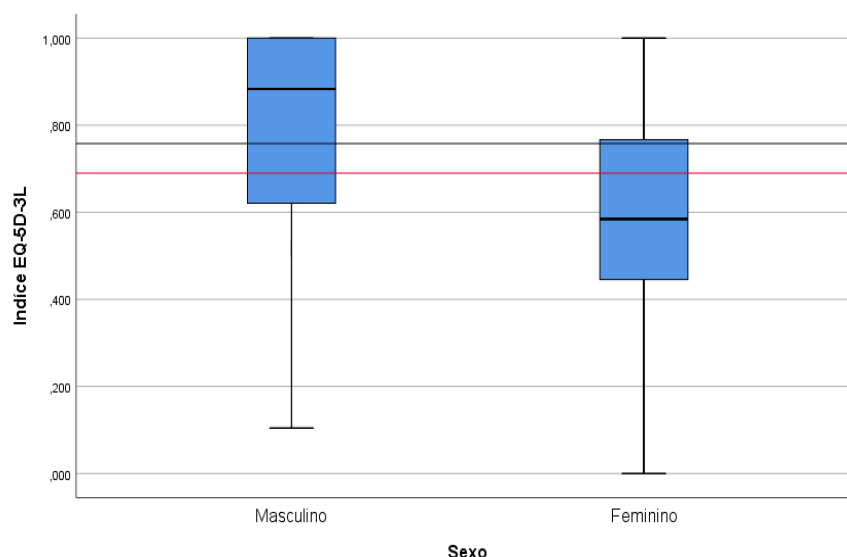


Figura 4 Comparação do Índice de Estado de Saúde com o Género. Linha vermelha representa a média obtida nos inquiridos 0.69. A linha preta representa a média calculada por Noronha L. *et all* (2014) para a população portuguesa 0.758.

Na avaliação do estado geral de saúde e qualidade de vida dos utentes existe uma correlação negativa entre este e a idade dos utentes inquiridos ($r = -0.305$; $p = 0.013$), ou seja, quanto menor a idade dos inquiridos melhor é a sua perceção da qualidade de vida. Também foi possível verificar uma relação entre o número de anos que o utente convive com a diabetes e a sua perceção de qualidade de vida sendo que esta é maior quanto menor for o número de anos de diagnóstico ($r = -0.259$; $p = 0.037$).

Tabela 20 Relação entre a qualidade e dados sociodemográficos

VARIÁVEIS	Qualidade de Vida		
	n	rô de Spearman	p
Idade	65	-0.305	0.013
Anos Diagnóstico	65	-0.259	0.037
Habilitações Literárias	65	0.406	0.001
Nível Socioeconómico	65	-0.367	0.003

Relativamente á caracterização sociodemográfica dos inquiridos a qualidade de vida apresenta algumas correlações nomeadamente com as habilitações literárias e o nível socioeconómico. Quanto maior as habilitações literárias dos utentes maior a sua perceção de qualidade de vida e saúde ($r= 0.406$; $p= 0.001$), curiosamente a correlação com o nível socioeconómico funciona na razão inversa. Quanto maior o nível socioeconómico mais baixa é a perceção do estado geral de saúde ($r= -0.367$; $p= 0.003$) os dados encontram-se esquematizados na tabela 20.

Tabela 21 Relação entre o tipo de medicação e a qualidade de vida

	Tipo de Medicação	N	Média	U de Mann-Whitney	Z	p
EQ_5D Pt	Oral	48	35,96	266,000	-2,186	0,029
	Oral+Injectável	17	24,65			
	Total	65				

Observam-se diferenças estatisticamente significativas dos valores médios de qualidade de vida por tipo de medicação ($p<0,05$), sendo os valores médios mais elevados registados nos utentes tratados com medicação oral (35,96) do que os que utilizam a medicação oral e injetável estes dados podem ser observados na tabela 21 e na figura 5.

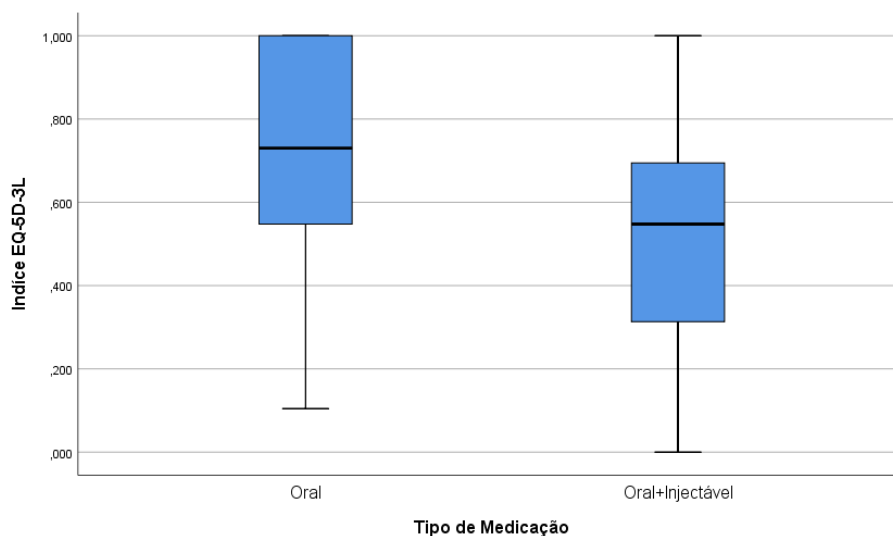


Figura 5 Correlação entre o Índice do estado geral de saúde com o tipo de medicação realizada pelos utentes

Um estudo realizado por Chew et al, em 2015 teve como objetivo a aplicação do questionário EDDMQoL a indivíduos diagnosticados com diabetes tipo 2 com o intuito de correlacionar a adesão à terapêutica com a qualidade de vida. O estudo concluiu que existe uma modesta correlação entre a adesão à terapêutica e a qualidade de vida dos indivíduos relacionada com o seu estado de saúde. Esta conclusão segundo o autor pode ser interpretada como o benefício que a terapia farmacológica traz para o utente melhorando a sua qualidade de vida. Neste estudo não foram considerados os possíveis efeitos menos positivos que as terapias anti diabéticas podem ter no dia a dia dos indivíduos (105) ao contrário daquilo que foi feito neste estudo.

4. Conclusão

O principal objetivo traçado para a realização deste estudo foi de perceber que impacto têm, na adesão á terapêutica e na qualidade de vida em saúde, os eventos adversos dos antidiabéticos orais. Foi entregue um instrumento de recolha de dados em farmácias comunitárias a 65 utentes diabéticos tipo 2. Da análise estatística dos dados recolhidos temos uma população maioritariamente composta por homens com idades na média de 64 anos. A análise do perfil clínico revela que a média de tempo de diagnóstico da diabetes foi de cerca de 13 anos e que a maioria dos utentes apresentavam apenas terapêutica oral.

Do inventário dos eventos adversos verificamos que os eventos mais reportados pelos utentes foram a boca seca e os efeitos gastrointestinais como a distensão abdominal, obstipação e flatulência. No que diz respeito aos eventos adversos que mais impacto tinham na qualidade de vida eram o desconforto na zona genital, a boca seca, a distensão abdominal, flatulência, obstipação, cefaleias, parestesias, sonolência, tonturas e a dispneia. As mulheres reportaram mais casos de aumento de peso e candidíases.

Pela análise do MAT, os utentes eram na sua maioria aderentes á terapêutica. O factor de adesão em que os utentes mais falhavam era nas horas da toma dos medicamentos, sendo que neste parâmetro os homens demonstravam ser mais descuidados que as mulheres. Os utentes que demonstravam um maior descontentamento em relação ao plano terapêutico tinham também uma menor taxa de adesão á terapêutica e uma menor perceção da qualidade de vida. O número de eventos adversos reportados também revelou ter um impacto negativo na satisfação dos utentes com o seu regime terapêutico.

Existe uma relação entre os eventos adversos aos antidiabéticos orais e a taxa de adesão, quanto menor o número de eventos maior é a taxa de adesão á terapêutica. Utenes que apresentam outras patologias para além da diabetes tem uma menor taxa de adesão á terapêutica e são mais descuidados com o horário da toma dos medicamentos.

Da análise do estado geral de saúde podemos concluir que o índice da amostra (0.69) é ligeiramente mais baixo do que o apresentado para a população portuguesa (0.758). Os utentes mais idosos têm uma pior perceção da sua qualidade de vida assim como os utentes diagnosticados com diabetes á mais anos. Os utentes a realizar medicação injetável para além dos antidiabéticos orais tinham uma

percepção de qualidade de vida menor. Não foi possível obter nenhuma correlação significativa entre o nível de qualidade de vida e a adesão à terapêutica.

Os utentes diabéticos tipo 2 na sua maioria apresentam também outro tipo de situações clínicas e muitas vezes são polimedicados. A presença de outras patologias e de regimes terapêuticos mais complexos diminuem a adesão à terapêutica e a qualidade de vida em saúde.

4.1. Limitações e Perspetivas Futuras

No geral o instrumento de recolha de dados revelou-se extenso para a entrega ao utente no contexto de farmácia comunitária, muitas vezes por falta de tempo e devido ao elevado número de perguntas notou-se uma falta de adesão para a participação no estudo o que acabou por comprometer o número da amostra que inevitavelmente é muito reduzido.

O facto de neste estudo estarmos a utilizar métodos de percepção individual pode comprometer alguns resultados. Tanto para aferir a qualidade de vida como para a adesão à terapêutica são apenas utilizados métodos indiretos que podem ser influenciados pelos utentes e depender de vários cofatores individuais. Apesar da eficácia destes instrumentos de avaliação o tratamento dos dados deve ser cauteloso uma vez que pode não corresponder à realidade. Devido às condições em que a recolha de dados se processou não foi possível ter um método direto de avaliação da adesão à terapêutica o que pode ser considerado uma das maiores fragilidades do estudo. Apenas o método indireto dá uma visão muito pouco realista da adesão dos utentes à terapêutica uma vez que os dados podem ser manipulados pelo mesmo.

Devidos às características do estudo não houve o seguimento dos utentes no tempo, na sua evolução terapêutica nem na sua percepção dos eventos adversos. No futuro seria interessante realizar um estudo observacional e longitudinal utilizando dois métodos de recolha de dados (direto e indireto) para comparação de dados e percepção da evolução do utente com a sua terapêutica.

Referências bibliográficas

1. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: A 90-year perspective. *Postgrad Med J*. 2016;92(1084):63–9.
2. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: A 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2014;2(1):56–64. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70112-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70112-8)
3. Correia LG, Boavida JM, Almeida JPF de. *Diabetes: Factos e Números*. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 2013.
4. Observatório da Diabetes. *Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes*. Lisboa; 2016.
5. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. *Infográfico da Diabetes*. 2016.
6. Pathak R, Bridgeman MB. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes. *P T* [Internet]. 2010;35(9):509–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20975810><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2957740>
7. Wanner C, Marx N. SGLT2 inhibitors: the future for treatment of type 2 diabetes mellitus and other chronic diseases. *Diabetologia*. 2018;2134–9.
8. Ahmed R, Aslani P. What is patient adherence? A terminology overview. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(1):4–7.
9. Abbatecola AM, Spazzafumo L, Fabbietti P, Testa R, Rabini RA, Bonfigli AR, et al. Diabetes-related quality of life is enhanced by glycaemic improvement in older people. *Diabet Med*. 2015;32(2):243–9.
10. King KM, Rubin G. A history of diabetes: from antiquity to discovering insulin. *Br J Nurs* [Internet]. 2003;12(18):1091–5. Available from: <http://www.magonlinelibrary.com/doi/10.12968/bjon.2003.12.18.11775>
11. Tuchman AM. History of Diabetes. In: MD Advisor. Patricia A. Constante; 2013. p. 8–13.
12. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383(9922):1068–83.
13. Direção-Geral da Saúde. *Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus*. Norma da Direção Geral da Saúde (002/2011). 2011. p. 1–13.
14. Dorsey JL, Becker MH, Al. E. Standards of Medical Care in Diabetes—2018 [Internet]. Vol. 41, *Diabetes Care*. 2018. 55–64 p. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc18-S006>
15. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 2017;66(2):241–55.
16. Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, et al. First

- diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med.* 2010;27(8):879–81.
17. Wojcik M, Sudacka M, Wasyl B, Ciechanowska M, Nazim J, Stelmach M, et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus during 26 years of observation and prevalence of diabetic ketoacidosis in the later years. *Eur J Pediatr.* 2015;174(10):1319–24.
 18. The Lancet. Type 1 diabetes—progress and prospects. *The Lancet.* 2014;2.
 19. Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. *Clin Chem.* 2013;59(9):1310–21.
 20. DiLorenzo TP, Serreze D V. The good turned ugly: Immunopathogenic basis for diabetogenic CD8 + T cells in NOD mice. *Immunol Rev.* 2005;204:250–63.
 21. Xie Z, Chang C, Zhou Z. Molecular Mechanisms in Autoimmune Type 1 Diabetes: a Critical Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;47(2):174–92.
 22. Kelly MA, Rayner ML, Mijovic CH, Barnett AH. Molecular aspects of type 1 diabetes. *J Clin Pathol - Mol Pathol.* 2003;56(1):1–10.
 23. Kantarova D, Vrlik M, Buc M. Genetic Determination and Immunopathogenesis of Type 1 Diabetes Mellitus in Humans. *Acta Medica Martiniana.* 2012;12(2):19–31.
 24. Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet.* 2016;387(10035):2331–9.
 25. Maier LM, Wicker LS. Genetic susceptibility to type 1 diabetes. *Physiol Res [Internet].* 2005;17(6):601–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16226440>
 26. Stenström G, Berger B, Borg H, Fernlund P, Dorman JS. HLA-DQ Genotypes in Classic Type 1 Diabetes and in Latent Autoimmune. *Diabetes of the Adult. Am J Epidemiol.* 2002;156(9):787–96.
 27. Evangelista AF, Collares CVA, Xavier DJ, Macedo C, Manoel-Caetano FS, Rassi DM, et al. Integrative analysis of the transcriptome profiles observed in type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus reveals the role of inflammation. *BMC Med Genomics.* 2014;7(1).
 28. Wang F, Zhang CF, Zeng Q. Gut microbiota and immunopathogenesis of diabetes mellitus type 1 and 2. *Front Biosci.* 2016;900–6.
 29. Litherland SA. Is Epigenetics the Missing Link? *Mol Cell Biol.* 2008;57(December):18–20.
 30. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: A cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(2):105–14.
 31. James S, Gallagher R, Dunbabin J, Perry L. Prevalence of vascular complications and factors predictive of their development in young adults with type 1 diabetes: Systematic literature review. *BMC Res Notes.* 2014;7(1):1–11.
 32. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37(SUPPL.1):81–90.
 33. Olafsdottir E, Andersson DKG, Dedorsson I, Stefánsson E. The prevalence of retinopathy in subjects with and without type 2 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(2):133–7.

34. Alvarez CA, Lingvay I, Vuylsteke V, Koffarnus RL, McGuire arren K. Cardiovascular Risk in Diabetes Mellitus: Complication of the Disease or of Anti-hyperglycemic Medications. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;13(11):1478–86.
35. Coch RW, Green JB. Current cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: Perspectives and insight. *Nutr Metab Cardiovasc Dis [Internet].* 2016;26(9):767–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2016.06.004>
36. DGS. Programa Nacional. Plano Nacional da Diabetes. 2017.
37. Karlsson SA, Franzen S, Svensson A-M, Miftaraj M, Eliasson B, Andersson Sundell K. Prescription of lipid-lowering medications for patients with type 2 diabetes mellitus and risk-associated LDL cholesterol: a nationwide study of guideline adherence from the Swedish National Diabetes Register. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):900.
38. Pereira M, Carreira H, Lunet N, Azevedo A. Trends in prevalence of diabetes mellitus and mean fasting glucose in Portugal (1987-2009): A systematic review. *Public Health [Internet].* 2014;128(3):214–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2013.12.009>
39. Thrasher J. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. *Am J Cardiol [Internet].* 2017;120(1):S4–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.05.009>
40. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement By The American Association Of Clinical Endocrinologists and American College Of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm. *Endocr Pract [Internet].* 2017;23(2):207–38. Available from: <http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP161682.CS>
41. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet [Internet].* 2014;384(9961):2228–34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61335-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61335-0)
42. Seshadri K, Kirubha M. Gliptins: A new class of oral antidiabetic agents. *Indian J Pharm Sci [Internet].* 2009;71(6):608. Available from: <http://www.ijpsonline.com/text.asp?2009/71/6/608/59541>
43. Lim PC, Chong CP. What's next after metformin? focus on sulphonylurea: add-on or combination therapy. *Pharm Pract (Granada).* 2015;13(3).
44. Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Diabetes, Nutrition, and Exercise. *Clin Geriatr Med [Internet].* 2015;31(3):439–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2015.04.011>
45. Pecinova A, Drahota Z, Kovalcikova J, Kovarova N, Pecina P, Alan L, et al. Pleiotropic Effects of Biguanides on Mitochondrial Reactive Oxygen Species Production. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017.
46. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(9):1586–93.
47. He ZX, Zhou ZW, Yang Y, Yang T, Pan SY, Qiu JX, et al. Overview of clinically approved oral antidiabetic agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Me.* 2015;42(2):125–38.

48. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM. Review Annals of Internal Medicine Comparative Effectiveness and Safety of Medications for Type 2 Diabetes : An Update Including New Drugs and 2-Drug Combinations. *Ann Intern Med.* 2011;154(11):602–13.
49. Kanto K, Ito H, Noso S, Babaya N, Hiromine Y, Taketomo Y, et al. Effects of dosage and dosing frequency on the efficacy and safety of high-dose metformin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2018;9(3):587–93.
50. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TWC, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2013;56(5):973–84.
51. Schrijnders D, Wever R, Kleefstra N, Houweling ST, van Hateren KJJ, de Bock GH, et al. Addition of sulphonylurea to metformin does not relevantly change body weight: a prospective observational cohort study (ZODIAC-39). *Diabetes, Obes Metab.* 2016;18(10):973–9.
52. Alemán-González-Duhart D, Tamay-Cach F, Álvarez-Almazán S, Mendieta-Wejebe JE. Current Advances in the Biochemical and Physiological Aspects of the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus with Thiazolidinediones. *PPAR Res.* 2016;2016:14–7.
53. Lim S, Kim KM, Kim SG, Kim DM, Woo JT, Chung CH, et al. Effects of lobeglitazone, a novel thiazolidinedione, on bone mineral density in patients with type 2 diabetes mellitus over 52 weeks. *Diabetes Metab J.* 2017;41(5):377–85.
54. Civelek M, Lusic AJ, Genetics M, Angeles L. Pioglitazone versus sulfonylureas: cardiovascular outcomes with older diabetes drugs. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;15(1):34–48.
55. Gu S, Shi J, Tang Z, Sawhney M, Hu H, Shi L, et al. Comparison of glucose lowering effect of Metformin and acarbose in type 2 diabetes mellitus: A Meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(5):1–22.
56. Min SH, Yoon JH, Hahn S, Cho YM. Efficacy and safety of combination therapy with an α -glucosidase inhibitor and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review with meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2018;9(4):893–902.
57. Li N, Wang LJ, Jiang B, Li X qian, Guo C long, Guo S ju, et al. Recent progress of the development of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Eur J Med Chem [Internet].* 2018;151:145–57. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.041>
58. Konya H, Yano Y, Matsutani S, Tsunoda T, Ikawa T, Kusunoki Y, et al. Profile of saxagliptin in the treatment of type 2 diabetes: Focus on Japanese patients. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10(1):547–58.
59. Cavallo Perin P, Fornengo P. New oral antidiabetic agents. *Intern Emerg Med [Internet].* 2011;6(S1):135–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11739-011-0677-5>
60. Chen M, Liu Y, Jin J, He Q. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus patients with severe renal impairment: A meta-analysis. *Ren Fail.* 2016;38(4):581–7.
61. Inzucchi SE, Tunceli K, Qiu Y, Rajpathak S, Brodovicz KG, Engel SS, et al. Progression to insulin therapy among patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or sulphonylurea plus

- metformin dual therapy. *Diabetes, Obes Metab.* 2015;17(10):956–64.
62. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2015;75(1):33–59.
 63. Choi CI. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors from natural products: Discovery of next-generation antihyperglycemic agents. *Molecules.* 2016;21(9).
 64. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect* [Internet]. 2018;7(1):R38–46. Available from: <http://www.endocrineconnections.com/lookup/doi/10.1530/EC-17-0347>
 65. Liu X, Hemminki K, Försti A, Sundquist K, Sundquist J, Ji J. Cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus and their relatives. *Int J Cancer.* 2015;137(4):903–10.
 66. Wang W, Nevárez L, Filippova E, Song KH, Tao B, Gu L, et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in mainly Asian patients with type 2 diabetes mellitus on metformin and/or a sulphonylurea: A 52-week open-label, randomized phase III trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;(August):1–10.
 67. Avogaro A, Delgado E, Lingvay I. When Metformin Is Not Enough: Pros and Cons of SGLT2 and DPP-4 Inhibitors as a Second Line Therapy. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2018;(February 2017):e2981. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/dmrr.2981>
 68. Thompson PL, Davis TME. Cardiovascular Effects of Glucose-lowering Therapies for Type 2 Diabetes: New Drugs in Perspective. *Clin Ther* [Internet]. 2017;39(5):1012–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.10.008>
 69. Savarese G, D'Amore C, Federici M, De Martino F, DelleGrottaglie S, Marciano C, et al. Effects of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and Sodium-Glucose Linked coTransporter-2 Inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;220:595–601. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.208>
 70. Scherthaner G, Gary M. Canagliflozin Compared With Sitagliptin for Patients With Type 2 Diabetes Who With Metformin Plus Sulfonylurea. *Diabetes Care.* 2013;36:2508–15.
 71. Direção-Geral de Saúde. A Saúde dos Portugueses 2016. A Saúde dos Port 2016 [Internet]. 2017;177. Available from: <http://hdl.handle.net/10400.26/18278>
 72. Jornada A, Cristina B, Neumann R, Mengue SS, Neumann CR. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2011; Available from: www.scielo.br/rsp
 73. World Health Organization. Adherence To Long- Term Therapies: Evidence For Action. World Heal. Organization WH, editor. Switzerland: World Health Organization; 2003.
 74. Arifulla M, John LJ, Sreedharan J, Muttappallymyalil J, Basha SA. Patients' adherence to anti-diabetic medications in a Hospital at Ajman, UAE. *Malaysian J Med Sci.* 2014;21(1):44–9.
 75. Antoine S-L, Pieper D, Mathes T, Eikermann M. Improving the adherence of type 2 diabetes mellitus patients with pharmacy care: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2014;14(1):53. Available from:

<http://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6823-14-53>

76. Samtia AM, Rasool MF, Ranjha NM, Usman F, Javed I. A multifactorial intervention to enhance adherence to medications and disease-related knowledge in type 2 diabetic patients in Southern Punjab, Pakistan. *Trop J Pharm Res.* 2013;12(5):851–6.
77. Surekha A, Fathima FN, Agrawal T, Misquith D. Psychometric properties of morisky medication adherence scale (MMAS) in known diabetic and hypertensive patients in a rural population of Kolar District, Karnataka. *Indian J Public Heal Res Dev.* 2016;7(2):250–6.
78. Hawkshead JJ. Techniques for Measuring Medication Adherence in Hypertensive Patients in Outpatient Settings. *Dis Manag Heal Outcomes.* 2015;15(March):109–18.
79. Kevin C. F. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther [Internet].* 1999;21(6):1074–90. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149291899800265>
80. Netuveli G, Blane D. Quality of life in older ages. *Br Med Bull.* 2008;85(1):113–26.
81. DePablos-Velasco P, Salguero-Chaves E, Mata-Poyo J, DeRivas-Otero B, García-Sánchez R, Viguera-Ester P. Quality of life and satisfaction with treatment in subjects with type 2 diabetes: Results in Spain of the PANORAMA study. *Endocrinol y Nutr (English Ed [Internet].* 2014;61(1):18–26. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173509314000130>
82. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2010;53(12):2480–6.
83. Semenkovich K, Brown ME, Svrakic DM, Lustman PJ. Depression in type 2 diabetes mellitus: Prevalence, impact, and treatment. *Drugs.* 2015;75(6):577–87.
84. Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. *Epidemiologia básica [Internet].* Epidemiologia básica. 2010. 52 p. Available from: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=591612&indexSearch=ID>
85. Cruz RS, Pocinho MT, Santiago LM, Ribeiro CF. A new tool for detecting adverse events associated with oral antidiabetic agents. *Int J Latest Res Sci Technol.* 2016;5(61):21–5.
86. Delgado AB, Lima ML. Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. *Psicol Saúde e Doenças.* 2001;2(2):81–100.
87. Van Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L User Guide. Version 51 [Internet]. 2015;(October). Available from: <http://www.euroqol.org>
88. Pietersma S, Marle ME van den A, de Vries M. Generic quality of life utility measures in health-care research : Conceptual issues highlighted for the most commonly used utility measures. *Int J Wellbeing.* 2013;3(2):173–81.
89. .
90. Ji L, Ma J, Li H, Mansfield TA, T’Joel CL, Iqbal N, et al. Dapagliflozin as monotherapy in drug-

- naive asian patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, blinded, prospective phase III study. *Clin Ther* [Internet]. 2014;36(1):84-100.e9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.11.002>
91. Nauck MM a, Prato S Del, Meier JJJJJ, Del Prato S, Durán-García S, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin. *Diabetes Care*. 2011;34:2015–22.
 92. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2013;27(5):473–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.05.004>
 93. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, Mainou M, Papatheodorou K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab*. 2014;16(10):984–93.
 94. Polidori D, Mari A, Ferrannini E. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves model-based indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(5):891–901.
 95. Opie LH. Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: new among antidiabetic drugs. *Cardiovasc drugs Ther*. 2014;28(4):331–4.
 96. Wilke T, Boettger B, Berg B, Groth A, Mueller S, Botteman M, et al. Epidemiology of urinary tract infections in type 2 diabetes mellitus patients: An analysis based on a large sample of 456,586 German T2DM patients. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2015;29(8):1015–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.08.021>
 97. Tang Y, Liu J, Hannachi H, Engel SS, Ganz ML, Rajpathak S. Retrospective Cohort Analysis of the Reduced Burden of Hypoglycemia Associated with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Use in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* [Internet]. 2018;9(6):2259–70. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13300-018-0512-3>
 98. Takahara M, Shiraiwa T, Ogawa N, Katakami N. Clinical backgrounds associated with discrepancy between subjective and objective assessments of medication adherence in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetol Int*. 2016;7(4):398–403.
 99. Sapkota S, Brien JE, Greenfield JR, Aslani P. A Systematic Review of Interventions Addressing Adherence to Anti-Diabetic Medications in Patients with Type 2 Diabetes—Components of Interventions. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(6):e0128581. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0128581>
 100. Kassahun T, Gesesew H, Mwanri L, Eshetie T. Diabetes related knowledge, self-care behaviours and adherence to medications among diabetic patients in Southwest Ethiopia: A cross-sectional survey. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2016;16(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12902-016-0114-x>
 101. Abdulazeez FI, Omole M, Ojulari SL. Medication adherence amongst diabetic patients in a tertiary healthcare institution in central Nigeria. *Trop J Pharm Res*. 2014;13(6):997–1001.
 102. Arulmozhi S, Mahalakshmy T. Self care and medication adherence among type 2 diabetics in Puducherry, Southern India: A hospital based study. *J Clin Diagnostic Res*. 2014;8(4):2–5.

103. Laranjo L, Neves AL, Costa A, Ribeiro RT, Couto L, Sá AB. Facilitators, barriers and expectations in the self-management of type 2 diabetes - A qualitative study from Portugal. *Eur J Gen Pract*. 2015;21(2):103–10.
104. Noronha L, Pedro F, Pereira LN, Oppe M. EQ-5D Portuguese population norms. *Qual Life Res*. 2014;425–30.
105. Chew B-H. Medication adherence on quality of life among adults with type 2 diabetes mellitus: an exploratory analysis on the EDDMQoL study. *Qual Life Res* [Internet]. 2015;24(11):2723–31. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11136-015-1006-7>

Anexos

Lista de Anexos

Anexo 1- Fluxogramas Terapêuticos para Diabetes Mellitus Tipo 2

Anexo 2- Documento de Pedido de Participação no Estudo

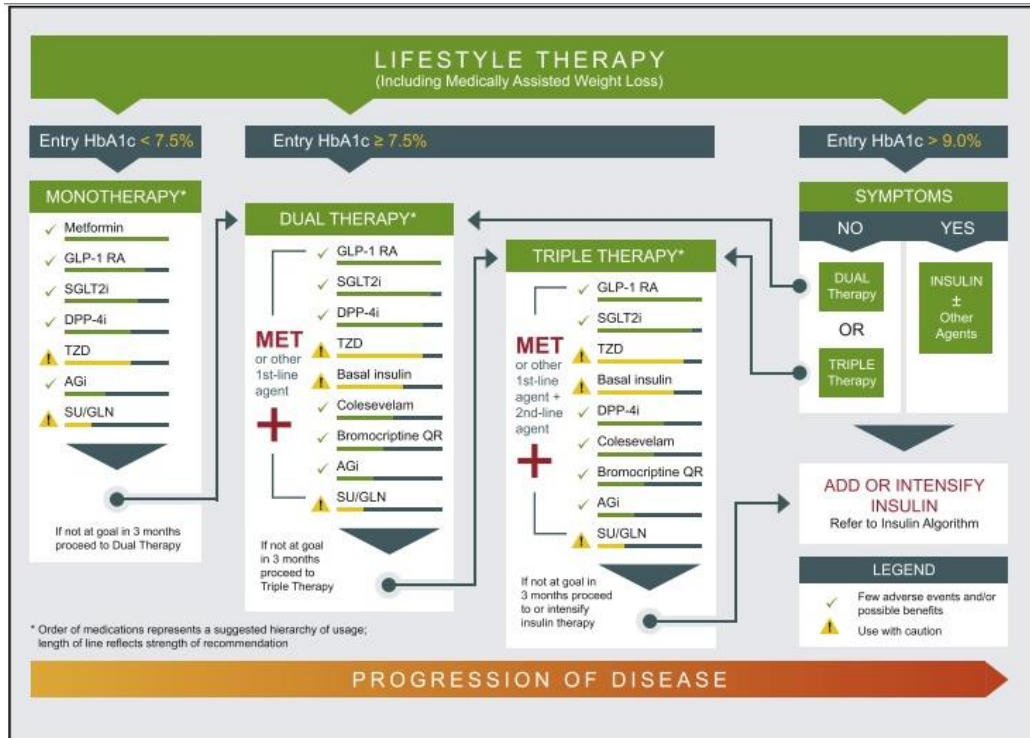
Anexo 3- Declaração de Consentimento Para Preenchimento do Questionário

Anexo 4- Instrumento de Recolha de dados

-Anexo 1-

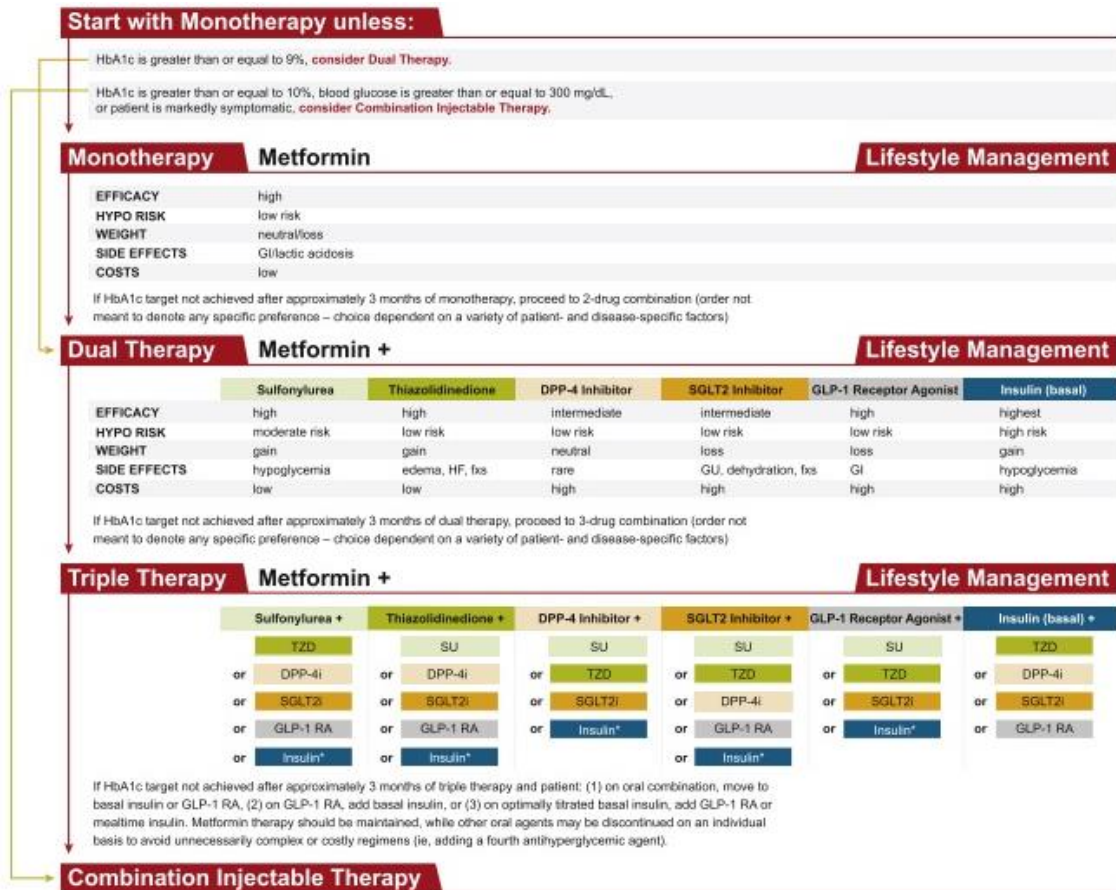
Fluxogramas Terapêuticos para Diabetes Mellitus Tipo 2

Fluxograma de controlo da glicémia da AACE/ACE



Legenda: AGi- Inibidor da glicosidade alfa; GLN- Classe das glinidas; MET- Metformina; QR- libertação rápida (do inglês quick release); SU- Sulfonilureia; TZD- Tiazolidinedionas. Fonte: *Garber et al 2017*

Fluxograma Terapêutico para a Diabetes da ADA



Legenda: GI- Gastrointestinal; GU- gênito-urinário; HF- Falência Cardíaca; HYPO- Hipoglicemia; SU- Sulfonilureia; TZD- Tiazolidinedionas. *Fonte: Dorsey et al 2018*

- Anexo 2-

Documento de Pedido de Participação no Estudo

Pedido de Entrega de Questionário

Caro/a Diretor/a Técnico/a

Integrado no plano de estudos do Mestrado em Farmácia- Especialização em Farmacoterapia Aplicada na Escola Superior de Tecnologias da Saúde de Coimbra encontro me neste a momento a desenvolver a minha tese no âmbito do tratamento farmacológico da Diabetes Mellitus tipo 2 com o seguinte título: *Impacto dos Efeitos Adversos dos Antidiabéticos Orais na Adesão á Terapêutica e Qualidade de Vida na Diabetes Mellitus Tipo 2*. Sendo esta uma patologia em crescendo na nossa sociedade afetando cada vez mais utentes tem um impacto negativo em termos de mortalidade e morbidade. Muitas são as classes de fármacos que podem ser usadas na Diabetes tipo 2. Recentemente surgiram mais duas novas classes de fármacos: os inibidores da DPP-4 e os inibidores da SGLT2 que apesar do mecanismo de ação eficiente apresentam alguns efeitos secundários. O objetivo deste trabalho é perceber se esses efeitos secundários causados pela medicação afetam a qualidade de vida dos utentes e até que ponto podem comprometer a realização das suas tarefas diárias. Venho por este meio solicitar a sua ajuda e de toda a sua equipa para entregar os questionários aos utentes da vossa farmácia. Todos os utentes que sejam diabéticos tipo 2 e que estejam a realizar os seguintes fármacos podem responder ao questionário.

Trajenta	Janumet
Januvia	Icandra
Xelevia	Xigduo
Forxiga	Eucreas
Jardiance	Zomarist
Galvus	Velmetia
Jalra	Efficib
Onglyza	Komboglyze

O objetivo é que o questionário seja respondido pelo próprio utente, no entanto pessoas mais idosas ou com mais dificuldade na leitura podem requisitar o vosso esclarecimento. O questionário pode ser respondido na própria farmácia a duração de resposta é mais ou menos 15 minutos, sendo depois logo entregue a vós, ou se preferirem, e se for um utente habitual da farmácia, pode ser levado para casa para posterior entrega. A acompanhar o questionário vem um documento de consentimento informado que deve ser assinado pelo utente.

Muito grata pela sua disponibilidade e colaboração no desenvolvimento deste projeto.

Melhores Cumprimentos

Carina Almeida

-Anexo 3-

Declaração de Consentimento Para Preenchimento do Questionário

Declaração de Consentimento

1. Informação

Vimos por este meio solicitar a sua colaboração neste projeto de investigação, realizado no âmbito do mestrado em Farmácia especialização em Farmacoterapia Aplicada na Escola de Tecnologias da Saúde de Coimbra.

O objetivo da realização deste estudo é compreender melhor o benefício das terapêuticas orais de antidiabéticos e a relação com a qualidade de vida dos utentes. Os medicamentos para tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2 apesar da sua eficácia tem alguns efeitos adversos que podem comprometer a sua efetividade. Com um conhecimento mais aprofundado nesta área esperamos poder trazer algum benefício aos doentes diabéticos na otimização do seu tratamento.

A sua participação nesta investigação consiste no preenchimento de um simples questionário que não irá afetar em nada o seu acompanhamento nem tratamento médico normal e por isso não lhe causará nenhum risco.

2. Confidencialidade

Para a realização desta investigação não lhe será pedido acesso á sua identificação deste modo garantimos que o questionário tem total confidencialidade e privacidade dos seus dados pessoais. Os resultados obtidos podem ser publicitados em revistas científicas, mas sem fazer referência a nenhum dado pessoal dos participantes.

3. Consentimento

A participação neste estudo é totalmente voluntária estando no seu direito de não querer participar nele sem que disso resulte algum prejuízo para si. Se tiver alguma dúvida não hesite em questionar o investigador responsável.

Caso decida participar pedimos, por favor, que assine o documento de consentimento de participação.

Muito Obrigado

Consentimento de Participação

Certifico que o investigador me deu todas as informações necessárias á cerca deste projeto de investigação e esclareceu todas as possíveis dúvidas. Fui informado que a minha participação é totalmente voluntária e que se resume ao preenchimento de um questionário sem qualquer intervenção adicional da minha parte. A minha participação neste estudo pode ser suspensa a qualquer momento sem qualquer prejuízo para mim.

Autorizo a publicação dos dados fornecidos em revistas científicas no âmbito do projeto de investigação referido.

Aceito, com consentimento de causa e liberdade, participar neste estudo.

Assinatura do Participante

Data:

- Anexo 4-

Instrumento de Recolha de dados



Escola Superior de Tecnologia e Saúde de Coimbra
Instituto Politécnico de Coimbra



Questionário

O presente questionário destina-se exclusivamente para fins académicos e de investigação e insere-se num estudo sobre adesão aos medicamentos antidiabéticos orais e a relação do seu uso e possíveis efeitos adversos com a qualidade de vida em doentes com Diabetes Mellitus Tipo 2.

A informação recolhida é rigorosamente anónima e confidencial e nenhuma informação disponibilizada será tratada individualmente.

Responda sempre de acordo com aquilo que faz, sente ou pensa, pois não existem respostas correctas ou incorrectas, nem boas ou más respostas.

Muito obrigado pelo seu tempo e colaboração.

Equipa de Investigação:
Carina Almeida

Prof. Doutor Rui Santos Cruz

Coimbra 2018

I - Caracterização Sociodemográfica

1. Sexo:
- 1 Masculino
- 2 Feminino
2. Qual a sua idade? _____ anos
3. Qual a sua nacionalidade?
- _____
4. Quais as suas habilitações literárias?
- 1 Não sabe ler nem escrever
- 2 Ensino Primário (antiga 4ª classe)
- 3 Ensino Básico (9º ano de escolaridade)
- 4 Ensino Secundário (12º ano de escolaridade)
- 5 Ensino Superior
6. Qual a sua situação profissional? (actual)
- 1 Trabalhador (a) por conta de outrem
- 2 Trabalhador (a) por conta própria
- 3 Desempregado(a)
- 4 Estudante
- 5 Doméstica
- 6 Reformado(a)
7. Qual a sua situação familiar?
- 1 Casado/a
- 2 Solteiro/a
- 3 Viúvo/a
- 4 Divorciado/a
- 5 Separado/a
- 6 União de facto
8. Agregado familiar?
- 1 Vivo sozinho(a)
- 2 Vivo acompanhado(a)
9. Como considera o seu nível socioeconómico?
- 1 Alto
- 2 Médio
- 3 Baixo
- 4 Sem opinião

II - Perfil Clínico

1. Há quanto tempo lhe diagnosticaram a Diabetes? _____ anos

2. Tipo de Medicação?

Oral 1

Injectável 2

Oral + Injectável 3

3. Situações clínicas

Situações clínicas	Sim	Não
Hipertensão Arterial (Tensão Alta)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Insuficiência Renal	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Dislipidémia (Colesterol Alto)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Obesidade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Doença dos olhos (Retinopatia)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Pé Diabético	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Outras situações		

4. Pratica algum tipo de actividade física/desportiva (num clube ou noutra sítio)?

0 Não 1 Uma vez/ semana 2 Duas vezes/ semana 3 Três vezes ou mais/ semana

III- Inventário de Eventos Adversos

A lista de sintomas que se segue, faz parte das possíveis reacções causadas pelos medicamentos para a Diabetes. Assim, pretendemos saber se alguma vez sentiu uma ou várias destas reacções quando tomou os medicamentos para a Diabetes. Para cada reacção/sintoma, coloque uma cruz (X) no quadrado que melhor descreve a quantidade de vezes que a sentiu no último mês.

Eventos Adversos	Nunca	Poucas vezes	Muitas vezes	Sempre	Suspendeu ou diminuiu a dose do medicamento?		Melhorou com a suspensão ou diminuição da dose?	
	Não	Pouco Intenso	Muito Intenso	Sim	Sim	Não	Sim	Não
1. Aumento de peso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Infecções Urinárias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Desconforto na Zona Genital/ Candidíase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Hipoglicémias (açúcar baixo no sangue)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Boca Seca (muita sede)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Reacções alérgicas (comichão na pele, nariz ou olhos, prurido, urticária, rash cutâneo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Arrostar muito (Aerofagia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Diarreia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Inchaço da barriga (Distensão Abdominal)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Dor de estômago (Dor Epigástrica)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Gases (Flatulência)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Enjoos /Vômitos (Náuseas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Obstipação (Prisão de Ventre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Perda de apetite (Anorexia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Dor de Cabeça (Cefaleias)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Formiguiros (Parestasias)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Sonolência	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Tonturas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Falta de ar (Dispneia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Infecções respiratórias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Constipações (Nasofaringites)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Inchaço de pernas (Edemas periféricos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Pancreatite (infecção no pâncreas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Outros eventos (Qual?):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

IV- Adesão ao Tratamento (MAT)

As perguntas que se seguem são sobre a forma como toma os medicamentos para a Diabetes no seu dia-a-dia.

Por favor coloque um círculo à volta do número que melhor descreve a sua opinião.

1. Alguma vez se esqueceu de tomar os medicamentos para a Diabetes?
<i>Sempre</i> <i>Quase sempre</i> <i>Com frequência</i> <i>Por vezes</i> <i>Raramente</i> <i>Nunca</i>
1 2 3 4 5 6
2. Alguma vez foi descuidado com as horas de toma dos medicamentos para a Diabetes?
<i>Sempre</i> <i>Quase sempre</i> <i>Com frequência</i> <i>Por vezes</i> <i>Raramente</i> <i>Nunca</i>
1 2 3 4 5 6
3. Alguma vez reduziu ou deixou de tomar os medicamentos para a Diabetes, por se ter sentido melhor?
<i>Sempre</i> <i>Quase sempre</i> <i>Com frequência</i> <i>Por vezes</i> <i>Raramente</i> <i>Nunca</i>
1 2 3 4 5 6
4. Alguma vez reduziu ou deixou de tomar os medicamentos para a Diabetes, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?
<i>Sempre</i> <i>Quase sempre</i> <i>Com frequência</i> <i>Por vezes</i> <i>Raramente</i> <i>Nunca</i>
1 2 3 4 5 6
5. Alguma vez tomou mais um ou vários comprimidos para a Diabetes, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?
<i>Sempre</i> <i>Quase sempre</i> <i>Com frequência</i> <i>Por vezes</i> <i>Raramente</i> <i>Nunca</i>
1 2 3 4 5 6
6. Alguma vez interrompeu a terapêutica para a Diabetes por ter deixado acabar os medicamentos?
<i>Sempre</i> <i>Quase sempre</i> <i>Com frequência</i> <i>Por vezes</i> <i>Raramente</i> <i>Nunca</i>
1 2 3 4 5 6
7. Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a Diabetes por alguma outra razão que não seja a indicação médica?
<i>Sempre</i> <i>Quase sempre</i> <i>Com frequência</i> <i>Por vezes</i> <i>Raramente</i> <i>Nunca</i>
1 2 3 4 5 6
8. Alguma vez se sentiu desconfortável em relação ao plano de tratamento para o controlo da Diabetes?
<i>Sempre</i> <i>Quase sempre</i> <i>Com frequência</i> <i>Por vezes</i> <i>Raramente</i> <i>Nunca</i>
1 2 3 4 5 6

V - Estado de Saúde Geral - EQ-SD-3L

Assinale com uma cruz (assim X) um quadrado de cada um dos seguintes grupos, indicando qual das afirmações melhor descreve o seu estado de saúde HOJE.

MOBILIDADE

- Não tenho problemas em andar
- Tenho alguns problemas em andar
- Tenho de estar na cama

CUIDADOS PESSOAIS

- Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais
- Tenho alguns problemas em lavar-me ou vestir-me
- Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho/a

ACTIVIDADES HABITUAIS (ex. trabalho, estudos, actividades domésticas, actividades em família ou de lazer)

- Não tenho problemas em desempenhar as minhas actividades habituais
- Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas actividades habituais
- Sou incapaz de desempenhar as minhas actividades habituais

DOR/MAL-ESTAR

- Não tenho dores ou mal-estar
- Tenho dores ou mal-estar moderados
- Tenho dores ou mal-estar extremos

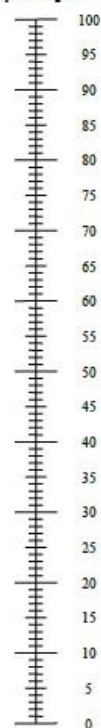
ANSIEDADE/DEPRESSÃO

- Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)
- Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)
- Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)

- Gostaríamos de saber o quanto a sua saúde está boa ou má HOJE.
- A escala está numerada de 0 a 100.
- 100 significa a melhor saúde que possa imaginar.
- 0 significa a pior saúde que possa imaginar.
- Coloque um X na escala de forma a demonstrar como a sua saúde se encontra HOJE.
- Agora, por favor escreva o número que assinalou na escala no quadrado abaixo.

A SUA SAÚDE HOJE =

A melhor saúde que
possa imaginar



A pior saúde que
possa imaginar