

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CASSYANO JANUÁRIO CORRER

**EFEITO DE UM PROGRAMA DE SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO EM
PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 EM FARMÁCIAS
COMUNITÁRIAS**

**CURITIBA
2008**

CASSYANO JANUÁRIO CORRER

**EFEITO DE UM PROGRAMA DE SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO EM
PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 EM FARMÁCIAS
COMUNITÁRIAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Prof^a Dra Rosana Radominski
Co-Orientadores: Prof. Dr. Roberto Pontarolo
e Prof. Dr. Fernando Fernández-Llimós

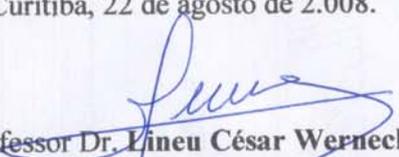
**CURITIBA
2008**



CERTIDÃO DE APROVAÇÃO DE CONCLUSÃO

Aos vinte e dois dias do mês de agosto do ano de 2008, certifico para fins curriculares que *Cassyano Januário Correr*, apresentou e defendeu com aprovação pela banca examinadora, a tese intitulada: "EFEITO DE UM PROGRAMA DE SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS" do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde – Mestrado e Doutorado desta Universidade. Nesta ocasião, foi recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de *Doutor*, na área de concentração *Ciências da Saúde*, com a publicação da dissertação em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 22 de agosto de 2.008.


Professor Dr. *Lineu César Werneck*
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em
Medicina Interna e Ciências da Saúde

AGRADECIMENTOS

Esta pesquisa começou a ser delineada em março de 2003, após minha entrada no Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFPR (Nível Mestrado), com apoio do **Prof. Dr. Roberto Pontarolo**, a quem agradeço profundamente pela amizade, oportunidade e portas abertas, por onde tantas pessoas além de mim têm passado todos esses anos. O projeto por nós apresentado naquele momento foi recusado pelo colegiado do programa sob o argumento da inexistência de uma linha de pesquisa orientada para esse fim nas ciências farmacêuticas. A recusa tornou-se a possibilidade da realização do trabalho de mestrado em outra área e da ampliação do desenho da pesquisa em diabetes para um de maior abrangência, visando o doutoramento. E assim fizemos.

Agradeço a parceria, a amizade e toda a experiência da convivência das pessoas que participaram ativamente do desenho metodológico e em todas as etapas de execução do trabalho e que fazem parte da minha história pessoal: **Prof. Dr. Fernando Fernández-Llimós**, pela co-orientação e ensinamentos diários sobre farmácia, pesquisa, estatística e clínica, **Paula Rossignoli**, pela constante compreensão e pela parceria profissional que se estende há mais de uma década e **Ana Carolina Melchioris**, cujos objetivos pessoais se mesclaram a este trabalho e cuja amizade e convivência têm frutificado há cinco anos.

A pesquisa teve início efetivo em 2004 graças à união improvável de quase quinze pessoas em torno do projeto, trabalhando sem nenhum incentivo financeiro e com objetivo simples de avançar no tema da atenção farmacêutica, transformando a pesquisa em oportunidades de aprendizado e trabalho futuro. Agradeço sinceramente aos farmacêuticos e às farmacêuticas, sem os quais não conseguiríamos realizar o atendimento dos pacientes: **Marcelo Marcicano, Liege Bueno, Cláudia Boscheco, Fernanda Ostrovski, Paola Barrichelo e Márcia Pinheiro**. Muito obrigado também aos colaboradores na coleta de dados do grupo controle: **Renata Schulz, Júlio Machado Jr, Rodrigo de Paula e Souza** e aos **alunos dos cursos de farmácia** da Universidade Positivo e UFPR.

Agradeço à **Sandro Lunedo** pela parceria formada entre nós e o laboratório Clinilab/IDC de Análises Clínicas que possibilitou a realização dos exames laboratoriais, à equipe da **Roche Diagnóstica do Brasil** pelos glucosímetros, lancetadores e suprimentos que utilizamos na primeira etapa da pesquisa e a **Mauro Cwiertnia** pelo auxílio na pesquisa sobre métodos analíticos.

No Programa de Pós Graduação em Medicina Interna, agradeço ao **Prof. Dr. José Gastão Rocha de Carvalho** pela receptividade e oportunidade de apresentação do projeto e aos professores que o avaliaram e aceitaram no programa. Meu profundo agradecimento à **Profa. Dra. Rosana Bento Radominski** que me aceitou como orientando e dedicou seu tempo e experiência e me ajudar na construção da tese de forma objetiva. Acredito que esses dois anos de convivência tenham criado as bases de uma amizade que poderá frutificar novos projetos no futuro. Obrigado professora!

Muito obrigado também aos professores que me ajudaram a tornar o trabalho mais consistente no processo de qualificação: **Profa Dra Mariléia Scartezini, Prof. Dr. Helton Estrela Ramos e Profa Dra. Regina Maria Vilela**.

Finalmente, agradeço aos meus pais, **Dirce e José**, às minhas irmãs, **Caryna e Camyla**, e a minha esposa, **Graziela Sponchiado**, que são minha família e me dão a chance, o carinho, o espaço e a dedicação que necessito para continuar. Amo vocês demais.

“Um passarinho não canta porque tem uma resposta, ele canta porque tem uma canção”

Provérbio chinês

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do seguimento farmacoterapêutico (SFT) no controle metabólico e resultados clínicos em pacientes diabéticos tipo 2. Foi conduzido um estudo controlado não-randomizado com duração de 12 meses envolvendo 161 pacientes em 6 farmácias comunitárias, distribuídos em um grupo intervenção (4 farmácias) e um grupo controle (2 farmácias) na região de Curitiba entre Julho de 2004 e Março de 2006. O SFT foi aplicado aos pacientes no grupo de intervenção. Resultados: Dos 161 pacientes inscritos, 96 completaram o estudo (50 pacientes no grupo intervenção e 46 no grupo controle). Foram realizados 574 encontros farmacêutico-paciente, durante os quais se identificaram 119 resultados negativos associados à medicação (2,3 / paciente [DP = 1,6]). A maioria dos problemas detectados foi relacionada à falta de efetividade da farmacoterapia (68,1%). O grupo de intervenção mostrou maior redução na hemoglobina glicada (HbA1) em relação ao grupo controle (-2,2% [IC 95% -2,8% a -1,6%] vs -0,3 [IC 95% -0,8 a 0,2]; $p < 0,001$), assim como maior redução na glicemia capilar em jejum (-20,1 mg/dl [IC 95% -31,9 a -8,3] vs 4,3 mg/dl [IC 95% -13,4 a 22,2]; $P = 0,022$). Estas diferenças persistiram após ajuste dos parâmetros basais. Não houve diferença significativa em qualquer outra medida clínica entre os dois grupos. Também não houve alteração significativa no número de medicamentos e no esquema de tratamento entre os grupos, com exceção da porcentagem de pacientes submetidos a tratamento hipolipemiante, que aumentou no grupo intervenção de 16% para 24% ($p = 0,018$). O índice de complexidade da farmacoterapia (ICFT) basal no grupo intervenção foi de 15,5 (DP = 7,8, intervalo de 4 a 40,5), com decréscimo de 1,2 pontos (DP = 5,9), após 12 meses ($p = 0,149$). O custo médio do SFT foi de R\$ 91,21 por paciente por ano. Conclusões: O SFT em pacientes diabéticos tipo 2 realizado pelo farmacêutico em farmácia comunitária melhora o controle glicêmico dos pacientes por meio da otimização do tratamento medicamentoso, sem alterações significativas no número de medicamentos utilizados ou na complexidade da farmacoterapia.

Palavras - chave: diabetes tipo 2, atenção farmacêutica, farmácia comunitária, Farmacêuticos.

ABSTRACT

The aim of the present study was to evaluate the effects of pharmacotherapy follow-up (PF) on metabolic control and clinical outcome in type 2 diabetic patients. We conducted a 12-month controlled trial involving a total of 161 patients in 6 community pharmacies (4 intervention and 2 control) in the Curitiba city region (Brazil) between July 2004 and March 2006. PF was applied to patients in the intervention group. Of the 161 patients enrolled, 96 completed the study (50 intervention and 46 control). Administration of 574 consultations with intervention group patients revealed 119 negative clinical outcomes (2.3 / patient [SD = 1.6]). The majority of detected problems were related to the ineffectiveness of pharmacotherapy (68.1%). Relative to the control group, the intervention group exhibited greater glycosylated hemoglobin (HbA1) reduction (-2.2% [95% CI -2.8% to -1.6%] vs. -0.3 [95% CI -0.8 to 0.2]; $p < 0.001$) and greater fasting capillary glycemia (-20.1 mg/dl [95% CI -31.9 mg/dl to -8.3 mg/dl] vs. 4.3 mg/dl [95% CI -13.4 mg/dl to 22.2 mg/dl]; $p = 0.022$). These differences persisted after adjustment of baseline values. There were no significant differences in any other clinical measures between the groups. There were also no significant changes in the number of medications and treatment regimens between groups, with the exception of the percentage of patients undergoing hypolipemiant treatment, which increased in intervention group from 16% to 24% ($p = 0.018$). The initial medication regimen complexity index (MRCI) in the intervention group was 15.5 (SD = 7.8, range 4 to 40.5) and it decreased by 1.2 units (SD = 5.9) after 12 months ($p = 0.149$). The average cost of the PF was U\$ 45.15 per patient per year. Conclusions: PF of type 2 diabetic patients in community pharmacies can improve the glycemia control of patients through optimization of medication profiles without significant changes in either the number of drugs used or regimen complexity.

Keywords: type 2 diabetes, pharmaceutical care, community pharmacy, pharmacists.

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos del seguimiento farmacoterapéutico (SFT) en el control metabólico y resultados clínicos en pacientes diabéticos tipo 2. Se realizó un ensayo controlado con duración de 12 meses con un total de 161 pacientes en 6 farmacias comunitarias (4 intervención y 2 control) en la región de la ciudad de Curitiba (Brasil) entre julio de 2004 y marzo de 2006. El SFT se aplicó a los pacientes en el grupo de intervención. De los 161 pacientes incluidos, 96 completaron el estudio (50 intervención y 46 control). La realización de 574 consultas con los pacientes del grupo intervención reveló 119 resultados clínicos negativos de la medicación (2,3 / paciente [SD = 1,6]). La mayoría de los problemas detectados se relacionan con la falta de efectividad de la farmacoterapia (68,1%). En relación con el grupo control, el grupo intervención ha presentado mayor reducción en la hemoglobina glicosilada (HbA1) (-2,2% [IC 95%: -2,8% a -1,6%] vs -0,3 [IC 95%: -0,8 a 0,2], $p < 0,001$) y una mayor reducción en la glicemia capilar de ayuno (-20,1 mg/dl [IC 95%: -31,9 a -8,3] frente a 4,3 mg/dl [IC 95%: -13,4 a 22,2]; $p = 0,022$). Estas diferencias persistieron después del ajuste de los valores basales. No se encontraron diferencias significativas en ninguna otra medida clínica entre los grupos. También hubo ningún cambio significativo en el número de fármacos y regímenes de tratamiento entre los grupos, con la excepción de que el porcentaje de pacientes sometidos a tratamiento hipolipemiante, que aumentó en el grupo de intervención del 16% al 24% ($p = 0,018$). El índice de complejidad inicial de la medicación (ICFT) en el grupo de intervención fue de 15,5 (SD = 7,8, rango 4 a 40,5) y disminuyó en 1,2 unidades (DS = 5,9) después de 12 meses ($p = 0,149$). El coste medio de los fondos de pensiones fue de aproximadamente 28.50 Euros por paciente por año. Conclusiones: El SFT de los pacientes diabéticos tipo 2 en farmacias comunitarias puede mejorar el control glicémico de los pacientes a través de la optimización de la farmacoterapia sin cambios significativos en el número de fármacos utilizados o complejidad de la medicación.

Palabras clave: diabetes tipo 2, atención farmacéutica, farmacia comunitaria, farmacéuticos.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Relação conceitual entre eventos adversos, reações adversas a medicamentos e erros de medicação.....	8
Figura 2. Linha do tempo dos cinco estágios de maior mudança na prática farmacêutica.....	23
Figura 3. Tipos de diabetes e estágios de alteração da glicemia.....	41
Figura 4. Prevalência mundial do diabetes e projeção de aumento até 2030	44
Figura 5. História natural da progressão do diabetes tipo 2	49
Figura 6. Padrões de secreção de insulina em resposta a infusão contínua de glicose, mostrando a resposta normal bifásica (gráfico superior) e uma resposta típica do diabetes tipo 2 (gráfico inferior)	53
Figura 7. Fatores patogênicos relacionados à redução progressiva na função secretora de insulina das células beta no diabetes tipo 2.	54
Figura 8. Esquema do processo de seguimento farmacoterapêutico e progresso dos participantes ao longo do estudo.....	101
Figura 9. Intervenções realizadas em relação ao número de pacientes	115
Figura 10. Evolução dos exames de hemoglobina glicada (HbA1) e glicemia capilar em jejum (GCJ) nos grupos intervenção e controle ao longo de 12 meses	124
Figura 11. Custo médio de atendimento por paciente em função do número de medicamentos em uso no início do estudo (n=50).....	130

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Evolução do conceito de <i>Pharmaceutical Care</i> no mundo	24
Quadro 2. Responsabilidades do médico e do farmacêutico com relação à farmacoterapia, segundo a Associação Médica Mundial	28
Quadro 3. Classificação de Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM) de acordo com o II Consenso de Granada.....	34
Quadro 4. Marcadores, metas e recomendações para manejo clínico da síndrome metabólica.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Porcentagem da população, distribuição das farmácias e faturamento, de acordo com a região do Brasil.....	16
Tabela 2. Componentes da Síndrome Metabólica segundo o NCEP-ATP III, adotados pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica.....	55
Tabela 3. Valores de glicemia (mg/dl) para diagnóstico dos estágios de pré-diabetes e diabetes <i>mellitus</i>	61
Tabela 4. Critério diagnóstico para diabetes mellitus.....	62
Tabela 5. Metas do tratamento do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	63
Tabela 6. Principais efeitos dos fármacos antidiabéticos orais em monoterapia.....	65
Tabela 7. Principais efeitos dos tratamentos combinados com fármacos antidiabéticos orais.....	66
Tabela 8. Características das formulações de insulinas após injeção subcutânea...68	
Tabela 9. Fatores complicantes do uso de antihipertensivos em pacientes com diabetes.....	79
Tabela 10. Variáveis do estudo, os instrumentos de medida utilizados e a frequência com que cada variável foi medida nos pacientes.....	96
Tabela 11. Tipos de intervenções farmacêuticas realizadas no seguimento farmacoterapêutico.....	104
Tabela 12. Análise comparativa de valores basais entre pacientes que desistiram e que completaram o estudo.....	109
Tabela 13. Meses de seguimento farmacoterapêutico recebidos pelos pacientes que abandonaram o estudo no grupo intervenção (n=45).....	110
Tabela 14. Análise comparativa de valores basais entre pacientes dos grupos controle e intervenção que completaram o estudo (n=96).....	111
Tabela 15. Número de medicamentos antidiabéticos utilizados pelos pacientes nos dois grupos (n=96).....	112
Tabela 16. Perfil farmacoterapêutico dos pacientes participantes do estudo (n=96).....	113
Tabela 17. Objetivos das intervenções farmacêuticas realizadas (n=119).....	116
Tabela 18. Resultados das intervenções em termos de mudanças no processo de uso de medicamentos e medidas não-farmacológicas (n=119).....	117
Tabela 19. Distribuição do número de problemas relacionados com medicamentos registrados nos pacientes do grupo intervenção (n=50).....	118
Tabela 20. Frequência da ocorrência de problemas relacionados com medicamentos (n=119).....	118
Tabela 21. Causas de problemas relacionados com medicamentos, agrupadas de acordo com a categoria correspondente (n=119).....	119
Tabela 22. Valores basais e mudanças após 12 meses nos dois grupos.....	120
Tabela 23. Análise de regressão linear múltipla das mudanças observadas nos desfechos com ajuste de variáveis basais.....	121
Tabela 24. Relação entre os grupos controle e intervenção em termos de número de pacientes com HbA1c ≤ 8% ao final de 12 meses de estudo.....	125
Tabela 25. Mudanças observadas no perfil farmacoterapêutico dos pacientes nos grupos intervenção e controle após 12 meses de estudo (n=96).....	128
Tabela 26. Custos do seguimento farmacoterapêutico calculados com base no tempo de atendimento farmacêutico e realização de procedimentos.....	129

Tabela 27. Custos para implantação de um serviço de seguimento farmacoterapêutico para pacientes com diabetes <i>mellitus</i> em farmácia comunitária	131
---	-----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF – Atenção Farmacêutica
ARA II – Antagonista do Receptor da Angiotensina II
AVC – Acidente Vascular Cerebral
BCC – Bloqueadores de Canais de Cálcio
CA – Circunferência Abdominal
DM – Diabetes *Mellitus*
DM2 – Diabetes *Mellitus* tipo 2
GCJ – Glicemia Capilar em Jejum
HbA1 – Hemoglobina Glicada A1
HbA1c – Hemoglobina Glicada A1c
IC – Intervalo de Confiança
ICFT – Índice de Complexidade da Farmacoterapia
IECA – Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
IFG – Glicemia em Jejum Alterada
IGT – Tolerância à Glicose Diminuída
IMC – Índice de Massa Corporal
MMRM – Morbidade e Mortalidade Relacionadas com Medicamentos
OMS – Organização Mundial da Saúde
OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde
OR – Odds Ratio
PA – Pressão Arterial
PAD – Pressão Arterial Diastólica
PAS – Pressão Arterial Sistólica
PRM – Problemas Relacionados com Medicamentos
RAM – Reação Adversa a Medicamentos
RNM – Resultados Negativos Associados à Medicação
SFT – Seguimento Farmacoterapêutico
SM – Síndrome Metabólica
SUS – Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	6
2.1	USO DE MEDICAMENTOS E PRÁTICA FARMACÊUTICA	7
2.1.1	<i>Morbidade e mortalidade relacionadas com medicamentos</i>	7
2.1.2	<i>Qualidade do uso dos medicamentos no Brasil</i>	14
2.1.3	<i>Conseqüências da MMRM para a prática farmacêutica – Necessidade de mudança</i>	21
2.1.4	<i>Métodos de Atenção Farmacêutica</i>	28
2.1.4.1	<i>O método clínico clássico</i>	29
2.1.4.2	<i>Método Dáder</i>	31
2.1.5	<i>Atenção Farmacêutica no Brasil</i>	35
2.2	ASPECTOS GERAIS DO DIABETES MELLITUS	40
2.2.1	<i>Conceito de Diabetes Mellitus</i>	40
2.2.2	<i>Classificação</i>	40
2.2.3	<i>Diabetes tipo 2</i>	42
2.2.4	<i>Epidemiologia</i>	43
2.2.5	<i>Organização da atenção ao paciente com diabetes no Brasil</i>	46
2.3	DIABETES TIPO 2	49
2.3.1	<i>Fisiopatologia</i>	49
2.3.2	<i>Síndrome Metabólica</i>	54
2.3.3	<i>Manifestações Clínicas</i>	58
2.3.4	<i>Complicações</i>	59
2.3.5	<i>Diagnóstico clínico e laboratorial</i>	60
2.3.6	<i>Objetivos do Tratamento</i>	61
2.3.7	<i>Tratamento Farmacológico</i>	63
2.3.7.1	<i>Insulina</i>	67
2.3.7.2	<i>Sulfoniluréias</i>	70
2.3.7.3	<i>Secretagogos não sulfoniluréias</i>	72
2.3.7.4	<i>Biguanidas</i>	72
2.3.7.5	<i>Glitazonas ou Tiazolidinedionas</i>	74
2.3.7.6	<i>Inibidores da alfa-glucosidase</i>	75
2.3.7.7	<i>Gliptinas</i>	76
2.3.7.8	<i>Anti-hipertensivos</i>	77
2.3.7.9	<i>Hipolipemiantes</i>	79
2.3.7.10	<i>Antiagregantes plaquetários</i>	80
2.3.8	<i>Algoritmo de tratamento</i>	81
2.4	<i>Atenção Farmacêutica no Diabetes Mellitus: o estado da arte</i>	85
3	OBJETIVOS	90
3.1	Objetivo Geral	91
3.2	Objetivos Específicos	91
4	PACIENTES E MÉTODOS	92
4.1	Desenho do estudo	93
4.1.1	<i>Crítérios de inclusão e exclusão</i>	94
4.1.2	<i>Variáveis e Instrumentos de Medida</i>	95

4.1.3	<i>Perfil dos pacientes</i>	95
4.1.4	<i>Parâmetros clínicos e farmacoterapêuticos</i>	97
4.1.5	<i>Custos do atendimento farmacêutico</i>	99
4.1.6	<i>Descrição da intervenção</i>	99
4.1.6.1	Recrutamento de pacientes.....	100
4.1.6.2	Entrevista inicial	102
4.1.6.3	Análise situacional e problemas relacionados com medicamentos	102
4.1.6.4	Plano de cuidados e intervenções farmacêuticas	103
4.1.6.5	Visitas programadas e avaliação dos resultados das intervenções	105
4.1.7	<i>Análise Estatística</i>	106
5	RESULTADOS	108
5.1	Recrutamento de pacientes e abandonos.....	109
5.2	Caracterização basal dos pacientes que completaram o estudo	110
5.3	Perfil farmacoterapêutico	112
5.4	Processo de seguimento farmacoterapêutico	114
5.4.1	<i>Atendimentos e intervenções farmacêuticas</i>	114
5.4.2	<i>Problemas Relacionados com Medicamentos</i>	118
5.5	Resultados clínicos	120
5.5.1	<i>Controle glicêmico e PA</i>	120
5.6	Mudanças no uso de medicamentos durante o seguimento.....	126
5.7	Resultados econômicos	129
5.7.1	<i>Custos do Seguimento Farmacoterapêutico</i>	129
6	DISCUSSÃO	133
6.1	Resultados Clínicos	134
6.2	Mudanças na farmacoterapia.....	136
6.3	Problemas Relacionados com Medicamentos	138
6.4	Resultados Econômicos.....	141
6.5	Limitações do estudo	143
7	CONCLUSÕES	146
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	148
	REFERÊNCIAS	151
	APÊNDICES	187
	ANEXOS	206

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) é considerado uma das doenças mais importantes do século XXI. Estima-se que até 2010, o número de pessoas com diabetes em todo mundo chegue a 221 milhões de pessoas, o que representará um crescimento de 46% em relação ao ano 2000. Somente na região das Américas, calcula-se que haja 35 milhões de portadores do DM2, estando 19 milhões somente da América Latina e Caribe ¹. No Brasil, a prevalência estimada é de 7,6%, porém o número de suspeitos chega a 14,66% da população com mais de 40 anos ².

Além de se tratar de uma enfermidade prevalente, o DM2 é responsável por elevados índices de morbidade e mortalidade e um alto custo econômico relacionado, em maior parte, às complicações crônicas da doença ³. Estudos consistentes têm demonstrado relação direta entre os níveis de glicose sanguínea e a ocorrência de complicações como nefropatia, neuropatia e retinopatia e atestado a necessidade do controle rigoroso da glicemia como forma de prevenção secundária ⁴. Além disso, o DM2 é considerado um fator de risco isolado para doenças cardiovasculares, especialmente a doença arterial coronária, que representa a principal causa de morte em nosso país ⁵. Os gastos de saúde relacionados ao DM2 no Brasil chegam, somente no que diz respeito às internações hospitalares, à R\$ 39 milhões por ano ⁶. Os gastos totais da doença podem chegar a 132 bilhões de dólares ao ano, somente nos EUA ³. Há, ainda, evidências de que o controle eficaz da glicemia pode representar, em médio prazo, uma significativa economia de recursos ⁷.

Por essas características, o DM2 constitui um problema de saúde pública que requer atenção continuada envolvendo uma equipe multiprofissional treinada e interessada nessa questão. O tratamento do DM2 objetiva reduzir a morbidade e mortalidade relacionadas ao DM2 e tem como pontos estratégicos a educação para o autocuidado, as mudanças no estilo de vida e o uso de medicamentos ⁸.

Estudos têm demonstrado um impacto positivo das medidas educacionais e de mudança no estilo de vida no controle glicêmico e normas de padronização voltadas à educação em Diabetes tem sido propostas ^{9; 10}. Sabe-se que no Brasil, porém, aspectos como a auto-monitorização e o acesso à informação sobre Diabetes junto aos profissionais da saúde encontram-se muito aquém do desejável ¹¹.

O governo brasileiro, como demonstra o plano de reorganização do atendimento à hipertensão arterial e ao diabetes *mellitus*, tem assumido seu papel

de fomentar a reciclagem dos profissionais e reorganizar o abastecimento dos medicamentos considerados essenciais. Essa iniciativa, porém, não dispensa os profissionais de suas responsabilidades em seus diversos âmbitos, dados os graves problemas ainda apresentados pelos serviços de saúde prestados ao paciente com DM2 no Brasil ^{11,13}.

Somada a essa realidade, a incidência de Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM) e seu impacto clínico, social e econômico sobre os pacientes constitui um problema de grande magnitude, tanto para os pacientes com diabetes como à população geral. O gasto total com esses resultados terapêuticos negativos pode chegar a 177,4 bilhões de dólares ao ano ¹⁴.

Os PRMs estão relacionados isoladamente a altos índices de morbidade e mortalidade, a despeito de serem, em mais de 60% dos casos, passíveis de prevenção ¹⁵. A prevalência de PRMs em pacientes sob acompanhamento em farmácia comunitária está estimada em 43-53% ¹⁶. Em portadores de Diabetes atendidos em ambulatório foi encontrada uma prevalência média de 4,1 PRM por paciente, ligados, principalmente, ao uso inapropriado de medicamentos, conhecimento limitado sobre a doença e medicamentos e estilo de vida inapropriado ¹⁷.

No Brasil há pouca disponibilidade de dados sobre morbidade e mortalidade relacionadas aos medicamentos. Em estudos conduzidos em pronto socorro do Rio Grande do Sul e Santa Catarina a prevalência de pacientes apresentando algum PRM como causa da visita ao hospital foi de 37,5%-38,2% ^{18, 19}. Entre os pacientes que tiveram que ser hospitalizados (52,4%) o tempo médio de permanência foi de $6,7 \pm 1,1$ dias ¹⁹.

A qualidade do atendimento prestado a esses pacientes tem sido avaliada e vários problemas têm sido apontados. No sul do país, a taxa de controle glicêmico insatisfatório dos pacientes foi estimada em 50,5% ²⁰. Dados recentes divulgados pela Sociedade Brasileira de Diabetes, coletados a partir de uma pesquisa nacional envolvendo 6.700 pacientes em 10 cidades brasileiras, revelaram que 75% dos diabéticos tipo 2 não controlam adequadamente sua doença. Esse dado coloca o Brasil como segundo pior país do mundo em se tratando de controle do diabetes na população ²¹. Em pacientes hipertensos, dados mostram que apenas um terço tem sua pressão arterial sob controle ²². A não adesão ao tratamento farmacológico pode ser uma causa importante desse descontrole, na medida em que pacientes que

freqüentemente não comparecem às consultas e tem baixa adesão apresentam pior controle pressórico ²³.

Como resposta à necessidade social de se obterem melhores resultados com a farmacoterapia, tem-se proposto a realização, paralelamente ao acompanhamento médico, do seguimento farmacoterapêutico (SFT) pelo farmacêutico comunitário ²⁴. A participação do farmacêutico como provedor de atenção ao paciente vem sendo apontada como estratégia de melhoria dos serviços de saúde já há algum tempo pela Organização Mundial da Saúde ²⁵. Além disso, diversas declarações oficiais têm reforçado a responsabilidade dos farmacêuticos no processo da farmacoterapia e a necessidade de uma ação de colaboração para com pacientes e médicos ^{26; 27}.

Experiências em seguimento farmacoterapêutico na farmácia comunitária vêm se desenvolvendo em diversos países. Entre estas está o Programa Dáder de acompanhamento do tratamento farmacológico, desenvolvido pela Universidade de Granada, na Espanha ²⁸. Este programa tem como pontos principais o desenvolvimento de um método de trabalho intitulado Método Dáder ²⁹ e uma definição e classificação de PRMs, conhecida por meio do Consenso de Granada ³⁰. Os resultados publicados apresentam dados do impacto clínico da intervenção farmacêutica utilizando a ocorrência de PRMs como indicador de resultado intermediário ¹⁶.

Diversos estudos avaliando o impacto da participação do farmacêutico no acompanhamento do uso de medicamentos sobre os resultados clínicos dos pacientes têm sido publicados pelo mundo ³¹⁻³³. Nesses trabalhos, condições crônicas têm sido as mais freqüentemente abordadas, entre elas o diabetes *mellitus* ^{34; 35}. Apesar disso, o baixo número de estudos realizados em farmácias comunitárias, assim como freqüentes problemas metodológicos, tem sido apontado como limitações a serem superadas ³⁶.

No Brasil, o tema da atenção farmacêutica e o número de trabalhos envolvendo seguimento farmacoterapêutico de pacientes ainda é escasso. Algumas universidades pelo país possuem atualmente grupos de trabalho focados neste aspecto da prática farmacêutica, incluindo a Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Bahia, Sergipe, e Universidade de São Paulo, além do próprio Ministério da Saúde e Organização Pan-americana da Saúde. No Paraná, em 2005 foi criado um Grupo de Pesquisa em Prática Farmacêutica (GPPF) na Universidade Federal do Paraná, em parceria com outras instituições, com objetivo de instaurar uma linha de

pesquisa na área e promover o ensino. Para tanto, foi organizado um curso de pós-graduação *Lato Sensu* em Atenção Farmacêutica e o currículo de graduação em farmácia incluiu disciplinas a esse respeito em sua grade. A pesquisa cujos resultados são aqui apresentados faz parte desse movimento e objetiva em última instância promover o desenvolvimento da prática farmacêutica e do cuidado dos pacientes, por meio de pesquisas aplicadas à realidade brasileira.

Considerando a inexistência de trabalhos publicados sobre o assunto em nosso país, faz-se necessária a realização de estudos de avaliação do impacto do seguimento farmacoterapêutico por farmacêuticos comunitários sobre resultados de pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 2. Trabalhos dessa natureza podem contribuir para a melhoria da assistência prestada a esses pacientes no Brasil, assim como validar modelos de atuação farmacêutica que estejam adequados às necessidades da população e ao conceito fundamental de trabalho multiprofissional em saúde. Além disso, este trabalho tem por objetivo servir de base metodológica para outras pesquisas na área e como referência na consolidação de uma linha de pesquisa na UFPR.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 USO DE MEDICAMENTOS E PRÁTICA FARMACÊUTICA

2.1.1 Morbidade e mortalidade relacionadas com medicamentos

Os medicamentos são utilizados na prevenção, cura ou controle de doenças e para alívio de sintomas. A contribuição dos medicamentos na melhoria das condições de vida da humanidade, particularmente a partir da era da industrialização farmacêutica, é evidente. Em alguns casos, os medicamentos foram responsáveis diretos pela erradicação de doenças, como no caso das vacinas, ou contribuem sobremaneira para o alívio do sofrimento humano e prolongamento da vida, como no caso dos analgésicos e medicamentos para distúrbios cardiovasculares.

Por outro lado, o uso de medicamentos como principal recurso terapêutico não é isento de riscos, podendo causar dano ao paciente, e nem sempre é capaz de alcançar os objetivos terapêuticos desejados. Devido à pluralidade no uso das definições envolvendo os riscos e efeitos indesejados do uso dos medicamentos, autores e organizações têm se preocupado em tentar uniformizar a linguagem utilizada³⁷³⁹. O termo mais amplo disponível é o de acidentes com medicamentos (drug misadventuring) e engloba todos os incidentes, problemas ou insucessos, previsíveis ou não, produzidos ou não por erro, conseqüência ou não de imperícia, imprudência ou negligência, que ocorrem durante o processo de utilização dos medicamentos, englobando todos os procedimentos envolvendo a utilização dos medicamentos que causem ou não danos ao paciente³⁹⁴¹. A Figura 1 traz a relação entre os conceitos de acidentes com medicamentos, eventos adversos, reações adversas e erros de medicação, conforme proposto de Otero e Domínguez-Gil (2000)³⁹.

Um medicamento pode ser considerado inseguro quando produz um novo problema de saúde no paciente ou agrava um problema pré-existente³⁰. Isso inclui as reações adversas aos medicamentos (RAM) e manifestações de toxicidade. A Organização Mundial da Saúde (OMS) conceitua RAM como sendo uma resposta nociva e não-intencional a um medicamento, que ocorre nas doses normalmente usadas em seres humanos⁴².

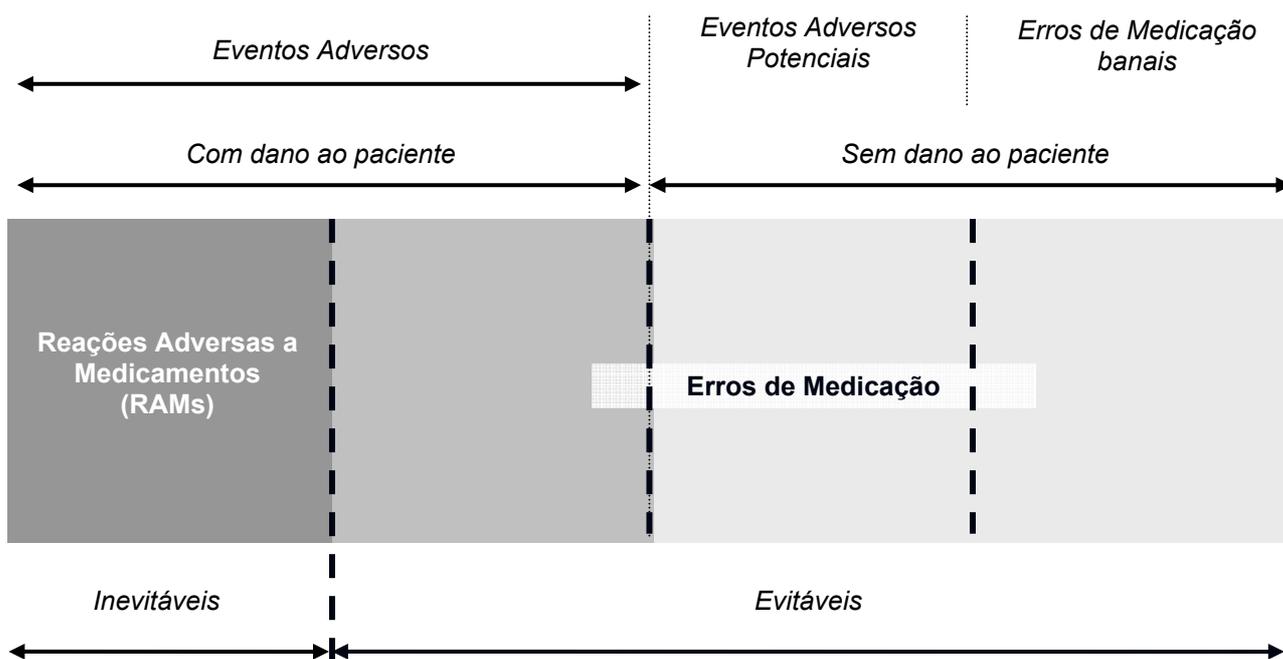


Figura 1. Relação conceitual entre eventos adversos, reações adversas a medicamentos e erros de medicação

Os eventos adversos aos medicamentos incluem todos os eventos médicos (com danos ao paciente) que podem ocorrer durante o tratamento farmacológico. Esses eventos podem ser provocados por erros cometidos durante o processo de uso dos medicamentos (erros de medicação) e podem estar relacionados também a RAMs (independentemente da ocorrência de erros). A figura mostra ainda que erros de medicação que não geram dano ao paciente podem ser banais ou representar eventos adversos potenciais. Fonte: OTERO; DOMINGUEZ-GIL (2000)³⁹

O termo evento adverso diferencia-se de RAM, pois inclui qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento⁴². Os erros de medicação incluem qualquer evento evitável que, de fato ou potencialmente, pode levar ao uso inadequado de medicamento. Esse conceito implica que o uso inadequado pode ou não lesar o paciente e não importa se o medicamento se encontra sob o controle de profissionais de saúde, do paciente ou do consumidor⁴³.

Na definição de RAM, é importante frisar que esta se refere à resposta de cada paciente, cujos fatores individuais podem ter papel importante, e que o fenômeno é nocivo (uma resposta terapêutica inesperada, por exemplo, pode ser um efeito colateral, mas não uma reação adversa). Efeito colateral é qualquer efeito não-intencional de um produto farmacêutico relacionado às propriedades farmacológicas do medicamento, que ocorre em doses utilizadas normalmente por um paciente. Os elementos essenciais nessa definição são a natureza farmacológica do efeito e a não-intencionalidade da sobredosagem⁴².

Já na década de 60, os primeiros relatos a respeito de problemas com a segurança dos medicamentos foram publicados, particularmente casos de teratogenicidade ^{44; 45}. Mais recentemente, episódios envolvendo a associação entre os inibidores seletivos da COX-2 e ocorrência de eventos cardíacos, assim como possibilidades de fraude nos ensaios clínicos pré-comercialização desses medicamentos, mostram que esses problemas permanecem atuais ⁴⁶. Outros casos semelhantes ocorreram com o ácido acetilsalicílico, a terapia de reposição hormonal, a cerivastatina, cisaprida, nimesulida e, mais recentemente, a rosiglitazona ^{15; 47}.

Anualmente, alertas e informes sobre reações adversas graves ou precauções no uso de diversos medicamentos são publicados pelos sistemas de farmacovigilância espalhados pelo mundo. No Brasil, por exemplo, informes sobre risco de trombose profunda com uso de contraceptivos orais e contra-indicações para gatifloxacina em pacientes diabéticos, entre outros, foram publicados em 2006 pela Anvisa ⁴⁸. Em 1985, o Comitê Britânico sobre a Segurança dos Medicamentos escrevia: “no início do século XX, a sífilis era a principal das doenças infecciosas, sendo então substituída pela tuberculose. Ambas as doenças puderam ser controladas graças à quimioterapia e, atualmente, os medicamentos encontram-se no topo da lista dos ‘simuladores’ de doenças” ¹⁵. O comitê alerta, assim, para o fato dos medicamentos serem capazes de produzir agravos à saúde da população tanto quanto benefícios ligados à cura, controle ou prevenção de doenças.

Estima-se que as reações adversas a medicamentos estejam entre a 4^a e a 6^a maiores causas de mortes nos EUA. No Reino Unido e Estados Unidos, as mortes devidas a reações adversas ocupam o terceiro lugar, atrás apenas do câncer e doenças cardiovasculares ^{49,51}. Em medicina geral, estima-se a incidência de 1,99 reação adversa por profissional por dia, sendo a incidência de reações graves de 0,01 por profissional por dia ⁵². A porcentagem de hospitalizações causadas por medicamentos varia ao redor de 10% ^{53,55} e costuma ser subestimada ⁵⁶. A ocorrência de RAM pode representar entre 5-9% dos custos hospitalares em pacientes internados ⁵³. Outros autores afirmam que pelo menos 60% desses problemas poderiam ser evitados ⁵⁷. Em pacientes idosos, o uso inapropriado de medicamentos está associado a aumento de casos de hospitalização (Odds Ratio [OR] 2,72; IC95% 1,64-4,51)⁵⁸.

Nos países em desenvolvimento há muita limitação quanto à disponibilidade de informações sobre RAMs. Esse problema, em alguns países, também é causado

pela falta de legislação e regulamentação apropriada no campo de medicamentos, incluindo-se notificações de RAM, falta de informações independentes, existência de grande número de medicamentos com desvios de qualidade e falsificados que circulam no mercado e pelo uso irracional de medicamentos ⁴².

Além das questões referentes às reações adversas e toxicidade da farmacoterapia, aspectos referentes à eficácia e efetividade dos tratamentos também devem ser considerados ¹⁵. A eficácia corresponde à medida do efeito de um tratamento sob condições ideais ou experimentais de utilização ^{59; 60}. O padrão ouro dessas avaliações são os estudos clínicos controlados randomizados, em que a existência de grupo controle visa minimizar a influência do acaso nos resultados. Entretanto, as limitações dos estudos realizados na fase pré-comercialização para determinação da eficácia e segurança dos medicamentos são evidentes ^{15; 42}.

A verdadeira avaliação dos benefícios (e riscos) que um tratamento pode produzir é feita na rotina de utilização e circunstâncias do dia a dia. É desejável que as diferenças entre eficácia e efetividade dos tratamentos, isto é, dos resultados dos estudos clínicos e das condições reais, sejam as menores possíveis. Isso pode funcionar como um indicador da qualidade da atenção em saúde, na medida em que os resultados alcançados (efetividade) estejam próximos aos resultados esperados (eficácia). Ao contrário dos problemas de segurança, entretanto, em que se dispõe de sistemas de farmacovigilância tradicionalmente atuantes, a avaliação da efetividade dos tratamentos só recentemente tem sido considerada importante ¹⁵.

Entre as causas mais comuns relacionadas à falta de efetividade da farmacoterapia incluem-se aquelas:

- Atribuídas ao tratamento: baixa dosagem, ausência de resposta, interações medicamentosas, tolerância. O uso de dosagem insuficiente é mais importante nas terapias antiálgicas, antidepressivas e no tratamento da pressão arterial. A ausência de resposta frequentemente é registrada em estudos observacionais, podendo-se mencionar casos recentes de inefetividade da terapia de reposição hormonal na prevenção da cardiopatia isquêmica ou de beta-2-agonistas enquanto medicação padrão para asma. A incidência de interações medicamentosas é variável entre os estudos (3-5% em pacientes com poucas medicações até 20% em pacientes com 10-20 medicações) e pode comprometer a efetividade do tratamento em várias situações, como exemplo, no uso de fármacos indutores enzimáticos, como a

rifampicina, em associação à teofilina, corticóides, contraceptivos orais, entre outros. O fenômeno de tolerância pode ser observado em vários medicamentos incluindo, principalmente, opióides, beta-2-adrenérgicos e sulfoniluréias ¹⁵.

- Atribuídas ao paciente: baixa adesão, resistência. A não adesão terapêutica é tida como uma das principais causas de não efetividade dos tratamentos. Em pacientes com diabetes, a taxa de adesão à medicação oral varia entre 36-87% e para tratamentos incluindo insulina de 54% a 81%^{61; 62} e encontra-se maior adesão em pacientes utilizando tratamentos de menor complexidade (uma medicação oral ou menor frequência de dosagem)^{63; 64}. Casos de resistência à medicação também têm aumentado significativamente nos últimos anos, em especial, mas não exclusivamente, relacionados aos tratamentos com antibióticos e antivirais.
- Atribuídas à qualidade do cuidado prestado pelo serviço de saúde. Espera-se que um bom sistema de saúde seja capaz de combater e melhorar todos os aspectos de inefetividade comentados acima. Um dos graves problemas existentes nesse campo diz respeito ao próprio acesso aos medicamentos, ainda presente em muitas regiões do nosso país ⁶⁵. Em outros casos, como em pacientes hipertensos, o comportamento pouco agressivo do médico prescritor, mais do que a não adesão do paciente, é tido como a maior causa de não controle da hipertensão nos Estados Unidos ⁶⁶. Além disso, a falha sistemática no seguimento e avaliação do paciente ao longo do tempo é indicada também como uma causa importante de insucesso terapêutico ⁶⁷.

Entre os medicamentos isentos de prescrição, a ocorrência de problemas relativos à indicação, efetividade e segurança também são comuns e requerem maior atenção particularmente da equipe de farmácia e do farmacêutico ⁶⁸. Autores consideram esses problemas subestimados e argumentam sobre a necessidade de novas formas de registro e avaliação que vão além da notificação espontânea ^{69; 70} e que estes medicamentos devem receber o mesmo tratamento dos de prescrição ⁷⁰.

Todo o conjunto de problemas referentes aos medicamentos, sejam eles relativos a falhas na indicação, acesso, efetividade ou segurança da medicação, produzem um alto impacto social e econômico sobre a população. O termo morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos (MMRM) ganhou

notoriedade a partir de 1995 com a publicação do artigo de Johnson e Bootman ⁷¹. Esses autores desenvolveram um método de cálculo do impacto econômico da MMRM chegando ao valor de 76,6 bilhões de dólares por ano somente nos Estados Unidos, sendo o principal componente deste gasto as hospitalizações causadas por medicamentos. Em instituições de cuidado contínuo (*nursing homes*) estima-se que para cada 1 dólar gasto com medicamentos, 1,33 dólares são consumidos para tratar problemas relacionados com medicamentos ⁷². O custo da MMRM tem crescido ano a ano e em 2000 foi estimado em 177,4 bilhões de dólares nos Estados Unidos, sendo 70% deste valor (121,5 bilhões) relativos somente a internações hospitalares ^{14; 73}.

Estudo realizado na Espanha encontrou uma prevalência de 30% de problemas relacionados com medicamentos em pacientes de pronto atendimento, sendo 73% desses considerados evitáveis. Os principais fatores de risco para desenvolvimento desses problemas foram idade (>65 anos) e número de medicamentos em uso ⁷⁴. Em todo mundo, estima-se que ao menos 28% de todas as visitas ao pronto socorro são relacionadas a medicamentos, sendo 70% evitáveis e 24% causas de internação. Os grupos farmacológicos mais implicados são os antiinflamatórios não-esteroidais, anticonvulsivantes, antidiabéticos, antibióticos, medicamentos do trato respiratório, hormônios, medicamentos do sistema nervoso central e cardiovasculares. Os problemas mais comuns são reações adversas, baixa adesão terapêutica e prescrição inapropriada ⁷⁵. A MMRM trata-se, de fato, de um problema com dimensões de saúde pública e que requer medidas imediatas de todos os profissionais envolvidos no manejo de medicamentos nos pacientes.

No Brasil há pouca disponibilidade de dados sobre a MMRM. Em um estudo piloto conduzido no pronto socorro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS), envolvendo 48 pacientes, 18 deles (37,5%) apresentavam algum problema ligado ao uso dos medicamentos identificado com a causa da visita. A maioria destes (66,6%) estavam relacionados à não efetividade da terapia ¹⁸. Estudo semelhante realizado no Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Tubarão (SC), encontrou que 38,2% dos pacientes no pronto socorro ali estavam devido a um problema relacionado com o uso de medicamentos e 72,7% destes eram evitáveis. Entre os pacientes que tiveram que ser hospitalizados (52,4%) o tempo médio de permanência foi de $6,7 \pm 1,1$ dias ¹⁹.

Em pacientes hipertensos, dados mostram que dois terços deles são conhecedores da doença e mais de 50% utilizam medicamentos anti-hipertensivos, mas apenas um terço tem sua pressão arterial sob controle ²². A não adesão ao tratamento farmacológico pode ser uma causa importante desse descontrole, na medida em que pacientes que freqüentemente não comparecem às consultas e tem baixa adesão apresentam pior controle pressórico ²³.

Em pacientes com diabetes atendidos em atenção primária no sul do país, a taxa de controle glicêmico insatisfatório foi estimada em 50,5% ²⁰. Dados de 2007 divulgados pela Sociedade Brasileira de Diabetes, coletados a partir de uma pesquisa nacional envolvendo 6.700 pacientes em 10 cidades brasileiras revelaram que 75% dos diabéticos tipo 2 não controlam adequadamente sua doença. Esse dado coloca o Brasil como segundo pior país do mundo em se tratando de controle do diabetes na população ²¹. Outro estudo realizado em oito cidades brasileiras com mais de 2000 pacientes mostrou que menos de 30% dos diabéticos alcançam as metas de pressão arterial, índice de massa corporal, LDL - colesterol ou hemoglobina glicada e apenas 0,2% dos pacientes alcançam todas as metas. A qualidade dos resultados terapêuticos mostrou-se pior nas mulheres diabéticas em relação aos homens ⁷⁶. Esta realidade não é muito diferente no restante da América Latina ⁷⁷. O sub-tratamento de condições ligadas ao diabetes também representa um problema importante nessa população. O uso de ácido acetilsalicílico, por exemplo, recomendado para diabéticos com mais de 40 anos que não possuam contra-indicações para tal, é utilizado por menos de um terço dos pacientes e mesmo entre aqueles com histórico de eventos cardiovasculares o uso não chega a 50% dos pacientes ⁷⁸. Outro estudo revela que entre pacientes diabéticos, ainda que a prevalência de LDL-c elevado seja próxima a 80%, menos de 25% dos pacientes utilizam medicação hipolipemiante e que apenas um pequeno percentual de pacientes, mesmo em uso de estatinas, apresenta níveis de colesterol compatíveis com os atualmente recomendados ⁷⁹.

O uso de medicamentos também já foi apontado como fator de risco para fratura grave decorrente de quedas em idosos. As classes farmacológicas implicadas foram os bloqueadores de canais de cálcio (OR = 1,96, 1,16-3,30) e benzodiazepínicos (OR = 2,09, 1,08-4,05) ⁸⁰. Os medicamentos são os principais agentes causadores de intoxicação em seres humanos no nosso país, respondendo por 27% de todos os casos. Os óbitos por medicamentos ocupam o segundo lugar,

atrás dos incidentes envolvendo pesticidas agrícolas. De todos os casos, 40% são classificados como acidentes e as crianças menores de 5 anos e mulheres representam os grupos mais vulneráveis⁸¹. Em estudo recente realizado no Rio de Janeiro, a incidência de agravos provocados por medicamentos em pacientes internados, conforme registros em prontuários de acordo com o CID-10 (Código Internacional de Doenças), foi de 1,8 casos / 1000 internações. Estes ocorreram, sobretudo, em homens (64,5%), nos hospitais contratados (34,9%) e nos municipais (23,1%), nos leitos de psiquiatria (51,4%) e de clínica médica (45,2%), dos quais 84,1% resultaram em alta. A maioria dos agravos foi por reações adversas e intoxicações e, entre essas categorias, há diferenças significativas quanto à idade e tempo de permanência ($p < 0,001$). Os pacientes com efeitos adversos são mais jovens (35,8 vs 40,5 anos) e permanecem mais tempo internados (26,5 vs 5,0 dias)

82

2.1.2 Qualidade do uso dos medicamentos no Brasil

Durante muitos anos no Brasil, o medicamento foi visto e tratado como produto de consumo simples, desarticulado das políticas de saúde vigentes. O estado brasileiro, ao mesmo tempo em que fracassava em garantir acesso universal a recursos e tecnologias de saúde, também pouco êxito tinha em garantir que as especialidades farmacêuticas disponíveis apresentassem padrões elevados de qualidade e uso racional. O processo de consolidação dos princípios do SUS carecia obrigatoriamente de várias ações referentes à assistência farmacêutica.

A política nacional de medicamentos (PNM), aprovada pela Portaria 3.916/98, foi um marco importante para o setor de medicamentos e assistência farmacêutica do Brasil, na medida em que definiu rumos e linhas estratégicas para esse setor, direcionando claramente as ações governamentais nessa área até os dias de hoje

83

Para o alcance do propósito estabelecido nesta política, os gestores do SUS, nas três esferas de Governo, devem atuar em estreita parceria e em conformidade com as oito diretrizes fixadas: adoção de Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename); regulamentação sanitária de medicamentos; reorientação da

assistência farmacêutica; promoção do uso racional de medicamentos; desenvolvimento científico e tecnológico; promoção da produção de medicamentos; e desenvolvimento e capacitação de recursos humanos^{83; 84}. Como toda política, a PNM requer grande esforço para ser levada à prática e encontra-se atualmente em processo de consolidação das diretrizes citadas.

O redirecionamento da assistência farmacêutica no país não se restringe apenas à ações de aquisição e distribuição de medicamentos, mas há todas as etapas do ciclo da assistência farmacêutica (seleção, programação, aquisição, armazenamento e distribuição, controle da qualidade e utilização - nesta compreendida a prescrição e a dispensação), de modo a favorecer a disponibilidade dos produtos segundo as necessidades da população⁸⁴.

Em 2004, foi publicada a política nacional de assistência farmacêutica, parte integrante da política nacional de saúde. Segundo o documento, a assistência farmacêutica

“trata de um conjunto de ações voltadas à promoção, à proteção e à recuperação da saúde, tanto individual como coletiva, tendo o medicamento como insumo essencial e visando ao acesso e ao seu uso racional, conjunto este, que envolve a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de medicamentos e insumos, bem como sua seleção, aquisição, distribuição, dispensação, garantia da qualidade dos produtos e serviços, acompanhamento e avaliação de sua utilização, na perspectiva da obtenção de resultados concretos e da melhoria da qualidade de vida da população”⁸⁵

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o uso racional de medicamentos ocorre quando pacientes recebem medicação adequada às suas necessidades clínicas, em doses que correspondam às suas características individuais e ao menor custo possível para o paciente e sociedade⁸⁶. A esse respeito, um aspecto prioritário é a informação relativa às repercussões sociais e econômicas do receituário médico no tratamento – principalmente no nível ambulatorial – de doenças prevalentes. Dando ênfase também ao processo de educação dos usuários acerca dos riscos da automedicação, da interrupção e da troca da medicação prescrita, bem como quanto à necessidade da receita médica, no tocante à dispensação de medicamentos tarjados⁸⁴.

O mercado de medicamentos do Brasil é um dos dez maiores do mundo. O comércio de medicamentos em farmácias movimenta aproximadamente U\$ 4,5 bilhões por ano e 4,4% das farmácias, particularmente as grandes redes, responde

por 26% do total de vendas. A região sudeste responde pela maior parte do faturamento e somente o estado de São Paulo perfaz 19% do total nacional de vendas ⁸⁷. Essas diferenças regionais são mostradas na Tabela 1, que traz o percentual de vendas de medicamentos em relação à região, número de farmácias, farmacêuticos e população ⁸⁸.

Tabela 1. Porcentagem da população, distribuição das farmácias e faturamento, de acordo com a região do Brasil.

Região	% população	% farmácias	% farmacêuticos	% Faturamento***
Norte	7.6	4.8	3.6	<1
Nordeste	28.1	18.5	14.9	11
Sudeste	42.6	50.7	49.6	62
Sul	14.8	18.5	23.5	20
Centro-oeste**	6.8	7.5	8.3	7

*A população total, de acordo com o censo 2000 é de 169.799.170 habitantes; **Incluindo distrito federal; ***Proporção aproximada do total de vendas no país. Fonte: DE CASTRO; CORRER (2007) ⁸⁸

Os gastos governamentais com saúde corresponderam, em 2000, a 3% do Produto Interno Bruto (PIB). O gasto com medicamentos em 1999 foi de 6,8% do total de gastos com saúde, em 2000 de 5,8% e a projeção de 2006 foi de 11,2%, sendo que 300.000 brasileiros portadores de doenças de alto custo correspondem a 65% desse gasto público. Os gastos estatais com medicamentos respondem por 10% do mercado farmacêutico nacional ^{88; 89}.

O consumo *per capita* de medicamentos no Brasil é de aproximadamente 51 dólares por ano. Ainda que os gastos com medicamentos aumentem ano a ano, o número de unidades vendidas tem permanecido relativamente estável. O perfil do consumidor é também heterogêneo. O gasto com medicamentos pode comprometer até 75% do orçamento familiar mensal naquelas que ganham até U\$ 178,00, enquanto nas famílias com rendimento entre U\$ 890 e U\$ 1340 esse gasto chega a 40% ^{90; 91}. Em pessoas com mais de 60 anos foi observado um gasto mensal privado médio de R\$ 122,97 com os medicamentos utilizados pelos participantes. Os grupos terapêuticos que representaram uma maior proporção dos gastos totais foram: sistema cardiovascular (26%), sistema nervoso (24%) e trato alimentar e metabolismo (15%). Em relação à categoria de registro dos medicamentos utilizados, os medicamentos de referência foram responsáveis por uma maior proporção dos gastos totais (54%) ⁹².

Ainda que o volume de trabalhos tenha aumentado nos últimos anos, os dados disponíveis sobre a qualidade dos procedimentos de prescrição medicamentosa e dispensação e do uso de medicamentos pela população ainda são insuficientes. A maior parte das pesquisas disponíveis, entretanto, aponta diversos problemas a serem combatidos. Analisando-se prescrições em unidades de saúde de Belo Horizonte, >80% delas não traziam instruções sobre como utilizar os medicamentos. Cerca de 20% das prescrições contém pelo menos um antimicrobiano de uso sistêmico. Observaram-se índices de presença de dados técnicos (dose, intervalo entre doses, via de administração e tempo de tratamento) nas prescrições variando de 23,6% a 99,6%. Em cerca de 10% das receitas, não havia definição do tempo de tratamento e houve uma grande variabilidade na duração deste ^{93; 94}. Em farmácias comunitárias de Fazenda Rio Grande (PR), 55,5% das receitas não traziam duração do tratamento e não foram identificadas diferenças significativas nos indicadores de qualidade entre receitas oriundas do serviço de saúde público ou privado⁹⁵. Outro estudo desenvolvido por Arrais e colaboradores em Fortaleza (CE) mostrou que na escolha da terapêutica, o médico falha ao não perguntar sobre alergias medicamentosas anteriores (65%) e uso de outros medicamentos (64,1%), e menospreza, na maioria das vezes, os cuidados com as possíveis reações adversas (73,3%) e interações medicamentosas (58,2%) ⁹⁶.

Em estudo publicado em 2005, envolvendo entrevistas domiciliares de 5000 pessoas, 49% relataram ter utilizado algum medicamento na última semana. Os indivíduos mais idosos, de maior poder aquisitivo, com doença de longa duração ou incapacidade e com pior auto-avaliação da própria saúde utilizam medicamentos com maior frequência. Para 25% de todos os indivíduos que relataram utilização de medicamentos, nenhum deles havia sido prescrito por um médico. Para aqueles que receberam uma prescrição, 13% não adquiriram todos os medicamentos, sendo que 55% alegaram que não puderam pagar. O grupo de medicamentos mais utilizado foi dos analgésicos e 49% dos indivíduos que utilizaram esses medicamentos o fizeram sem prescrição médica ⁹⁷. Outro estudo desenvolvido em 11 cidades brasileiras encontrou deficiência na disponibilidade de medicamentos essenciais, sendo que de 61 fármacos investigados, somente 55,4% estavam disponíveis nos centros de saúde ⁶⁵.

Estudo realizado no sudeste encontrou que somente 3,9% dos medicamentos em uso são genéricos. O grupo farmacológico mais utilizado de genéricos foi dos

antimicrobianos ⁹⁸. Enquanto 86% dos indivíduos entrevistados sabiam que os genéricos custavam menos e 70% que sua qualidade era equivalente ao medicamento de marca, apenas 57% sabiam distinguir um medicamento genérico de um de marca. Entre os entrevistados, 48% classificaram a partir de fotos um medicamento de marca como sendo genérico, particularmente quando o nome comercial era semelhante ao nome genérico⁹⁸. No Acre, apenas 22,1% da população mostrou conhecer os genéricos e 27,9% já haviam solicitado ao médico prescrição de genérico ⁹⁹.

A ausência de informações acerca dos medicamentos constitui uma das principais razões pelas quais 30% a 50% dos pacientes não os usam conforme a prescrição ¹⁰⁰. Em pacientes ambulatoriais em Porto Alegre, o nível de informação foi verificado e as respostas foram comparadas com a receita médica e com o prontuário do paciente. Do total de 264 pacientes entrevistados, apenas 34% obtiveram bom nível de conhecimento. Em 31% dos casos, o nome do medicamento foi declarado incorretamente e, em 19%, a indicação de uso declarada pelo paciente discordou da indicação médica. No que se refere à dose e frequência de administração, 19% e 31% das respostas, respectivamente, discordaram da prescrição médica ¹⁰⁰. Em unidades de saúde de Brasília, apenas 18,7% dos pacientes compreendiam integralmente a prescrição, sendo que 56,3% conseguiam ler a receita. Foram efetivamente dispensados 61,2% dos medicamentos prescritos, o tempo médio de dispensação foi de 53,2 segundos e o de consulta 9,4 minutos. Dos medicamentos prescritos, 85,3% pertenciam à Rename e da lista de 40 medicamentos-chave, 83,2% estavam disponíveis ¹⁰¹. Mesmo aspectos básicos como armazenamento correto de medicamentos podem levar a perda da qualidade e danos para o paciente. Medicamentos líquidos contendo dipirona comercializados no Brasil e armazenados em residências em Araraquara (SP) foram avaliados no que se refere às análises quantitativa e microbiológica. Somente em 57% das 128 amostras analisadas a quantidade de fármaco estava de acordo. Além disso, 26,2% das 128 amostras analisadas apresentaram *S. aureus*, *E. coli* e *Salmonella sp.* Esses resultados demonstraram clara queda na qualidade dos mesmos, assim como a presença de fungos e/ou bactérias em alguns dos medicamentos, que ainda estavam dentro de seus prazos de validade ¹⁰².

O padrão da automedicação no Brasil também apresenta particularidades. Começando pela qualidade dos medicamentos, estudo pioneiro realizado em 1998

mostra que 91% apresentam baixo valor intrínseco terapêutico e 70% correspondem a combinações em doses fixas. Somente 10 especialidades (de 77 pesquisadas) pertenciam à Rename ¹⁰³. Entre os medicamentos mais utilizados sem prescrição médica estão os analgésicos, descongestionantes nasais, antiinflamatórios e antiinfeciosos de uso sistêmico ¹⁰⁴. Entre os medicamentos utilizados, 44% requeriam prescrição médica e 40% das iniciativas de automedicação basearam-se em prescrições médicas anteriores ¹⁰⁴. Por outro lado, estudos mais recentes de base populacional argumentam que os números encontrados para a automedicação são semelhantes aos observados em países desenvolvidos. Os autores concluem que a automedicação poderia atuar como um complemento da atenção formal à saúde ¹⁰⁵. Há consenso entre vários autores de que uma melhor regulamentação da venda de medicamentos tarjados e melhor provisão de informação aos usuários (por exemplo, nas bulas dos medicamentos e nas farmácias) são necessários para uma automedicação responsável e uso racional de medicamentos no Brasil ^{100; 106109}.

Não há evidências sobre o impacto da dispensação sobre resultados de saúde dos pacientes no Brasil, no entanto estudos apontam para a existência de graves deficiências estruturais. Em Santa Catarina, por exemplo, apenas 11,4% das farmácias possuem área de atendimento privada/semiprivada para atividades ligadas ao aconselhamento de pacientes ou seguimento farmacoterapêutico, menos de 20% dispõe de fontes terciárias de informação sobre medicamentos de boa qualidade e 68% dos farmacêuticos atuantes possuem somente formação de graduação ¹¹⁰. Outros achados apontam que o conhecimento dos farmacêuticos sobre aspectos regulatórios do funcionamento das farmácias, dispensação e medicamentos genéricos é insatisfatório, indicando falhas na formação de graduação na área de atenção farmacêutica e medicamentos ¹¹¹. Com relação à dispensação de medicamentos a gestantes, em um estudo realizado em 150 farmácias de Curitiba (PR), a maior parte dos farmacêuticos não se sente apto a interpretar informações sobre o uso de medicamentos em gestantes e não dispõe de fontes confiáveis de informação a respeito ¹¹². Nos setores público e privado em Fortaleza, segundo relato dos pacientes, a presença do farmacêutico no ato da dispensação varia de 22,3% a 33,0%, sendo as demais realizadas por balconistas. A frequência de orientação do paciente foi de 25,8% sobre como tomar os medicamentos, 7,8% sobre reações adversas, 16,5% sobre adesão ao tratamento e 13,7% sobre cuidados no armazenamento ⁹⁶.

A abordagem inadequada do relato de sintomas e a venda de medicamentos sem prescrição médica, notadamente antibióticos, continuam também sendo freqüentes nas farmácias brasileiras, tanto por farmacêuticos como balconistas. Em estudo recente a este respeito, pacientes simulando sintomas de rino-sinusite acompanhada ou não de febre receberam indicação de antibiótico em 58% das farmácias, chegando este índice a 78% quando o paciente insistia na compra do medicamento. Em 65,4% das farmácias o atendimento foi realizado por um farmacêutico e em 84,2% dos casos este recomendou o uso de um antibiótico¹¹³. Em Porto Alegre (RS), em 160 farmácias visitadas, diante de relato de dor de garganta, 63% das condutas foram consideradas incorretas. O número total de medicamentos prescritos foi de 181 representados por 57 especialidades farmacêuticas. Concluiu-se que há prescrição indevida de fármacos, independente do nível de informação diagnóstica atingido e do quadro apresentado, demonstrando a falta de relação entre o diagnóstico e a conduta realizada pelo atendente¹¹⁴. Outros achados de igual significado têm sido encontrados para problemas de saúde como tosse¹¹⁵, infecções respiratórias¹¹⁶ e doenças sexualmente transmissíveis¹¹⁷. As falhas de conhecimentos e condutas dos auxiliares de farmácias são notórias e experiências educativas sobre esses profissionais mostraram-se insuficientes¹¹⁸. O aspecto essencialmente comercial das farmácias, incluindo o pagamento de comissões por vendas e o baixo poder de influência do farmacêutico sobre as condutas da equipe de auxiliares são apontados como causas dessas distorções¹¹⁹.

Em resposta a essa realidade, diversas iniciativas governamentais e institucionais têm buscado ampliar a qualidade da cadeia do medicamento no Brasil. Entre elas, os avanços no setor de bulas e propaganda de medicamentos, a implementação de um sistema nacional de farmacovigilância, o aumento nas exigências de bioequivalência para medicamentos similares e as ações de fomento à pesquisa e formação de profissionais médicos e farmacêuticos voltados ao uso racional de medicamentos e medicina baseada em evidências⁸⁷. Especificamente no que diz respeito à prática farmacêutica, as iniciativas tem se concentrado em ampliar a competência do farmacêutico no que diz respeito ao cuidado dos pacientes e manejo de medicamentos, a partir de iniciativas de formação e pesquisa, a fim de integrá-lo de forma mais efetiva à equipe de saúde⁸⁸.

2.1.3 Conseqüências da MMRM para a prática farmacêutica – Necessidade de mudança

O farmacêutico é visto, ainda hoje, pela sociedade e pela equipe de saúde como um profissional responsável pela produção e distribuição de medicamentos e pouco envolvido no cuidado dos pacientes. Esta realidade, entretanto, vem sendo transformada na medida em que organizações supranacionais e da categoria, além de mudanças nos currículos de graduação, vêm sistematicamente apontando para a necessidade de uma maior participação do farmacêutico no manejo do uso dos medicamentos, tendo como foco de trabalho o paciente e seus resultados clínicos e não exclusivamente o produto farmacêutico. A promoção do uso racional de medicamentos, a diminuição da morbidade e mortalidade relacionadas aos medicamentos e a busca da manutenção ou melhora da qualidade de vida têm sido o foco das ações propostas.

Resgatando os últimos cem anos de história da prática farmacêutica, três períodos podem ser claramente observados: o tradicional, o de transição e os estágios de desenvolvimento do cuidado de pacientes. Na virada do século vinte, o papel social do farmacêutico (então boticário) consistia no preparo e venda do medicamento. Com a industrialização da produção na metade do século, o farmacêutico passou a dispensar medicamentos e desenvolveu sua competência em outras áreas emergentes naquele momento: a indústria farmacêutica e as análises clínicas. Nos anos 60, o desenvolvimento da farmácia clínica marca o início de um período de transição, em que o farmacêutico passa a exercer novas funções dentro da equipe de saúde, particularmente nos hospitais, assumindo um lugar de consultor sobre medicamentos e desenvolvendo uma prática mais orientada ao paciente e à equipe de saúde, focada na melhoria do processo de uso de medicamentos ¹²⁰. Os farmacêuticos comunitários, ainda focados no produto, acrescentaram ao ato de dispensar medicamentos a função de prover informações aos pacientes sobre substituição por genéricos e aconselhamento sobre uso de medicamentos isentos de prescrição ¹²¹.

Essas mudanças refletiram-se no ensino farmacêutico, que passou a discutir a aprendizagem orientada por problemas e centrada no aluno e a necessidade de formação dos novos farmacêuticos com base nessa nova filosofia de ensino e prática ^{122; 123}. A transição de uma prática focada no medicamento para uma prática

clínica, centrada no paciente, reflete-se no emblemático editorial publicado por Cipolle em 1986, intitulado “*Drugs don’t have doses – People have doses!*” (Medicamentos não têm doses – Pessoas têm doses!)¹²⁴.

Holland & Nimmo (1999) apresentam uma abordagem desse processo de evolução profissional, dividindo a história recente da farmácia em cinco estágios: (1) manufatura, (2) manipulação de medicamentos, (3) distribuição de medicamentos e dispensação, (4) farmácia clínica, dispensação e aconselhamento de pacientes e (5) atenção farmacêutica (*pharmaceutical care*)¹²¹. A Figura 2 mostra uma linha do tempo destacando esses estágios, diferenciando a história da farmácia hospitalar em relação à farmácia comunitária.

A farmácia clínica consiste em uma área da prática farmacêutica que contribui diretamente para o cuidado do paciente e desenvolve e promove o uso apropriado e racional dos medicamentos e produtos para a saúde. Esta pode ser definida como “uma ciência especializada da saúde que incorpora a aplicação, pelos farmacêuticos, de princípios científicos de farmacologia, toxicologia, farmacocinética e terapêutica para o cuidado dos pacientes”, sendo caracterizada como um sinônimo de serviços cognitivos¹²⁵. Ainda que tenha se desenvolvido essencialmente no meio hospitalar, a farmácia clínica pode também ser praticada no meio comunitário. Tradicionalmente, a farmácia clínica desenvolve-se por meio de serviços farmacêuticos direcionados aos pacientes, como monitoramento de prescrições, monitoramento plasmático de medicamentos, aconselhamento de pacientes e informação sobre medicamentos a pacientes e equipe de saúde¹²⁶.

Com a prática da atenção farmacêutica, o farmacêutico vem buscando estabelecer uma nova forma de relacionamento com o paciente, buscando a otimização dos resultados do tratamento farmacológico e a identificação, prevenção e resolução de problemas relacionados com medicamentos²⁴.

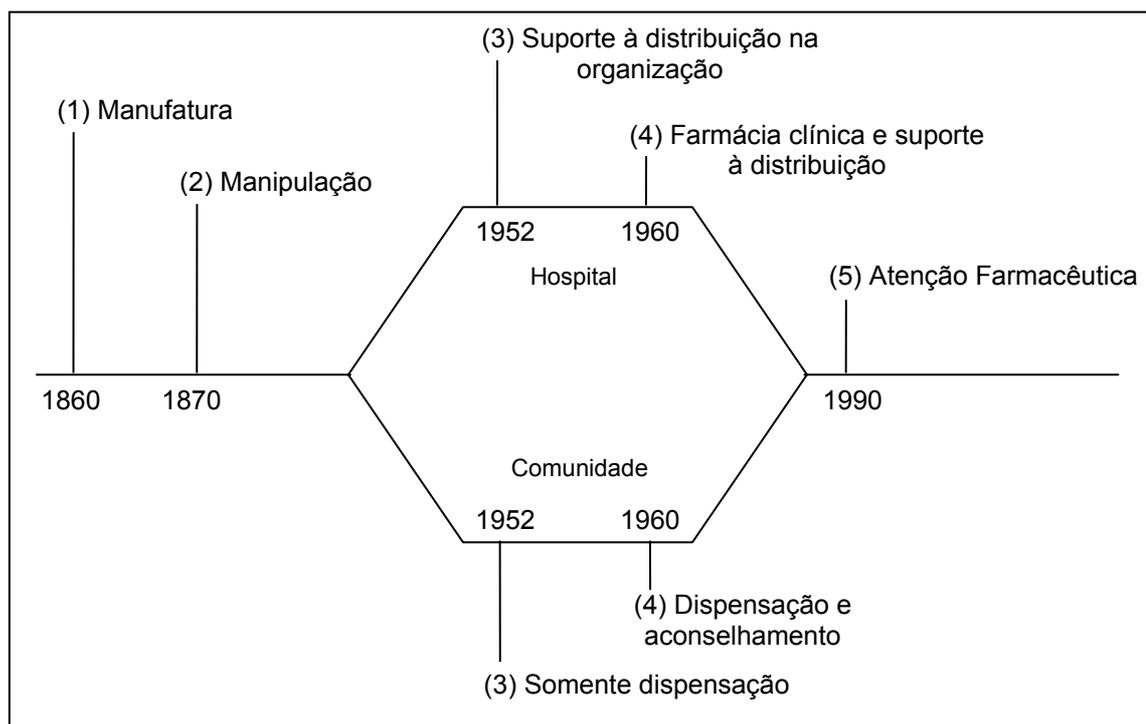


Figura 2. Linha do tempo dos cinco estágios de maior mudança na prática farmacêutica

Fonte: HOLLAND; NIMMO (1999) ¹²¹

O termo atenção farmacêutica procura estabelecer um paralelo com a atenção médica e os cuidados de enfermagem. O desenvolvimento dessa prática coincide com a evolução do conceito de controle sobre o uso dos medicamentos. Esse termo se refere ao fato, apontado por vários autores, de que a maior parte da morbidade e mortalidade relacionadas com os medicamentos nasce de falhas ocorridas durante o processo de uso, seja na prescrição, distribuição, dispensação, utilização e, principalmente, no seguimento dos seus efeitos nos pacientes ^{24; 127129}. O termo *pharmaceutical care* foi utilizado pela primeira vez na década de setenta, entretanto o conceito mundialmente difundido foi publicado em 1990 por Hepler & Strand ²⁴. O Quadro 1 traz a evolução do conceito de atenção farmacêutica ao longo das últimas duas décadas, a partir de trabalhos publicados principalmente em língua inglesa.

Quadro 1. Evolução do conceito de *Pharmaceutical Care* no mundo

Autor	Conceito
Mikeal <i>et al.</i> (1975)	“o cuidado que um dado paciente requer e recebe, o qual garante o uso racional e seguro dos medicamentos” ¹³⁰
Brodie <i>et al.</i> (1980)	“inclui a determinação das necessidades de medicamentos para um dado indivíduo e a provisão não somente do medicamento requerido, mas também dos serviços necessários (antes, durante e depois do tratamento) para assegurar uma terapia perfeitamente efetiva e segura” ¹³¹
Hepler (1987)	“uma relação feita em acordo, entre o paciente e o farmacêutico na qual o farmacêutico realiza as funções de controle do uso dos medicamentos (com habilidades e conhecimentos apropriados), consciente de seu compromisso com os interesses do paciente” ¹³²
Hepler & Strand (1990)	“provisão responsável da farmacoterapia, com o objetivo de alcançar desfechos definidos que melhorem a qualidade de vida do paciente. Estes desfechos podem ser 1) a cura da doença, 2) eliminação ou redução da sintomatologia do paciente, 3) interrupção ou retardo do processo da doença ou 4) prevenção de uma doença ou sintomatologia” ²⁴
Organização Mundial da Saúde (OMS)(1993)	“A atenção farmacêutica é o compêndio das atitudes, dos comportamentos, dos compromissos, das inquietações, dos valores éticos, das funções, dos conhecimentos, das responsabilidades e das destrezas do farmacêutico na prestação da farmacoterapia, com objetivo de alcançar resultados terapêuticos definidos na saúde e na qualidade de vida do paciente” ²⁵
Federação Farmacêutica Internacional (FIP) (1998)	“é a provisão responsável da farmacoterapia, com propósito de alcançar resultados definidos que melhorem o mantenham a qualidade de vida do paciente. É um processo de colaboração que procura prever ou identificar, e resolver, problemas relacionados com a saúde e os medicamentos. Consiste num processo contínuo de melhora da qualidade do uso de produtos farmacêuticos” ¹³³
Cipolle, Strand & Morley (1998, 2004)	“é uma prática centrada no paciente na qual o profissional assume responsabilidade pelas necessidades do paciente relacionadas aos medicamentos e mantém-se responsável em relação a esse compromisso” ^{125; 134}

A atenção farmacêutica pode ser considerada como um elo entre a farmácia clínica e a farmácia social e como a filosofia na qual a farmácia clínica pode ser baseada, relacionada aos aspectos éticos e morais que envolvem o relacionamento entre farmacêuticos e pacientes ¹²⁶. A farmácia clínica consiste em uma ciência, em que algumas disciplinas acadêmicas podem ser explicitamente citadas, focadas principalmente no processo de uso dos medicamentos. A atenção farmacêutica, por outro lado, não traz consigo um elenco de disciplinas, tampouco se apresenta como uma ciência, mas insistentemente menciona sua orientação para os resultados terapêuticos e desfechos dos pacientes e se baseia mais nos aspectos éticos do relacionamento. Ambos os conceitos podem ser considerados, portanto, complementares ⁶⁷.

O conceito original de Hepler & Strand apresenta uma perspectiva sistêmica, isto é, no contexto do processo de uso de medicamentos no sistema de saúde, enquanto Cipolle, Strand & Morley apresentam uma perspectiva mais humanística e

individual do tema, focada nas necessidades do paciente relacionadas com os medicamentos ¹³⁵.

Hepler & Strand argumentam que a atenção farmacêutica envolve o processo por meio do qual um farmacêutico coopera com um paciente e outros profissionais da saúde no desenho, implementação e monitorização de um plano terapêutico que produzirá resultados terapêuticos específicos para o paciente. Este processo envolve três funções primordiais: (1) identificar problemas relacionados com medicamentos atuais e potenciais, (2) resolver problemas relacionados com medicamentos atuais e (3) prevenir problemas relacionados com medicamentos potenciais. A atenção farmacêutica consiste num elemento necessário da atenção à saúde e deve estar integrada aos outros elementos. A atenção farmacêutica é, entretanto, provida para o benefício direto do paciente e o farmacêutico é diretamente responsável pela qualidade dessa atenção. O relacionamento essencial desta prática consiste numa troca benéfica mútua, em que o paciente outorga autoridade ao profissional e este responde com competência e compromisso (assumindo responsabilidade) pelo paciente. As metas fundamentais, processos e relacionamentos da atenção farmacêutica existem independentemente do local onde esta é realizada ²⁴.

Cipolle, Strand & Morley descrevem que na atenção farmacêutica, o profissional assume a responsabilidade pela otimização da farmacoterapia do paciente de uma forma global (medicamentos de prescrição, isentos de prescrição, alternativos e tradicionais), a fim de atingir os desfechos de saúde desejados e melhorar a qualidade de vida de cada paciente. Isto ocorre com a cooperação do paciente e em coordenação com os outros profissionais da saúde responsáveis pelo paciente. Essa prática baseia-se num processo racional de tomada de decisões, tem carácter complementar à atenção tradicional dada ao paciente e objetiva tornar a farmacoterapia mais efetiva e segura. O profissional desta prática não pretende substituir o médico, o farmacêutico da dispensação ou qualquer outro profissional da saúde ¹³⁴.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), na Declaração de Tóquio (1993) sobre as funções do farmacêutico no sistema de atenção à saúde, reconhece a atenção farmacêutica e sua aplicabilidade a todos os países, mesmo considerando as diferenças de evolução socioeconômicas entre eles. Além disso, a OMS apresenta um conceito de atenção farmacêutica estendido à comunidade e não

somente ao indivíduo, entendendo o farmacêutico como um prestador de serviços de saúde que pode participar ativamente na prevenção de doenças e na promoção da saúde junto com outros membros da equipe de atenção à saúde. As funções do farmacêutico no atendimento aos usuários individuais incluem ²⁵:

“Obter e manter dados sobre os medicamentos utilizados pelo paciente e informações relevantes sobre sua saúde, quando inexistentes. Essas informações são essenciais para avaliar a terapia medicamentosa em base individual. – Identificar e avaliar: (i) problemas relativos aos medicamentos (efeitos colaterais, interações medicamentosas, uso incorreto de medicamentos); (ii) sintomas descritos pelo paciente; e (iii) condições auto-diagnosticadas; e decidir se é apropriado prestar atenção farmacêutica ou é necessário a colaboração de outros profissionais de saúde. - Iniciar ou modificar terapias medicamentosas/não medicamentosas, mediante: (i) ação independente (medicamentos que podem ser dispensado pelo farmacêutico sem receita, terapias não medicamentosas como, por exemplo, mudanças no estilo de vida, produtos para a saúde); e (ii) ação colaborativa (sempre no caso de medicamentos receitados pelo médico). - Preparar e dispensar medicamentos para uso (incluindo a seleção dos produtos farmacêuticos, avaliação e dispensação de receitas, manipulação, rotulagem e embalagem). - Com o prescritor e/ou usuário, conforme o caso: estabelecer as metas da terapia. - Elaborar e implementar o plano de atenção farmacêutica (educação, orientação). - Monitorar o usuário para verificar a obtenção dos resultados terapêuticos e empreender ações subseqüentes apropriadas (reiniciar o ciclo de atenção terapêutica).²⁵

A Associação Americana de Farmacêuticos (APhA – *American Pharmacists Association*), assim como a Federação Internacional Farmacêutica, estabelecem alguns princípios a serem seguidos para a prática da atenção farmacêutica: a) um relacionamento profissional entre farmacêutico e paciente deve ser estabelecido e mantido; b) informação médica específica sobre o paciente deve ser coletada, organizada, registrada e mantida; c) a informação médica específica deve ser avaliada e um plano farmacoterapêutico em acordo com o paciente deve ser elaborado; d) o farmacêutico deve assegurar-se de que o paciente possui todos os dispositivos, informação e conhecimento necessários para levar adiante o tratamento farmacológico; e) o farmacêutico deve revisar, monitorar e modificar o plano terapêutico conforme necessário e apropriado, em acordo com o paciente e a equipe de saúde ^{133; 136}.

Na prática, a forma como a filosofia da atenção farmacêutica pode ser incorporada pelo profissional dependerá das necessidades apresentadas pelos pacientes e dos tipos de problemas relacionados com medicamentos proeminentes. Em ambientes como o ambulatorial e comunitário, os pacientes necessitam de farmacêuticos mais generalistas, que possam cooperar com eles e seus médicos

durante longos períodos de tempo, organizar vários tratamentos de diferentes especialistas e ajudar a manter a farmacoterapia no caminho certo por longos períodos de tempo ⁶⁷.

Dados apontam que a falha em monitorar adequadamente a evolução dos pacientes é um problema freqüente do tratamento farmacológico no meio ambulatorial, especialmente nos casos de baixa adesão (que pode ser detectada no seguimento) e reações adversas a medicamentos de intensidade moderada que servem de alerta para reações mais graves ^{137; 138}.

A maioria dos farmacêuticos comunitários trabalha separadamente dos médicos e sente dificuldade em avaliar os dados do paciente e contatar médicos sobre aspectos do tratamento. Entretanto, os farmacêuticos são muito acessíveis aos pacientes (e vice-versa) e geralmente sentem pouca dificuldade organizacional em conversar com esses pacientes. O intervalo de tempo entre as consultas médicas é raramente ditado pelo ritmo da farmacoterapia e os farmacêuticos costumam ver esses pacientes por várias vezes entre as consultas médicas. Assim, esses farmacêuticos encontram-se naturalmente em uma boa posição para monitorar o progresso do tratamento farmacológico ⁶⁷.

O relacionamento farmacêutico-médico deve ter como base a cooperação e a definição clara de responsabilidades. Diversos documentos, publicados conjuntamente por sociedades médicas e farmacêuticas têm definido claramente a separação dos papéis de prescritor e dispensador e reforçado a importância da colaboração entre as profissões a fim de otimizar os resultados do tratamento farmacológico e o uso racional de medicamentos ¹³⁹¹⁴².

A Associação Médica Mundial, durante sua 51ª Assembléia Geral em Tel Aviv, Israel, em outubro de 1999, publicou documento sobre as relações profissionais entre médicos e farmacêuticos na terapia medicamentosa ¹⁴³. Este documento ficou conhecido como Declaração de Tel Aviv e seus pontos fundamentais estão reproduzidos no Quadro 2.

Quadro 2. Responsabilidades do médico e do farmacêutico com relação à farmacoterapia, segundo a Associação Médica Mundial

<p>Responsabilidades do médico:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de enfermidades com base na formação do médico e seus conhecimentos como especialista, e em aceitar a responsabilidade somente do diagnóstico. 2. Avaliação da necessidade de uma terapia medicinal e a prescrição das terapêuticas pertinentes (na consulta com os pacientes, farmacêuticos e outros profissionais da saúde, quando seja apropriado). 3. Repasse de informações aos pacientes sobre diagnóstico, indicações e objetivos do tratamento, como também ação, benefícios, riscos e efeitos secundários potenciais da terapia medicamentosa. 4. Controle e avaliação da resposta da terapia medicinal, progresso dos objetivos terapêuticos, e quando seja necessária, revisão do plano terapêutico (quando seja apropriado, em colaboração com os farmacêuticos e outros profissionais de saúde). 5. Fornecimento e divisão da informação em relação à terapia medicinal com outros provedores de atenção médica. 6. Manutenção dos registros adequados para cada paciente, segundo a necessidade de uma terapia e de acordo com a legislação (legislação médica). 7. Manutenção de um alto nível de conhecimentos sobre a terapia medicinal, através da educação médica continuada. 8. Assegurar a obtenção, armazenamento e distribuição segura de medicamentos, que deve ministrar o médico. 9. Seguimento da prescrição para identificar as interações, reações alérgicas, contra-indicações e duplicações terapêuticas. 10. Informar as reações adversas aos medicamentos às autoridades de saúde, quando necessário.
<p>Responsabilidades do farmacêutico:</p> <ol style="list-style-type: none"> 11. Assegurar a obtenção, armazenamento e distribuição segura de medicamentos (dentro das regulamentações pertinentes). 12. Repasse de informações aos pacientes, que pode incluir o nome do medicamento, sua ação, interações potenciais e efeitos secundários, como também o uso e armazenamento corretos. 13. Seguimento da prescrição para identificar interações, reações alérgicas, contra-indicações e duplicações terapêuticas. As preocupações devem discutidas com o médico. 14. A solicitação do paciente, discussão dos problemas relacionados com medicamentos ou preocupações com respeito aos medicamentos prescritos. 15. Assessoramento aos pacientes, quando corresponda, sobre a seleção e utilização dos medicamentos não prescritos e o manejo dos sintomas ou mal-estares menores (aceitando a responsabilidade do dito assessoramento). Quando a auto-medicação não é apropriada, pedir aos pacientes que consultem a seus médicos para tratamento e diagnóstico. 16. Informar as reações adversas aos medicamentos, às autoridades de saúde, quando necessário. 17. Repasse e repartição de informação geral e específica relacionada com os medicamentos, e assessorar ao público e provedores de atenção médica. 18. Manter um alto nível de conhecimentos sobre a terapia de medicamentos, através de um desenvolvimento profissional continuado.

Fonte: ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL (2000) ¹⁴³

2.1.4 Métodos de Atenção Farmacêutica

O entendimento do conceito de atenção farmacêutica (pharmaceutical care) pode variar entre países, organizações e idiomas ^{25; 136; 144; 145}. Essa diversidade, no entanto, não é visível na essência do conceito: uma prática farmacêutica clínica, centrada no paciente, cujo objetivo principal é garantir que pacientes obtenham o

máximo benefício com sua farmacoterapia. O desenvolvimento da atenção farmacêutica como seguimento farmacoterapêutico de pacientes levou ao surgimento de vários métodos que visam à implementação de sua prática. Em 1995, Hepler publicou os postulados desse novo modelo, em contraposição ao modelo tradicional de prática farmacêutica ¹²⁸.

A profundidade dessa mudança faz necessário que o farmacêutico incorpore a sua práxis conhecimentos e habilidades que construam um novo referencial de atuação e padrão de qualidade. Entre esses, a adoção de uma metodologia clínica universal de abordagem de pacientes, a clara identificação da natureza dos problemas pertencentes ao seu campo de trabalho e um eficiente sistema de registro. Todos esses fatores essenciais à construção de uma prática sustentável em longo prazo. Essa metodologia é detalhadamente tratada por Cipolle e colaboradores no livro *Pharmaceutical Care Practice*, quando descrevem o processo de assistência ao paciente ¹²⁵.

Alguns métodos de seguimento farmacoterapêutico foram desenvolvidos ou adaptados de outros existentes, mas ainda não há evidências sobre diferenças de desempenho. Todos os métodos falam da necessidade de o farmacêutico possuir habilidades em comunicação, estabelecendo, assim, adequada relação terapêutica com o paciente. Reconhece-se que o farmacêutico pode ajudar na solução de Problemas Relacionados com Medicamentos, desde que se estabeleça uma parceria com o paciente para a solução dos mesmos ^{128; 146}. Entre os métodos mais utilizados estão o SOAP (Subjective, objective, assessment, plan)¹⁴⁷, o TOM (Therapeutic Outcomes Monitoring)¹⁴⁸, o Pharmacotherapy Workup ¹³⁴ e o Método Dáder ²⁹. Estes métodos se destacam pelo número de farmacêuticos que os utilizam e pacientes atendidos ^{146; 149} e pelas publicações envolvendo sua aplicação em diferentes cenários ¹⁵⁰¹⁵³.

2.1.4.1 O método clínico clássico

Outras profissões da saúde vivenciaram momentos semelhantes à farmácia no desenvolvimento de seus modelos de atenção. A medicina, particularmente, vem aprimorando nos últimos 50 anos abordagens centradas no paciente e na resolução

de problemas que permitiram o desenvolvimento de uma prática de nível elevado. Esta evolução pode ser constatada em abrangente revisão realizada por McWhinney em seu livro sobre medicina familiar ¹⁵⁴.

Entre os autores responsáveis por essa evolução, cabe destacar o trabalho de Elstein *et al.*, que em 1978 apresentam um método voltado à resolução de problemas clínicos ¹⁵⁵. Neste, a partir de um problema apresentado ao médico, ocorre à formulação e teste de hipóteses, a tomada de decisão e planejamento e o acompanhamento posterior. Também Pendleton *et al.*, em 1984, investigando a prática centrada no paciente, definem cinco tarefas do médico: 1) averiguação da razão que levou o paciente à consulta (incluindo o problema e as idéias que o mesmo tem sobre isso); 2) considerar outros problemas e fatores de risco, 3) escolha, em colaboração com o paciente, de uma atuação adequada a cada problema, 4) alcançar uma compreensão compartilhada dos problemas com o paciente e 5) envolver o paciente na gestão dos problemas e encorajá-lo a aceitar a responsabilidade adequada ¹⁵⁶.

Anteriormente a isso, Weed, a partir dos anos 60, publica uma série de artigos tratando do método clínico, dos registros médicos e da avaliação da qualidade que apresenta uma abordagem inovadora conhecida pela sigla POMR (*problem-oriented medical record*) ¹⁵⁷¹⁵⁹. O autor defende que não é possível avaliar a qualidade de uma prática clínica, se a atenção que o paciente recebe (e a forma como esta é registrada) apresenta uma formulação incompleta de problemas, dados ambíguos sobre o que é feito para cada problema e como estes são acompanhados ¹⁵⁷. Weed propõe quatro fases da ação médica: coleta de dados, identificação de problemas, planejamento e seguimento (quadro 1). Defende, ainda, a utilização do formato SOAP (dados subjetivos, dados objetivos, avaliação e plano) nas anotações de seguimento.

Na farmácia, disponibilizadas as ferramentas da farmácia clínica, faltava ao farmacêutico uma abordagem direcionada ao cuidado dos pacientes. A utilização pioneira da abordagem POMR foi realizada por Kishi e Watanabe, em 1974 ¹²². Eles avaliaram o impacto da sua utilização em estudantes de farmácia sobre o desenvolvimento de habilidades de raciocínio clínico. Sob a mesma ótica, Strand, Morley e Cipolle discutiram a aprendizagem orientada por problemas e centrada no aluno e a necessidade de formação dos novos farmacêuticos com base nessa filosofia de ensino e prática ¹²³; ¹²⁴. Em suma a necessidade da farmácia era

desenvolver ou adaptar um método clínico de atendimento de pacientes, um sistema de documentação e uma relação de problemas farmacoterapêuticos que definissem claramente o objeto de trabalho e as responsabilidades do farmacêutico na equipe de saúde.

Quadro 1. Quatro fases da ação médica, segundo Weed *et al.* (1971)

Fase 1. Coleta de dados - Organização do conjunto de dados do paciente incluindo história clínica, exame físico e resultados laboratoriais.

Fase 2. Identificação de problemas - Formulação de uma lista completa dos problemas do paciente identificados pelo médico.

Fase 3. Plano – Desenvolvimento de planos de ação para cada problema identificado.

Fase 4. Seguimento – Acompanhar o progresso das ações realizadas e a evolução dos problemas abordados.

Fonte: WEED (1971)¹⁵⁷

2.1.4.2 Método Dáder

Na Espanha, o método Dáder de acompanhamento farmacoterapêutico foi proposto pelo Grupo de Investigação em Atenção Farmacêutica da Universidade de Granada (GIAF-UGR) em 1999. As necessidades argumentadas pelos autores para o desenvolvimento do método consistiam na necessidade de dispensar a utilização de programas informáticos, conhecimentos avançados prévios de farmacoterapia ou um complexo sistema de documentação dos processos e resultados. Além disso, deveria ser simples o suficiente para que o farmacêutico pudesse começar a trabalhar sem investir tempo ou recursos econômicos excessivos¹⁶.

Juntamente com o método, foi lançado o Programa Dáder. O programa Dáder de implementação do seguimento farmacoterapêutico pretende conseguir que o farmacêutico aprenda a prover atenção farmacêutica a seus pacientes de uma forma totalmente prática. Para isso, organiza-se como um programa de educação continuada, em que os farmacêuticos cadastrados enviam formulários de intervenções realizadas em seus pacientes, recebendo certificados correspondentes a horas de formação²⁸.

A fase piloto do projeto, realizada entre janeiro e março de 2000, envolveu 24 farmácias e 48 farmacêuticos comunitários. Nesta pesquisa, foram identificados e resolvidos problemas relacionados com medicamentos de 174 pacientes, com processo e resolutividade semelhantes aos obtidos com outros métodos. Os autores finalizam concluindo que o método Dáder é útil na identificação e resolução de problemas relacionados com medicamentos dos pacientes ¹⁶. Recentemente, estudo clínico controlado desenvolvido em Badajoz demonstrou que há melhora significativa na PAS dos pacientes e é possível detectar e intervir sobre outros problemas farmacoterapêuticos não relacionados à hipertensão ¹⁶⁰. Até o momento, participaram do programa Dáder 629 farmacêuticos, no atendimento de 5566 pacientes, tendo comunicado 12734 intervenções ¹⁶¹.

O Método Dáder se baseia na obtenção da História Farmacoterapêutica do paciente, isto é, os problemas de saúde que ele apresenta e os medicamentos que utiliza, e na avaliação situacional de seu estado, como usuário de uma farmacoterapia, em um momento determinado, a fim de identificar, resolver e prevenir os possíveis Problemas Relacionados com os Medicamentos (PRM) apresentados pelo paciente. Após esta avaliação, se realizam intervenções farmacêuticas necessárias para resolver os PRM e posteriormente se avaliam os resultados obtidos ²⁹.

O método, que também segue o modelo orientado por problemas de Weed (POMR), consiste de algumas fases claramente diferenciadas: 1) Oferta do Serviço, 2) Primeira Entrevista, 3) Análise Situacional, 4) Fase de Estudo, 5) Fase de Avaliação, 6) Fase de Intervenção, 7) Resultado da Intervenção e 8) Entrevistas Sucessivas.

Inicia-se o processo selecionando um paciente e ofertando-lhe o serviço. No caso de aceite do paciente, é marcado um dia e hora para realização da entrevista inicial e pede-se que traga os medicamentos que esteja utilizando, as últimas prescrições e exames ¹⁶². A primeira entrevista é estruturada e tem por objetivo estabelecer o vínculo farmacêutico-paciente e conhecer todos os problemas de saúde e medicamentos em uso. Constitui-se de três partes distintas: preocupações de saúde, sacola com medicamentos e revisão. Inicia-se com uma pergunta aberta sobre os problemas de saúde que mais preocupam o paciente. Na seqüência, acessam-se os medicamentos trazidos pelo paciente fazendo-lhe uma série de perguntas, com objetivo de conhecer em detalhes a forma como o paciente faz uso

de cada um deles. Na última fase da entrevista, faz-se uma revisão sistemática por órgãos e sistemas, buscando descobrir novos medicamentos em uso ou problemas de saúde até então não relatados. Finalmente se obtém outros dados pessoais do paciente (hábitos de vida, informações demográficas, etc.) e se estabelece com o paciente como serão os próximos encontros ¹⁶³.

Uma vez obtidas as informações relevantes, esta é resumida em um formulário denominado Estado Situacional. Este documento, um dos principais do método, se define como a relação entre os problemas de saúde e medicamentos, em uma data determinada. Também é o documento que se deve utilizar para apresentar casos em sessões clínicas ^{29; 164}. Obtido o estado situacional, o farmacêutico realizará um estudo de revisão aprofundada sobre os problemas de saúde e medicamentos, buscando obter informações que auxiliarão na avaliação global do paciente ¹⁶⁵.

Na fase de avaliação o que se procura é identificar todos os problemas relacionados com medicamentos que acometem o paciente e riscos de surgimento. O farmacêutico deve se valer de uma sistemática de identificação, que, juntamente com o estado situacional, compõem a base do raciocínio clínico proposto pelo método Dáder. Esta consiste em avaliar cada tratamento em uso pelo paciente de acordo com sua necessidade ou não, efetividade e segurança e, ainda, a existência de problemas de saúde não tratados ^{166; 167}. Esta avaliação é registrada no estado situacional do paciente.

Os PRM são organizados em 6 categorias distintas e excludentes, de acordo com o proposto no II Consenso de Granada³⁰. O Quadro 3 traz a classificação segundo apresentada mais recentemente¹⁶⁷. O entendimento de PRM adotado pelo método Dáder os apresenta como desfechos clínicos negativos relacionados à farmacoterapia. Esta abordagem busca diferenciar os problemas ocorridos no *processo* de uso dos medicamentos das falhas nos resultados farmacoterapêuticos e aproximar a linguagem daquela utilizada no meio médico. Vários autores têm sistematicamente reforçado esta abordagem ^{15; 168171}. No terceiro Consenso de Granada publicado em 2007 é proposta a substituição dos “Problemas Relacionados com Medicamentos” por “Desfechos Negativos da Medicação”, proposta esta já adotada na terceira edição do manual do método Dáder ^{172; 173}.

Quadro 3. Classificação de Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM) de acordo com o II Consenso de Granada.

Necessidade:

Problema de saúde não tratado

Efeito de um medicamento desnecessário

Efetividade:

Inefetividade não quantitativa

Inefetividade quantitativa

Segurança:

Insegurança não quantitativa

Insegurança quantitativa

Fonte: CONSENSUS COMITEE (2002) ³⁰

Identificados os riscos e PRM manifestados no paciente, o farmacêutico deve acordar com este um plano de ação a fim de resolvê-los ¹⁷⁴. A Intervenção Farmacêutica é entendida como a proposta de atuação sobre o tratamento e/ou a atuação sobre o paciente, encaminhada a resolver ou prevenir um resultado clínico negativo da farmacoterapia ¹⁷⁵. Cada intervenção realizada (resolutiva ou preventiva) é registrada em um formulário próprio que juntamente com o estado situacional e folha de entrevista inicial compõem a história farmacoterapêutica do paciente. As intervenções encaminhadas aos médicos dos pacientes devem ser realizadas preferencialmente pela via escrita, por meio do envio de informes terapêuticos ¹⁷⁶.

No modelo de registro proposto devem-se organizar os formulários de modo que a cada encontro com o paciente o farmacêutico possa ter acesso ao seu último estado situacional e às intervenções iniciadas. Assim, o método Dáder propõe um procedimento concreto, no qual se elabora um estado situacional objetivo do paciente. Deste, derivam-se as intervenções farmacêuticas correspondentes, nas quais cada profissional, conjuntamente com o paciente e seu médico, decidem o que fazer em função dos conhecimentos e condições particulares que afetam cada caso

2.1.5 Atenção Farmacêutica no Brasil

A Atenção Farmacêutica e, mais especificamente, o seguimento farmacoterapêutico (SFT), tem se difundido no Brasil enquanto modelo de prática há pouco mais de 10 anos, consoante às discussões sobre o papel do farmacêutico no sistema de saúde brasileiro ¹⁷⁷. A organização do mercado de medicamentos no país e, principalmente das farmácias comunitárias, têm influenciado diretamente a participação do farmacêutico na equipe de saúde e no cuidado dos pacientes, no que se refere à farmacoterapia.

A propriedade e abertura das farmácias obedecem a leis e regulamentações federais, enquanto a operacionalização de serviços farmacêuticos e regras de tributação de produtos podem variar de acordo com o estado. Qualquer cidadão pode ser proprietário de uma farmácia, sendo a principal exigência a contratação de farmacêutico responsável para atuar durante todo o período de funcionamento. Essa atividade deve ser fiscalizada pelos conselhos regionais de farmácia. Não existem regras claras com relação à localização da farmácia, considerando densidade populacional ou número de estabelecimentos já existentes ¹⁷⁸.

O número de farmácias vem crescendo nos últimos anos, mas em menor ritmo. Em 2002 havia 54.789 farmácias e em 2004, 62.454, sendo 22,1% dessas de propriedade de farmacêuticos. A região sul apresenta a maior proporção de farmacêuticos proprietários (34,7%), estando o estado do Paraná em primeiro lugar no país (41,6%). Em contraste, a região Norte apresenta a menor proporção regional (7,4%) e o estado do Piauí (região Nordeste) apresenta a menor do país (3,1%). O Conselho Federal de Farmácia (CFF) diferencia estes estabelecimentos em farmácias e drogarias (57.241), voltadas à dispensação de medicamentos industrializados; farmácias de manipulação magistral (4.322) e farmácias homeopáticas (891). Considerando a população brasileira, há no país cerca de uma farmácia para cada 2.700 habitantes. Existe uma maior concentração de estabelecimentos nas regiões mais desenvolvidas ^{179; 180}.

O número de farmacêuticos no Brasil é de 104,098, o que representa aproximadamente 1 farmacêutico para cada 1700 habitantes ¹⁷⁹. Estudos desenvolvidos na região sul encontraram em média 1,4 farmacêuticos e 3,5 auxiliares por farmácia ^{110; 181}. Esta média, provavelmente, não reflete a média nacional. O tempo de funcionamento de uma farmácia brasileira típica gira em torno

de 68 horas por semana. Com relação à equipe de auxiliares, a profissão de técnico em farmácia não se encontra regulamentada no Brasil e não existe legislação específica referente à necessidade de formação para atuar como auxiliar. Em geral, esses possuem baixa escolaridade e pouco, ou nenhum, treinamento específico para a função ⁹¹.

Os serviços prestados nas farmácias comunitárias obedecem à legislação sanitária elaborada pelo ministério da saúde brasileiro e pelas secretarias de saúde dos estados. A autorização para prestação de serviços pode variar de um estado para outro. No Paraná, é permitido que as farmácias realizem verificação de pressão arterial, aplicação de medicamentos injetáveis, nebulização, pequenos curativos e a colocação de brincos ^{182; 183}. Não existe regulamentação nacional específica sobre a verificação de parâmetros bioquímicos (ex. testes rápidos de glicemia ou colesterol) em farmácias. Recentemente, a Anvisa publicou uma consulta pública (69/2007) contendo proposta de regulamento técnico de boas práticas de farmácia. Nesta, a Anvisa permite às farmácias a realização de serviços farmacêuticos além da dispensação, incluindo o acompanhamento farmacoterapêutico e a medição e monitorização da pressão arterial e glicemia capilar ¹⁸⁴. Esta consulta deverá gerar uma resolução que normalizará essas práticas em todo território nacional. Estas atividades estão também regulamentadas pelo Conselho Federal de Farmácia desde 2001 ¹⁸⁵.

A atenção farmacêutica no Brasil surgiu como um movimento de busca da reprofissionalização farmacêutica. Havia (e ainda há) uma grande necessidade de fortalecer a presença do farmacêutico nas farmácias comunitárias, expandir sua participação clínica na equipe de saúde e melhorar a articulação da farmácia com o sistema de saúde ¹⁷⁷. A prática farmacêutica no Brasil enfrenta dificuldades, entre elas uma crise de identidade profissional, principalmente no exercício da farmácia comunitária, deficiências de formação, que é excessivamente tecnicista e incipiente na área clínica, dissociação entre os interesses econômicos e da saúde coletiva e uma prática desconectada das políticas de saúde e de medicamentos ¹⁴⁵.

As primeiras discussões conceituais sobre o tema buscaram esclarecer a diferença entre os conceitos de assistência farmacêutica, utilizado no Brasil desde a década de 80, e atenção farmacêutica. Essas discussões, aliadas ao crescente número de iniciativas isoladas pelo país de implantação de serviços clínicos ou de educação em saúde levaram à realização de algumas oficinas, promovidas por

diversas entidades, cujo objetivo foi redigir uma proposta de consenso brasileiro sobre atenção farmacêutica. Este documento apresenta uma diferenciação entre os conceitos de assistência e atenção farmacêutica, conceitos relacionados ao processo de trabalho e uma definição de atenção farmacêutica, a seguir:

“Modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde”¹⁴⁵

A assistência farmacêutica é entendida, portanto, como um conjunto amplo e multiprofissional de atividades que envolvem todas as etapas da cadeia do medicamento, desde sua produção até a avaliação dos seus efeitos na população. Entre as ações de assistência farmacêutica incluem-se as ações de atenção à saúde prestada pelos farmacêuticos aos pacientes, sendo essas denominadas de atenção farmacêutica^{85; 145}. Um modelo de atenção pode ser entendido como a forma como se concebem, organizam e concretizam as ações de saúde, segundo um determinado contexto histórico, em determinado local e com determinado conceito de saúde¹⁸⁶.

O seguimento/acompanhamento farmacoterapêutico é definido como

“um componente da Atenção Farmacêutica e configura um processo no qual o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do usuário relacionadas ao medicamento, por meio da detecção, prevenção e resolução de Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM), de forma sistemática, contínua e documentada, com o objetivo de alcançar resultados definidos, buscando a melhoria da qualidade de vida do usuário”¹⁴⁵

Um PRM é um “problema de saúde, relacionado ou suspeito de estar relacionado à farmacoterapia, que interfere ou pode interferir nos resultados terapêuticos e na qualidade de vida do usuário”. O PRM é real, quando manifestado, ou potencial na possibilidade de sua ocorrência. Pode ser ocasionado por diferentes causas, tais como: as relacionadas ao sistema de saúde, ao usuário e seus aspectos bio-psico-sociais, aos profissionais de saúde e ao medicamento. A

identificação de PRMs segue os princípios de necessidade, efetividade e segurança, próprios da farmacoterapia ¹⁴⁵.

O consenso inclui como prática da atenção farmacêutica não somente a realização do seguimento farmacoterapêutico, mas também atividades de dispensação de medicamentos, atendimento farmacêutico em problemas menores, orientação do paciente para o uso racional, educação em saúde, promoção da saúde e prevenção de doenças. Este consenso vem sendo sistematicamente divulgado, não como guia de prática, mas como proposta de uniformização de conceitos, com vistas à promoção deste modelo no Brasil ¹⁷⁷.

Os princípios da prática da atenção farmacêutica no Brasil discutidos em Fórum Nacional realizado em 2003 são os seguintes: 1) Interagir diretamente com o paciente e estabelecer uma relação terapêutica, 2) Responsabilizar-se pelos resultados das suas ações, 3) Coletar, organizar e analisar os dados do paciente, 4) Considerar todos os problemas de saúde que o paciente possui e todos os medicamentos que o mesmo utiliza; 5) Identificar, prevenir e resolver os problemas relacionados com medicamentos, 6) Elaborar um plano de cuidado juntamente com o paciente, 7) Documentar todos os dados dos pacientes, ações do farmacêutico e resultados obtidos e 8) Realizar o seguimento/acompanhamento individual do paciente ¹⁸⁷.

No campo da pesquisa, vários estudos envolvendo análises de serviços farmacêuticos têm sido desenvolvidos no setor público, nas unidades de saúde ou em hospitais ^{88; 101; 188}. Há poucos estudos no Brasil avaliando o impacto da atenção farmacêutica sobre desfechos clínicos, econômicos ou humanísticos desenvolvidos em farmácias comunitárias e não há estudos controlados desenvolvidos com pacientes diabéticos.

Em estudo randomizado controlado, duplo-cego, realizado no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 71 pacientes com hipertensão não controlada receberam atenção farmacêutica (método Dáder adaptado) por 6 meses. Os resultados não evidenciaram diferença estatisticamente significativa na melhora dos valores de pressão sistólica e diastólica, mas demonstraram ser a atenção farmacêutica factível e responsável por uma tendência a um melhor controle da pressão arterial ⁸⁸.

Em um estudo prospectivo realizado em uma farmácia de um Centro Universitário de Belo Horizonte, Nascimento observou resultados clínicos de 97

pacientes recebendo acompanhamento farmacoterapêutico por um período médio de 11,6 meses (SD=7,1). As doenças mais frequentes foram hipertensão arterial, dislipidemias e diabetes. Foram identificados 380 PRMs, dos quais 53,2% problemas de efetividade. O índice de resolubilidade do serviço, obtido pela razão entre o número de PRM com desfecho positivo pelo número total de PRM identificados no paciente, foi de $66,8 \pm 35,4\%$. A autora realiza uma análise dos determinantes do processo da atenção farmacêutica e conclui enfatizando a contribuição dessa prática para um aumento da resolubilidade do sistema de saúde e a necessidade de se avaliarem outros indicadores desses serviços, como os humanísticos ¹⁸⁹.

Autores apontam que o avanço da atenção farmacêutica no Brasil tem como pontos estratégicos a necessidade de desenvolvimento e validação de modelos de prática adequados, atualização da legislação nacional sobre o papel das farmácias privadas e a provisão de serviços farmacêuticos e a consolidação do novo currículo de graduação em farmácia, mais focado no cuidado dos pacientes e na farmácia clínica ¹⁹⁰.

Em síntese, os dados epidemiológicos referentes aos resultados do uso de medicamentos mostram que a morbidade e mortalidade evitáveis causadas por esses podem ser considerados como problemas graves de saúde pública. Esses problemas devem-se prioritariamente a falhas no processo de uso dos medicamentos, principalmente no monitoramento dos pacientes, detecção precoce e resolução de problemas de saúde relacionados aos medicamentos. A profissão farmacêutica encontra-se numa posição propícia para fazer frente a esses problemas e a atenção farmacêutica consiste num novo modelo de prática orientado para esse fim. Especificamente no Brasil, o seguimento farmacoterapêutico pode beneficiar principalmente pacientes crônicos, em que os índices de inefetividade da medicação e ocorrência de reações adversas são elevados. Entre essas doenças crônicas, o diabetes *mellitus* é uma doença de alto impacto sanitário, econômico e social e representa uma prioridade para o sistema de saúde brasileiro. Informações atualizadas sobre o diabetes *mellitus* são apresentadas no capítulo a seguir.

2.2 ASPECTOS GERAIS DO DIABETES *MELLITUS*

2.2.1 Conceito de Diabetes *Mellitus*

O diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crônica com repercussões que envolvem o metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. O DM é definido como uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica tanto no jejum quanto no pós-prandial, freqüentemente acompanhada de dislipidemia, hipertensão arterial e disfunção endotelial ¹⁹¹.

Diversos processos patogênicos estão envolvidos no desenvolvimento do diabetes. Estes vão desde a destruição auto-imune das células β do pâncreas, com conseqüente deficiência de insulina, até alterações patológicas que resultam no desenvolvimento de resistência à ação da insulina. A base das anormalidades no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas está na ação deficiente da insulina em seus tecidos-alvo. As reduções na secreção de insulina e defeitos na ação desta freqüentemente coexistem no mesmo paciente ¹⁹².

As conseqüências do DM em longo prazo incluem alterações micro e macrovasculares que levam a disfunção, dano ou falência de vários órgãos. As complicações crônicas incluem a nefropatia, com possível evolução para insuficiência renal crônica, a retinopatia, com a possibilidade de cegueira, e neuropatia, com risco de úlceras nos pés, amputações, artropatia de Charcot e manifestações de disfunção autonômica, incluindo disfunção sexual. Pessoas com diabetes apresentam risco maior de doença vascular aterosclerótica, como doença coronariana, doença arterial periférica e doença vascular cerebral ¹⁹¹.

2.2.2 Classificação

O grau de alteração da glicemia durante a história natural do diabetes, evolui num processo geralmente silencioso desde um estado de normoglicemia, passando por alterações caracterizadas de pré-diabetes, como glicemia de jejum alterada e

intolerância à glicose, até atingir valores hiperglicêmicos condizentes com o diagnóstico. Esse processo ocorre em todos os tipos de diabetes, com diferenças na intensidade e velocidade dos eventos (Figura 3). O paciente com diabetes pode atingir adequado controle glicêmico por meio de medidas como perda de peso, atividade física ou uso de fármacos antidiabéticos. Dependendo da intensidade da disfunção das células pancreáticas, alguns indivíduos necessitarão de insulina para obter um adequado controle glicêmico e outros necessitarão de insulina para sobreviver. A severidade das anormalidades metabólicas pode progredir, regredir ou permanecer estacionada dependendo do indivíduo e do tratamento ¹⁹².

O diabetes *mellitus* é dividido atualmente em quatro tipos ou classes: Diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional e outros tipos específicos. Classificar o tipo de diabetes de um paciente, entretanto, nem sempre é tarefa fácil, pois em alguns momentos o mesmo pode apresentar características que correspondam a mais de uma classe. Exemplos desses casos podem ocorrer no diabetes gestacional ou em pessoas utilizando corticosteróides ou diuréticos tiazídicos. De fato, muitas vezes tentar compreender o processo fisiopatológico que acomete o paciente e tratá-lo efetivamente pode ser mais importante do que classificar o tipo de diabetes ¹⁹². As principais formas de diabetes *mellitus* em incidência, prevalência e significância clínica são de origem genética, diabetes tipo 1 e tipo 2 ¹⁹³. Neste trabalho serão abordados somente os aspectos do diabetes *mellitus* tipo 2.

Figura 3. Tipos de diabetes e estágios de alteração da glicemia

Tipo de diabetes \ Estágio	Normoglicemia		Hiperglicemia		
	Regulação normal da glucose	Intolerância à glucose ou glicemia de jejum alterada (Pré-diabetes)	Não requerendo insulina	Diabetes <i>Mellitus</i>	
				Requerendo insulina para controle	Requerendo insulina para sobreviver
Tipo 1	←—————→				
Tipo 2	←—————→→				
Outros tipos*	←—————→→				
Gestacional*	←—————→→				

*Em casos raros, pacientes nessas categorias podem requerer insulina para sobreviver. Fontes: AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2006), WORLD HEALTH ORGANIZATION (1999) ^{192; 194}

2.2.3 Diabetes tipo 2

O diabetes tipo 2 acomete entre 90-95% dos pacientes, sendo o tipo mais comum de diabetes. Era chamado antigamente de diabetes não-insulino-dependente ou diabetes estável do adulto, no entanto esses termos foram abandonados por serem incorretos. O diabetes tipo 2 pode acometer também crianças e jovens e os pacientes podem necessitar de insulina para alcançar controle metabólico nos casos em que a secreção pancreática esteja seriamente comprometida ¹⁹². Essa forma de diabetes nasce da combinação de forte predisposição genética e familiar associada ao estilo de vida e fatores ambientais do indivíduo ¹⁹³. A existência de história familiar positiva aumenta em 2-4 vezes o risco de desenvolver diabetes tipo 2. Em torno de 15-25% das pessoas com familiares de primeiro grau diabéticos desenvolvem intolerância à glicose ou diabetes. Se pai e mãe forem afetados, a prevalência de diabetes tipo 2 chega a 60% em indivíduos a partir dos 60 anos de idade ¹⁹⁵.

O processo patogênico pode acontecer de várias formas não relacionadas a processo auto-imune, nem a qualquer das outras causas citadas para os outros tipos específicos de diabetes ¹⁹². A base da doença está no desenvolvimento de um duplo defeito caracterizado por resistência à insulina e redução na função da célula β . Nesta condição, a falta de insulina leva a uma falha na regulação da produção da glicose hepática, levando a um aumento da gliconeogênese. A associação de insulinoresistência, deficiência na secreção da insulina e aumento da gliconeogênese gera elevação gradual da glicemia, levando à intolerância à glicose e diabetes tipo 2 ¹⁹⁶. Além disso, o aumento na lipólise e formação de ácidos graxos livres, decorrente da falta de insulina e subutilização da glicose nos tecidos periféricos, agrava o quadro de disfunção da célula β num processo conhecido como lipotoxicidade.

A maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 é obesa ou tem aumento da gordura na região intra-abdominal, sendo este o principal agravante da resistência à insulina. Os diabéticos obesos podem ter qualquer tipo de distribuição de gordura, entretanto a gordura localizada principalmente na região superior do corpo (abdome, tórax, pescoço e face), denominada obesidade central, visceral, centrípeta ou padrão andróide está principalmente implicada no início do processo patogênico ¹⁹⁷. Este quadro costuma agregar no seu portador fatores de risco para doença

cardiovascular como hipertensão arterial, dislipidemia, microalbuminúria e fatores que favorecem a coagulação e trombose ¹⁹³. Outros fatores de risco para diabetes tipo 2 incluem idade, inatividade física, história familiar (pais, irmãos, tios, avós), histórico de diabetes gestacional, hipertensão e dislipidemia ¹⁹². Outras síndromes clínicas que podem estar associadas à insulinoresistência são síndrome de ovários policísticos, esteatose hepática não alcoólica, certos tipos de câncer e apnéia do sono ¹⁹⁶.

A cetoacidose é menos comum em comparação com o diabetes tipo 1 e pode ocorrer em associação com situações de estresse como infecção ou uso de medicamento hiperglicemiante. A hiperglicemia geralmente se desenvolve de forma gradual e nos estágios iniciais não é suficiente para promover o aparecimento dos sintomas clássicos ^{192; 193}. Assim, o paciente pode permanecer assintomático por vários anos e desenvolver complicações da doença que acabam sendo detectadas simultaneamente ao diagnóstico de diabetes tipo 2. A resistência à insulina pode melhorar com redução do peso e tratamento farmacológico. A manutenção do controle glicêmico previne o surgimento de complicações microvasculares e reduz o risco de eventos cardiovasculares. A fim de atingir o controle glicêmico podem ser utilizados hipoglicemiantes orais, em monoterapia ou associações, e insulinoterapia plena ou associada aos medicamentos orais. A necessidade de adição de insulina ao tratamento não significa mudança do tipo de diabetes, mas reflete o grau de deficiência das células β como consequência da evolução do processo patogênico do diabetes tipo 2 ^{192; 193; 196}.

2.2.4 Epidemiologia

O DM é considerado um problema de saúde pública, com aumento na prevalência observado em todo mundo ano após ano. É considerada uma doença crônica que se caracteriza por atingir todas as classes socioeconômicas e populações de países em todos os estágios de desenvolvimento ^{198; 199}. O processo de urbanização e o êxodo rural brasileiros acarretaram profundas mudanças no estilo de vida, hábitos alimentares e de atividade física da população, com importantes modificações no quadro de saúde, morbidade e mortalidade.

Atualmente, 80% da população encontra-se vivendo nos centros urbanos ²⁰⁰. Isso associado ao processo de envelhecimento da população cria uma situação propícia ao desenvolvimento das doenças crônicas não transmissíveis, entre elas o diabetes o tipo 2 e as doenças cardiovasculares.

Os determinantes epidemiológicos e fatores de risco para desenvolvimento do diabetes tipo 2 incluem fatores genéticos (marcadores genéticos, história familiar), sexo, idade, etnia, obesidade, inatividade física, alimentação, estresse, urbanização e, ainda, determinantes metabólicos como intolerância à glicose, resistência à insulina e relacionados à gravidez ¹⁹⁸.

Estima-se que o número de pessoas com diabetes em todo mundo passe de 151 milhões em 2000 para 221 milhões de pessoas em 2010, o que representará um crescimento de 46% ¹⁹⁸. Somente na região das Américas, calcula-se que haja 35 milhões de portadores do DM, estando 19 milhões somente da América Latina e Caribe ¹. O aumento esperado no número de casos até 2030 chega a quase 50% (Figura 4). Projeções da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam, ainda, que em 2025 o número de portadores de diabetes chegará a 228 milhões de pessoas, somente nos países em desenvolvimento ²⁰¹.

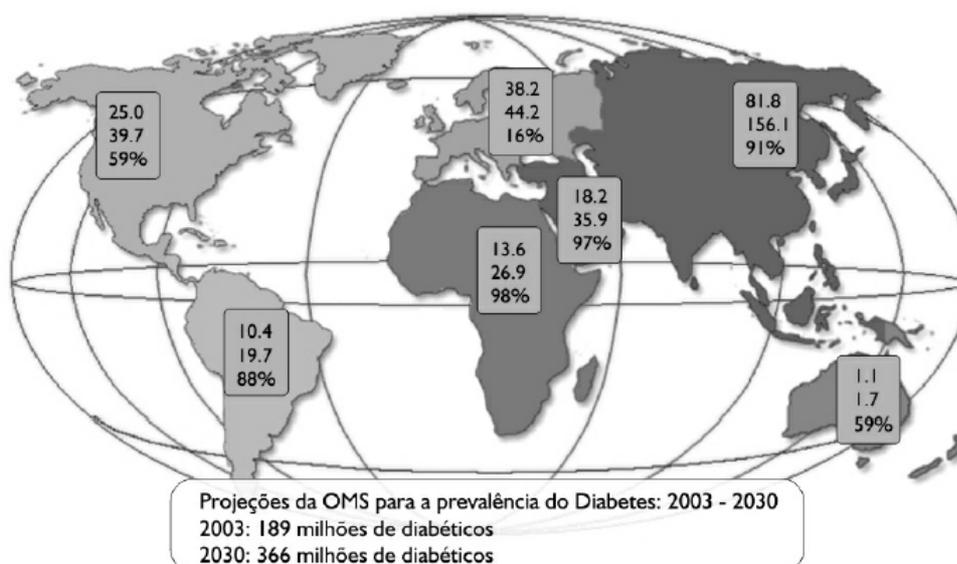


Figura 4. Prevalência mundial do diabetes e projeção de aumento até 2030
Fonte: GOMES (2006) ²⁰²

O Brasil está entre os países com maior número absoluto de pessoas com diabetes e intolerância à glicose, em oitavo e sétimo lugares, respectivamente ²⁰³.

Dados de 1987 apontam uma prevalência de 7,6% na população de 30 a 69 anos de idade. A faixa etária com maior prevalência era de 60-79 anos com 17,4% ²⁰⁴. O estudo observou, ainda, que mais de 50% dos diagnosticados não sabiam ser portadores da doença. Em campanha nacional realizada em 2001, envolvendo 20,7 milhões de pessoas de 40 anos e mais, em 5.507 municípios, foram identificados 2,9 milhões de suspeitos de DM, o que corresponderia a uma prevalência de 14,66% na população testada ². Neste estudo, o sul do país (Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul) apresentou uma prevalência média de 19%, superior à nacional.

Além de se tratar de uma enfermidade prevalente, o DM é responsável por elevados índices de morbidade e mortalidade ^{199; 205; 206} e um alto custo econômico relacionado, em maior parte, às complicações crônicas da doença ³. Os gastos totais da doença podem chegar a 132 bilhões de dólares ao ano, somente nos EUA ³. Naquele país, os custos diretos (atendimento profissional, complicações crônicas e ocorrência de problemas de saúde relacionados) totalizaram U\$ 91,8 bilhões e os indiretos (dias de trabalho perdidos, restrição das atividades diárias, mortalidade e incapacidade permanentes), 39,8 bilhões de dólares. No Brasil, o Sistema de Informação Hospitalar (SIF/SUS) estimou um gasto de R\$ 39 milhões (aproximadamente 13 milhões de dólares) com hospitalizações causadas por DM, em 2000 ⁶. Há evidências de que o controle eficaz da glicemia pode representar, em médio prazo, uma significativa economia de recursos ^{7; 207}.

Entre os principais motivos que levam o portador de diabetes a óbito estão as doenças cardiovasculares ²⁰⁸. O DM situa-se entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento de doença aterosclerótica do aparelho circulatório. Há evidências da relação entre os níveis de glicemia e o aumento das complicações crônicas no diabetes tipo 1 ²⁰⁹ e do risco para doença cardiovascular, particularmente doença arterial coronária (DAC), em portadores do tipo 2. Pesquisas têm demonstrado relação direta entre os níveis de glicemia e a ocorrência de complicações como nefropatia, neuropatia e retinopatia e atestado a necessidade do controle rigoroso da glicemia como forma de prevenção secundária ^{4; 210}.

As estatísticas de mortalidade associada ao DM são consideradas geralmente subestimadas, devido ao padrão de registro de causas básicas de óbito ^{211; 212}. Estima-se, ainda assim, que a expectativa de vida dos pacientes portadores de diabetes seja 30% menor em relação à população geral ²¹³ e a prevalência de morte aumente 2-4 vezes em homens e >5 vezes em mulheres com diagnóstico de

diabetes ²¹⁴. Estudo brasileiro considerando o registro geral de óbitos do Estado de São Paulo identificou o DM como sendo causa básica de morte em 2,6% dos casos e associada em 6,8% ²¹¹. Em pacientes idosos, essa proporção de causa básica pode chegar a 51,5% dos óbitos, como apontou outro levantamento realizado na cidade do Rio de Janeiro ²¹⁵. Os autores desse estudo afirmam a necessidade de estudos adicionais para uma avaliação mais acurada da mortalidade nesse grupo.

2.2.5 Organização da atenção ao paciente com diabetes no Brasil

O Sistema Único de Saúde (SUS) apresenta como princípios éticos/doutrinários a universalidade, que corresponde à garantia de atenção a todo e qualquer cidadão, a equidade, que visa reduzir as desigualdades oferecendo mais a quem precisa mais e tratando de forma desigual os desiguais, e a integralidade, princípio pelo qual as pessoas têm o direito de serem atendidas no conjunto de suas necessidades e os serviços de saúde devem estar organizados de modo a oferecer todas as ações requeridas por essa atenção integral. Os princípios organizacionais desse sistema incluem a descentralização da gestão, a regionalização e hierarquização dos serviços e a participação dos cidadãos por meio de controle social do sistema ²¹⁶. O SUS engloba toda a rede de saúde do país, incluindo a complementação pelo subsistema privado de saúde, relacionado tanto à atenção como ao fornecimento de medicamentos.

O mercado privado de saúde inclui alguns segmentos que podem ser agrupados em serviços providos por profissionais liberais, contratados diretamente pelos indivíduos e serviços suplementares que envolvem a intermediação de operadoras de planos e seguros de saúde. Esses intermediários incluem as empresas de medicina de grupo, cooperativas médicas, planos empresariais e seguros-saúde. O setor privado é regulamentado pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) ²¹⁶.

Os municípios são responsáveis pelo estado de saúde de sua população organizando os serviços que estão sob sua gestão e participando na construção do acesso aos demais serviços, dentro ou fora do município. O município também participa no financiamento do SUS, juntamente com as esferas estaduais e federais

do governo. As áreas estratégicas de atenção básica incluem o controle da tuberculose, eliminação da hanseníase, controle a hipertensão arterial e diabetes *mellitus*, saúde da criança e da mulher e saúde bucal. Essas ações incluem o fornecimento de medicamentos e métodos anticoncepcionais e devem ser seguidas por todos os municípios brasileiros ²¹⁶.

Em 2001, foi publicada pelo ministério da saúde a Portaria nº. 235/GM ²¹⁷ que estabelece as diretrizes de reorganização da atenção às pessoas com hipertensão arterial e diabetes *mellitus*. Essas diretrizes são:

1. Vinculação dos usuários do Sistema Único de Saúde - SUS - portadores de hipertensão arterial e de diabetes *mellitus* a unidades básicas de saúde;
2. Fomento à reorganização dos serviços de atenção especializada e hospitalar para o atendimento dos casos que demandarem assistência de maior complexidade;
3. Aperfeiçoamento do sistema de programação, aquisição e distribuição de insumos estratégicos, como medicamentos, para a garantia da resolubilidade da atenção aos portadores de hipertensão arterial e de diabetes *mellitus*;
4. Intensificação e articulação das iniciativas existentes, no campo da promoção da saúde, de modo a contribuir na adoção de estilos de vida saudáveis;
5. Promoção de ações de redução e controle de fatores de risco relacionados à hipertensão e à diabetes;
6. Definição de elenco mínimo de informações sobre a ocorrência desses agravos, em conformidade com os sistemas de informação em saúde disponíveis no País.

O plano de reorganização da atenção a esses pacientes estruturou-se em quatro etapas: capacitação de multiplicadores, campanha de detecção de casos suspeitos, confirmação diagnóstica e início da terapêutica e cadastramento e vinculação dos pacientes às unidades de saúde para tratamento e acompanhamento.

A campanha nacional de detecção de casos suspeitos de diabetes *mellitus* que abrangeu 20 milhões de pessoas em 5507 municípios participantes, identificou 3,3 milhões (16,5%) de casos suspeitos ⁶.

Em 2002 foi publicado o Manual de Hipertensão Arterial e Diabetes *Mellitus* como instrumento de apoio na capacitação dos profissionais da atenção básica ²¹⁸ e publicada a portaria nº. 371 que instituiu o programa nacional de assistência

farmacêutica para esses pacientes ²¹⁹. O programa tem como objetivo a criação do cadastro nacional de portadores de hipertensão e diabetes (Hiperdia) e a oferta contínua na rede básica de medicamentos essenciais como a hidroclorotiazida, propranolol, captopril, metformina, glibenclamida e insulina NPH. Entre 2003 e 2004 foram realizadas no Paraná três oficinas de capacitação com participação de 84 profissionais, bastante abaixo da meta estabelecida em 2002 de 36 turmas e 1000 participantes. O programa de capacitação continua em 2006 ²²⁰.

Até 2007 mais de 4 milhões de hipertensos e diabéticos estão cadastrados no Brasil. Já foram cadastrados no Paraná aproximadamente 11.000 pacientes com diabetes tipo 2 e 106.000 pacientes com hipertensão e diabetes. Do total de pacientes do estado, 84,7% encontra-se em tratamento medicamentoso. Foram prescritos entre janeiro e setembro de 2006 mais de 3,5 milhões de unidades de glibenclamida, 3,0 milhões de metformina e 28.000 de frascos de insulina ²²¹.

2.3 DIABETES TIPO 2

2.3.1 Fisiopatologia

O processo patogênico que leva ao diabetes *mellitus* tipo 2 inicia-se por uma resistência persistente à ação da insulina acompanhada por uma hiperinsulinemia compensatória. Com o passar do tempo, as ilhotas de Langerhans perdem gradualmente sua habilidade de responder às flutuações na glicemia. Há perda na resposta pós-prandial de primeira fase de liberação da insulina e da supressão da produção hepática de glicose, o que leva a aumentos graduais nos níveis de glicemia pós-prandial, levando a intolerância à glicose. A progressiva redução na secreção de insulina e aumento da resistência em tecidos-alvos, como músculos e fígado, leva a um aumento absoluto na produção hepática de glicose. Quando essa produção excede a quantidade utilização surge a hiperglicemia ou glicemia de jejum alterada. A amplificação desse processo levará ao quadro de diabetes tipo 2 (Figura 5) ²²².

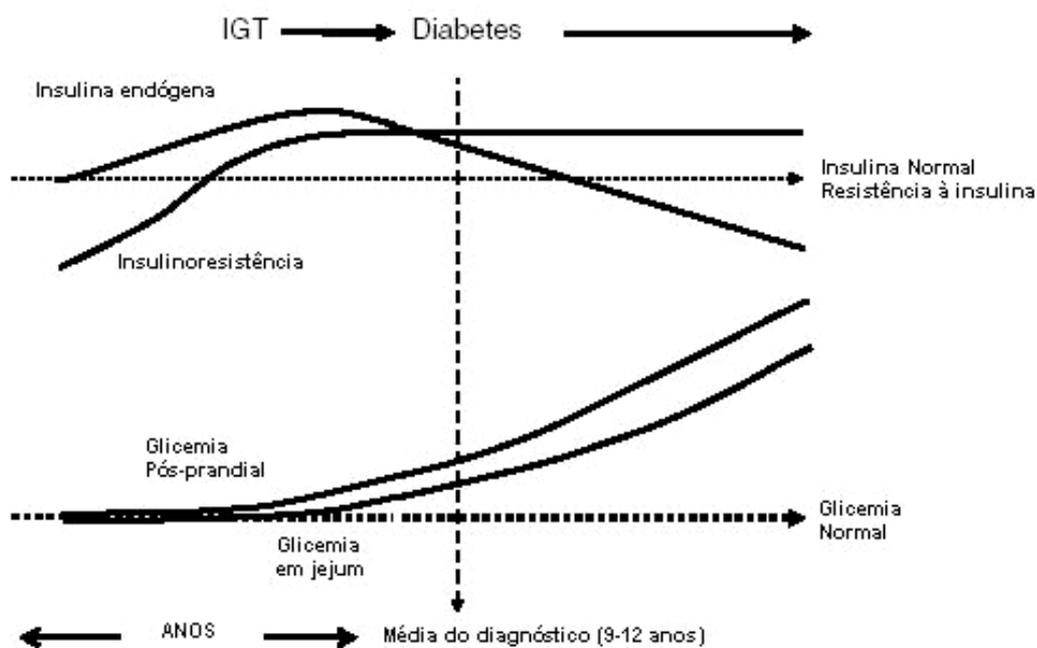


Figura 5. História natural da progressão do diabetes tipo 2
 Fonte: CHACRA; DAVIDSON (2005) ²²²

Ainda que o diabetes *mellitus* tipo 2 seja marcadamente caracterizado por hiperglicemia, suas disfunções metabólicas afetam também proteínas e lipídeos. Essas alterações surgem como consequência de uma resistência à ação da insulina e uma resposta pancreática compensatória insuficiente. O desenvolvimento de resistência à insulina é relativamente comum e está ligado a fatores como obesidade, sedentarismo e idade, resultando em hiperglicemia, elevação da pressão arterial e dislipidemia. A ocorrência conjunta dessas disfunções é chamada de Síndrome Metabólica ²²³.

A insulinoresistência (IR) ocorre quando os efeitos biológicos da insulina são menores que o esperado sobre a captação da glicose pela musculatura esquelética e na supressão da produção hepática de glicose (glicogenólise e gliconeogênese). O tecido adiposo responde por apenas 5% da captação total de glicose. Assim, ainda que em pacientes com diabetes tipo 2, haja uma reconhecida IR nesse tecido, os tecidos musculares e hepático representam papel mais expressivo no desenvolvimento da hiperglicemia. Em indivíduos saudáveis, no estado pós-absortivo o fígado produz glicose na razão de 2,0 mg/kg/min. Este efluxo de glicose é essencial na manutenção das necessidades do cérebro e outros tecidos neurais, que utilizam glicose numa razão aproximada de 1,0-1,2 mg/kg/min. O cérebro não depende de insulina para captar glicose e responde por até 60% da utilização em condições de jejum. Este consumo não se altera no diabetes tipo 2. Durante a ingestão de glicose da dieta, a insulina é secretada no sistema porta favorecendo a captação de glicose pelo fígado e inibindo a produção endógena hepática. Se o fígado não estiver sensível à insulina, coexistirão duas vias de entrada de glicose no plasma, hepática e gastrointestinal, levando a hiperglicemia ²²⁴.

Em indivíduos com DM tipo 2 e hiperglicemia leve em jejum (≤ 140 mg/dl), o nível pós-prandial de insulina é suficiente para superar a IR hepática e manter a glicemia em níveis normais. Em indivíduos com hiperglicemia moderada em jejum (140-200 mg/dl), entretanto, a produção hepática de glicose é aumentada em aproximadamente 0,5 mg/kg/min. Assim, durante o período noturno, das 20h00 às 8h00 o fígado de um adulto diabético de 80kg, por exemplo, terá adicionado cerca de 30g de glicose em sua circulação. O aumento de produção hepática, portanto, está estreitamente relacionado à gravidade da glicemia de jejum ²²⁴. A produção endógena hepática de glicose está aumentada na intolerância à glicose e diabetes

tipo 2, ocorrendo na presença de hiperinsulinemia durante estágios iniciais da doença ¹⁹⁵.

Os músculos são o mais importante tecido na captação da glicose mediada pela insulina. São também o principal local onde se desenvolve a IR. Em indivíduos normais um aumento fisiológico na insulina entre 80-100 $\mu\text{U}/\text{mL}$ leva a um aumento progressivo na captação de glicose pela musculatura da perna até 10 mg/kg-perna/min. Em indivíduos com DM tipo 2, por outro lado, a ação da insulina é atrasada em aproximadamente 40 min e a captação reduzida em 50% ²²⁴.

A obesidade e inatividade física estão fortemente associadas ao desenvolvimento da IR por meio de diversos mecanismos de interação que envolvem hormônios circulantes, citocinas e substratos metabólicos como ácidos graxos livres (AGL) não esterificados. Os AGL são originados nos adipócitos, por meio de lipólise, e sua formação é modulada pela insulina. O aumento na massa armazenada de triglicerídeos em tecidos adiposos visceral e subcutâneo, próprio da obesidade e sobrepeso, permite que existam adipócitos de tamanho aumentado, com menor expressão de receptores para insulina, que por si só são resistentes a insulina. Isso resulta numa inabilidade de insulina em suprimir a lipólise e tem como consequência um aumento na concentração plasmática de AGL e glicerol. Os AGL tem o poder de agravar a IR nos músculos e fígado. O armazenamento excessivo de gordura nas células desses tecidos também contribui para o desenvolvimento da resistência a ação da insulina ¹⁹⁵.

Os mecanismos celulares de desenvolvimento da IR são complexos e não completamente elucidados. Os efeitos da insulina são desencadeados após sua ligação com receptores específicos localizados na membrana celular. Estes efeitos incluem ativação de enzimas quinases de lipídeos e proteínas, ligadas ao aumento de transportadores de glicose na superfície da célula, síntese de glicogênio, proteínas, RNA mensageiro e DNA nuclear, os quais afetam a sobrevivência e proliferação celulares. Na IR diversos mecanismos moleculares interferem na qualidade desse processo bioquímico. Mediadores inflamatórios e produtos de adipócitos, como interleucina 6, fator de necrose tumoral ($\text{TNF}\alpha$), adipocinas e ácidos graxos livres, interferem na cascata de sinais medida pela insulina prejudicando seus efeitos sobre a homeostase da glicose. No diabetes tipo 2, há diminuição na expressão de receptores para insulina e diminuição generalizada dos sinais intracelulares desencadeados por ela ²²⁵. Por outro lado, mediadores que

favorecem a ação da insulina, como a adiponectina, encontram-se reduzidos na obesidade visceral. As ações da adiponectina incluem inibição da gliconeogênese hepática, aumento da captação de glicose pelo músculo durante exercício, oxidação de ácidos graxos e inibição da lipólise ¹⁹⁵.

A secreção de insulina encontra-se reduzida em pacientes com DM tipo 2 em todos os grupos étnicos. No início da história natural da doença, há um aumento na secreção de insulina de forma a compensar a resistência periférica e hepática. Isso ocorre enquanto o paciente apresenta uma hiperglicemia leve na faixa de 120-140 mg/dl. Entretanto a não redução da IR e suas conseqüências levam a disfunção da célula beta e conseqüente hipoinsulinemia ²²⁴. A manifestação inicial da disfunção consiste na perda da secreção de primeira fase (Figura 6), que evolui para uma perda progressiva das ilhotas pancreáticas até a necessidade de utilização de insulina no tratamento ²²³.

Estudos demonstram um forte componente genético de pré-disposição à disfunção das células beta. Ainda assim, vários outros fatores podem levar a disfunção (Figura 7). Entre esses, dois componentes adquiridos, a glicotoxicidade e lipotoxicidade, são principalmente responsáveis pelo declínio da função pancreática ²²⁴. Postula-se que a hiperglicemia leva à disfunção pela indução do aumento de espécies reativas de oxigênio que estimulam mediadores como o PDX-1 e NFκB, que levam a dano celular e apoptose. Os AGL levam a aumento na secreção de insulina na exposição aguda, entretanto em períodos de exposição crônica (superiores a 24h) inibem essa secreção. Um dos mecanismos possíveis relaciona-se ao acúmulo de derivados –acetil-CoA de ácidos graxos de cadeia longa no interior da célula beta. Estes são formados a partir dos AGLs e podem diminuir a secreção insulínica pela abertura dos canais de potássio. Isso impede a despolarização das células beta, conseqüente abertura dos canais de cálcio e liberação dos grânulos de insulina. Outros mecanismos propostos incluem o aumento na síntese de proteína-2 não-acoplada ou indução de apoptose mediada por indução da síntese de ceramida ou óxido nítrico ^{195 224}.

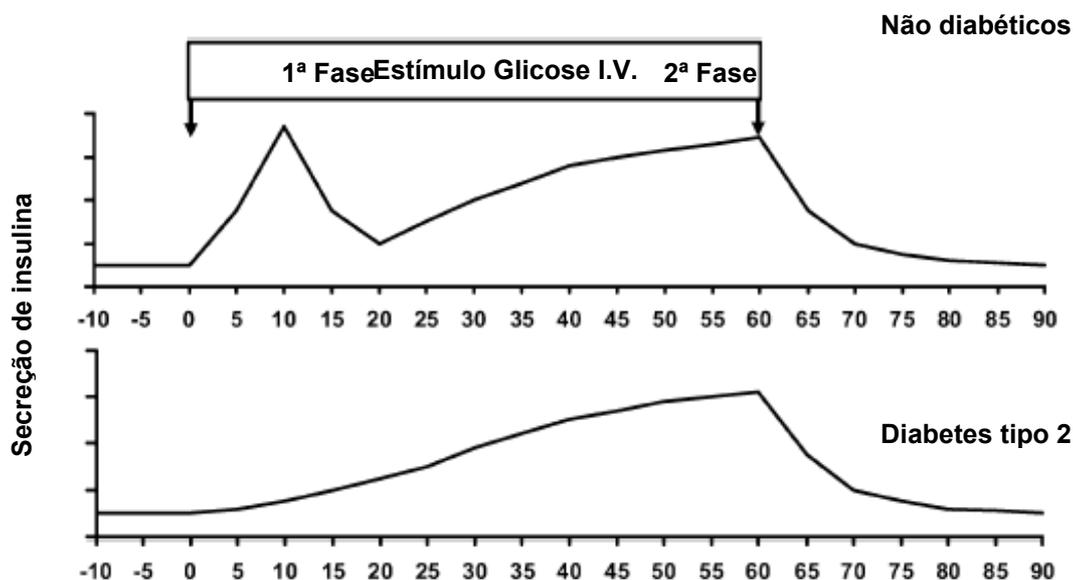


Figura 6. Padrões de secreção de insulina em resposta a infusão contínua de glicose, mostrando a resposta normal bifásica (gráfico superior) e uma resposta típica do diabetes tipo 2 (gráfico inferior)

Fonte: SKYLER (2004)²²³

Hormônios sintetizados pelo intestino após a ingestão de glicose, conhecidos como “incretinas”, também podem estar relacionados à disfunção das células beta. Duas dessas substâncias, o “Gastric Inhibitory Polypeptide” (GIP) e o “Glucagon Like Polypeptide 1” (GLP-1), respondem por mais de 90% dos estímulos secretórios, estimulados por essa via, observados após ingestão de glicose ou alimentos. Em pacientes com diabetes tipo 2, as concentrações de GIP encontram-se normais, indicando resistência da célula beta a esse hormônio, e as de GLP-1 encontram-se reduzidas²²⁴.

Outro mecanismo proposto consiste no acúmulo de polipeptídeo amilóide da ilhota (PAI), também conhecido por amilina, na região intersticial das ilhotas causando disfunção da célula beta. Essas substâncias são normalmente armazenadas e liberadas juntamente com os grânulos de insulina²²⁴. Postula-se que esses pequenos agregados sejam citotóxicos e possam se unir aos AGLs. Esses depósitos são encontrados na maioria, mas não em todos os pacientes com diabetes tipo 2.

Finalmente, a redução no número de células beta das ilhotas não pode ser ignorada como fator que contribui à disfunção secretora de insulina. Em indivíduos

com diabetes avançado essa pode chegar a 20-40%. Os fatores que levam a essa perda de massa permanecem não esclarecidos, podendo estar relacionados a redução da neogênese e aumento da apoptose ²²⁴.

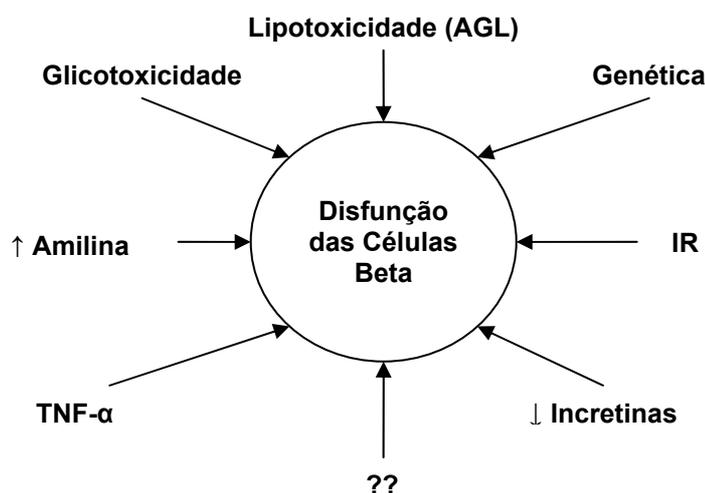


Figura 7. Fatores patogênicos relacionados à redução progressiva na função secretora de insulina das células beta no diabetes tipo 2.

TNF α , Fator de Necrose Tumoral α ; AGL, Ácidos Graxos Livres; IR, Insulinorresistência; PAI, Polipeptídeo Amilóide da Ilhota. Fonte: DE FRONZO (2004) ²²⁴

2.3.2 Síndrome Metabólica

Ainda que o conceito de síndrome metabólica (SM) exista há mais de 80 anos, foi no final da década de oitenta que Gerald Reaven a descreveu em bases fisiopatológicas, a partir da constatação da freqüente associação entre resistência à insulina, intolerância à glicose ou diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia e doença aterosclerótica, denominada síndrome X ²²⁶. Em 1993, o mesmo autor reforça a ligação entre pressão arterial elevada, hipertrigliceridemia, HDL-baixo e resistência à insulina como determinantes na evolução clínica de pacientes com diabetes, hipertensão e doença arterial coronariana ²²⁷. Outros termos usados são síndrome plurimetabólica, síndrome de resistência à insulina ou quarteto mortal ²²⁸. A evolução da compreensão dessa síndrome levou a comunidade científica a utilizar o nome de Síndrome Metabólica (SM), sem, no entanto, haver um consenso definitivo até o momento de quais componentes devam integrar essa definição ²²⁹.

Ainda que nem todos os portadores de SM sejam diabéticos, a observação dos componentes da síndrome em pacientes diagnosticados pode ser bastante útil no direcionamento do tratamento de modo a tornar as ações mais efetivas na redução da mortalidade. Além disso, o diagnóstico de SM é um consistente preditor positivo para ocorrência de diabetes e doenças cardiovasculares.

Entende-se por SM o transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina. Há uma associação da SM com doença cardiovascular, aumentando a mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a cardiovascular em cerca de 2,5 vezes²³⁰.

A Diretriz Brasileira sobre SM adota a definição do *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)*^{230; 231}. A definição de SM ocorre quando pelo menos três dos seguintes componentes são observados simultaneamente no paciente: obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, HDL-c baixo, hipertensão arterial e hiperglicemia de jejum. Os valores de referência são apresentados na Tabela 2²³⁰.

Tabela 2. Componentes da Síndrome Metabólica segundo o NCEP-ATP III, adotados pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica.

Componentes	Níveis
Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal	
Homens	>102 cm
Mulheres	> 88 cm
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dl
HDL-C	
Homens	< 40 mg/dl
Mulheres	< 50 mg/dl
Pressão Arterial (Sistólica ou Diastólica)	≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg
GJ*	≥ 110 mg/dl

*A ausência de Diabetes *Mellitus* não exclui o diagnóstico de síndrome metabólica.
Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO *et al.* (2005)²³⁰

Em 2005 a Federação Internacional de Diabetes publicou uma nova definição de SM para uso na prática clínica. Para que uma pessoa seja considerada portadora de SM deve obrigatoriamente possuir obesidade central (definida como CA >94cm

para homens e >80cm para mulheres de origem européia) e apresentar pelos menos dois dos seguintes fatores: hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl); HDL-C baixo (<40 mg/dl homens e <50mg/dl mulheres); pressão arterial elevada ($\geq 130/85$ mmHg), Glicemia de Jejum > 100mg/dl ou diabetes diagnosticada. Os valores de referência de obesidade central podem mudar com a etnia e os critérios adotados nos EUA, e no Brasil, podem continuar sendo usados para propósitos clínicos ²³². As novas diretrizes brasileiras sobre diabetes de 2007 apresentam os vários critérios existentes para diagnóstico da SM discutindo aspectos de cada um, sem recomendar um critério único ²³³.

Os estudos de prevalência variam muito de acordo com os critérios utilizados e países. Em pessoas com > 20 anos, observa-se uma prevalência de 8-24% em homens e 7-43% em mulheres. Os dados mostram que a prevalência aumenta com a idade, sendo inferior a 10% em pessoas entre 20-29 anos ²²⁸.

O principal mecanismo que leva à SM é a resistência à insulina. Ainda que a patogenia da resistência e suas conseqüências já tenham sido discutidas anteriormente, cabe frisar a importância do aumento de ácidos graxos livres circulantes ligados à albumina em seu desenvolvimento. A presença de obesidade central e excesso de gordura visceral levam a aumento no aporte de ácidos graxos livres circulantes, principalmente destinados ao fígado. Isso leva a um aumento na produção de VLDL e trigliceridemia. Mudanças estruturais na lipoproteína HDL, causadas pelo aumento de triglicerídeos, aumentam sua depuração causando queda nos níveis plasmáticos de HDL-C. Adicionalmente, aumenta a quantidade de LDL pequena e densa, cujo poder aterosclerótico é maior. A hipertensão surge por diversos mecanismos, entre eles a redução do efeito vasodilatador da insulina, aumento da vasoconstrição mediada pelo aumento de ácidos graxos livres e possível aumento da retenção de sódio. Outras alterações que acompanham a SM podem ser aumento de ácido úrico, fatores protrombóticos (Ex. fibrinogênio), homocisteína, citocinas inflamatórias, microalbuminúria, esteatose hepática, apnéia do sono e ovários policísticos ^{228; 234}.

As recomendações para tratamento da síndrome indicam a necessidade de uma abordagem agressiva na tentativa de reduzir o risco cardiovascular e o diabetes tipo 2 ²³². Abordagens detalhadas podem ser obtidas na I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica ²³⁰. As metas terapêuticas e

recomendações estão resumidas no Quadro 4. Os pacientes devem receber uma avaliação integral e as linhas de tratamentos são as seguintes:

- A linha primária de tratamento consiste em uma restrição calórica moderada, a fim de promover perda de 5-10% do peso corporal no primeiro ano, aumento na atividade física (30-60 minutos de exercícios moderados diariamente) e mudanças na composição da dieta (principalmente redução nas gorduras saturadas, -trans e colesterol). Abandono do hábito tabagista ^{228;}
²³².
- A linha secundária consiste no tratamento farmacológico. Inclui tratamento da hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemia e obesidade. Em alguns casos pode ser recomendável cirurgia bariátrica para obesidade. As alternativas terapêuticas disponíveis, critérios de seleção, os efeitos potenciais sobre a resistência à insulina e demais aspectos farmacológicos são discutidos em detalhes no tratamento do diabetes tipo 2.

Quadro 4. Marcadores, metas e recomendações para manejo clínico da síndrome metabólica.

	Metas terapêuticas e recomendações
Obesidade abdominal	Meta: Redução de 5-10% no primeiro ano, com manutenção do peso ou da perda nos anos seguintes.
LDL-C	Metas: Pacientes de alto risco: LDL-C < 100mg/dl Pacientes de médio risco: LDL-C < 130 mg/dl
Hipertrigliceridemia ou HDL-C	Metas: HDL-C >45 mg/dl Triglicerídeos <150 mg/dl
Pressão Arterial elevada	Meta: PA <130/80 mmHg Em pacientes com mais de 50 anos atingir a meta em < 6 meses
Hiperglicemia	Meta: Níveis de jejum o mais próximos do normal (100mg/dl) Glicemia pós-prandial <140 mg/dl Níveis de HbA1c <7% para diabéticos.
Risco de trombose	Pacientes de alto ou médio risco iniciar ácido acetilsalicílico em baixas doses. Considerar Clopidogrel (Ticlid®) se houver contra-indicação.

Pacientes com alto risco são aqueles com doença aterosclerótica estabelecida, diabetes *mellitus* ou risco para doença arterial coronariana >20%. Pacientes com médio risco são aqueles risco para doença arterial coronariana entre 10-20%. HbA1c, Hemoglobina Glicada A1c. Fonte: ECKEL *et al.* (2005); SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO *et al.* (2005) ^{228; 230}

2.3.3 Manifestações Clínicas

O diabetes tipo 2 pode permanecer assintomático durante muitos anos para muitos pacientes. Nestes pacientes o diagnóstico geralmente ocorre pelo exame de rotina de glicemia ou a partir da manifestação de complicações da doença. Os sintomas podem estar relacionados à hiperglicemia, de um quadro insidioso a descompensação aguda, ou às complicações degenerativas da doença ¹⁹⁷.

As manifestações clínicas clássicas decorrentes da insuficiência absoluta ou relativa de insulina são a poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento. A poliúria é consequência de uma diurese osmótica secundária à hiperglicemia sustentada, resultando em perda de glicose, água e eletrólitos na urina, podendo alcançar 5-6 litros/24 horas ou até mais. Este sintoma ocorre somente quando se ultrapassa o “umbral renal”, com glicemias a partir de 160 mg/dl. A polidipsia é causada por estímulo ao centro da sede provocado pela desidratação hipertônica, consequência da poliúria. Às vezes o paciente refere sensação de secura na boca. A polifagia ocorre em 1/3 dos pacientes e parece resultar de distúrbio dos mecanismos reguladores do hipotálamo, sensíveis à insulina. Finalmente, a perda de peso é menos comum no diabetes tipo 2 e reflete grave estado metabólico. Quando a perda de peso ocorre lenta e constantemente em pacientes com diabetes tipo 2, aliada a hiperglicemia moderada, sinaliza a necessidade de insulino terapia ¹⁹⁷.

Outros sintomas associados à descompensação metabólica incluem fraqueza, parestesias, distúrbios visuais e distúrbios do aparelho geniturinário. Esses sintomas tendem a melhorar com a normalização da glicemia. Sintomas como sensação de dormência, formigamento, prurido nas extremidades, turvação visual e diminuição da acuidade visual não necessariamente estão relacionados a complicações da doença, mas sim à presença de hiperglicemia. Prurido vulvar e sintomas de vaginite são freqüentes em mulheres e postula-se que estejam relacionados a um aumento nos depósitos de glicogênio vaginal, favorecendo a infecção por *Candida albicans* e *Oidium albicans*. Disfunção erétil e redução da libido (em homens e mulheres) são frequentemente relatados por diabéticos quando do seu diagnóstico. Na maioria dos casos esses distúrbios regridem após o controle da glicemia, com exceção da disfunção erétil observada em estágios mais avançados da doença ¹⁹⁷.

Entre as manifestações clínicas associadas à resistência insulínica destacam-se a obesidade central, Acanthosis Nigricans e disfunção ovariana/hiperandrogenismo. Várias manifestações cutâneas podem ocorrer em diabéticos, principalmente não controlados. Estas incluem a candidíase, infecções bacterianas, dermatofitoses, fomicoses, eritrasma, otite externa maligna, granuloma anular disseminado, necrobiose lipoídica, escleredema diabeticorum, xantocromia, xantomas, porfiria cutânea tardia, hemocromatose, dermatopatia diabética, bulose diabética, rubeose e vitiligo, além da já descrita acantose nigricans

197

Os sintomas devidos às complicações agudas e crônicas do diabetes tipo 2 podem estar relacionados ao desenvolvimento de cetoacidose diabética, estado não-cetótico hiperosmolar hiperglicêmico, retinopatia, neuropatia, nefropatia e macroangiopatias. Estes tópicos são desenvolvidos a seguir.

2.3.4 Complicações

As complicações agudas mais importantes são as crises hiperglicêmicas, incluindo a cetoacidose diabética (CD) e estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH), e a hipoglicemia. Esta última nasce amiúde do uso de medicamentos hipoglicemiantes, principalmente insulina, agravado por deficiências nos mecanismos de restabelecimento da glicemia.

As complicações crônicas microvasculares (microangiopatias) incluem a nefropatia, retinopatia e neuropatia e as macrovasculares (macroangiopatias) os eventos coronarianos, cerebrais e vasculares periféricos. A incidência destes últimos vem aumentando proporcionalmente ao aumento na expectativa de vida e tempo de evolução do diabetes. A doença cardiovascular, particularmente o infarto do miocárdio, é a principal causa de morte em diabéticos. A aterosclerose é responsável por aproximadamente 80% da mortalidade nesses pacientes e mais de 75% das hospitalizações por complicações. A mortalidade por doença arterial coronariana (DAC) é 3 a 10 vezes superior em pacientes com diabetes tipo 1, duas vezes maior em homens e quatro vezes maior em mulheres com diabetes tipo 2. A

incidência de insuficiência cardíaca congestiva também é maior em pacientes diabéticos²³⁵.

Há uma relação direta entre os níveis de glicemia e o desenvolvimento de complicações crônicas, principalmente a microangiopatia. Estudos epidemiológicos de grande porte como Steno Study²³⁶, Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)²³⁷, e UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁴ demonstraram que mudanças no controle glicêmico em longo prazo reduzem a probabilidade de ocorrência de complicações em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2. Há várias teorias que buscam explicar essa relação entre hiperglicemia e complicações, entre elas a dos polióis (Aldose redutase), produtos finais de glicação (AGEs) e proteína quinase C (PKC). Todas elas podem convergir em nível bioquímico e apresentar intensidades diferentes de pessoa para outra. Isso explicaria porque nem todos os diabéticos têm as mesmas complicações, com a mesma gravidade²³⁸.

2.3.5 Diagnóstico clínico e laboratorial

O diagnóstico clínico do diabetes é freqüentemente obtido pela presença de sintomas como aumento da sede e do volume urinário, infecções recorrentes, perda de peso não explicada e, em casos severos, torpor e coma. Altos níveis de glicosúria estão usualmente presentes¹⁹⁴. Considerando o caráter assintomático da maior parte dos pacientes e a relação entre os estágios pré-clínicos da história natural da doença e o aumento no risco cardiovascular, entretanto, o teste de glicemia plasmática deve ser utilizado como critério padrão para diagnóstico.

A evolução para o diabetes *mellitus* ocorre ao longo de um período de tempo variável, passando por estágios intermediários que recebem as denominações de glicemia de jejum alterada (IFG - impaired fasting glucose) e tolerância à glicose diminuída (IGT - impaired glucose tolerance). O primeiro representaria evidência precoce de disfunção de célula beta e o segundo, na presença de glicemia de jejum normal, representaria quadro de resistência insulínica. Na presença de ambos os estágios, haveria um quadro misto, com maior risco de progressão para diabetes e doença cardiovascular¹⁹¹. Os valores de referência para glicemia e os critérios diagnósticos para esses estágios intermediários são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3. Valores de glicemia (mg/dl) para diagnóstico dos estágios de pré-diabetes e diabetes *mellitus*

Categoria	Jejum mg/dl (mmol/L)	2h após 75g de glicose mg/dl (mmol/L)
Glicemia normal	< 100 (5,6)	<140 (7,8)
Glicemia de jejum alterada	100-125 (5,6-6,9)	-
Tolerância à glicose diminuída	-	140-199 (7,8-11,0)
Diabetes <i>Mellitus</i>	≥ 126 (7,0) ou	≥ 200 (11,1)

O jejum é definido como falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas; Fonte: AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2006); SKYLER (2004); SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (2007) ^{192; 223; 233}

Pacientes em estágios intermediários são referidos como portadores de “pré-diabetes”, o que indica risco aumentado para desenvolvimento da doença. Na ausência de gravidez, IFG e IGT não são consideradas entidades clínicas por si mesmas, mas condições de risco para diabetes no futuro e doença cardiovascular. Muitas pessoas com IGT são euglicêmicas a maior parte do tempo e indivíduos com IGT ou IFG podem ter HbA1c normal ou limítrofe. Evidências sugerem que perda de peso, atividade física e alguns fármacos podem evitar ou atrasar o surgimento de diabetes em pacientes com IGT ¹⁹².

Para diagnóstico do diabetes *mellitus* são possíveis três caminhos, mostrados na Tabela 4. O uso de HbA1c não é recomendado para diagnóstico do diabetes. Os critérios apresentados são recomendados pela Associação Americana de Diabetes ¹⁹², sendo referendado pela Organização Mundial da Saúde e Federação Internacional de Diabetes ²³⁹.

2.3.6 Objetivos do Tratamento

O diabetes é atualmente considerado uma enfermidade cardiovascular. Esta mudança de paradigma implica num novo direcionamento no tratamento da doença. Além do objetivo de normalização da glicemia, é fundamental o desenvolvimento de estratégias dirigidas para a diminuição da incidência de eventos cardiovasculares. A adoção de metas mais rígidas, não só dos valores glicêmicos, como também dos outros fatores de risco associados, deve ser perseguida. Assim, além de fármacos e medidas anti-hiperglicêmicas, o tratamento pode incluir também a redução do peso,

controle da pressão arterial, dos lipídeos plasmáticos, fatores trombogênicos e do tabagismo. Em relação aos agentes orais utilizados no tratamento do diabetes tipo 2, o fármaco ideal deve ter além do efeito anti-hiperglicemiante, uma ação antiaterogênica²³⁰.

Tabela 4. Critério diagnóstico para diabetes mellitus

1. Sintomas de diabetes associados a glicemia casual ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L). Glicemia casual é definida como em qualquer momento do dia independente do tempo da última refeição. Os sintomas clássicos do diabetes incluem poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicada.

OU

2. GJ ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L). O jejum é definido como falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas.

OU

3. Glicemia 2 horas pós sobrecarga ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) durante teste de tolerância à glicose (TTG). O teste deve ser realizado utilizando sobrecarga equivalente a 75g de glicose anidra dissolvida em água.

Na ausência de hiperglicemia inequívoca, estes critérios devem ser confirmados pela repetição do teste em outro dia. O teste de tolerância à glicose não é recomendado para uso na rotina clínica. Fonte: AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2006); SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (2007)^{192, 233}.

Os principais objetivos do tratamento são prevenir a ocorrência de complicações agudas e crônicas da doença, micro- e macrovasculares, e promover qualidade de vida. Para atingir essa meta, o controle glicêmico é fundamental e para cada 1% de redução na hemoglobina glicada (HbA1c), associa-se uma redução de 21% nas complicações. Mais especificamente, uma redução de 1% na HbA1c corresponde a 35% menos chance de complicações microvasculares e 18% de redução na ocorrência de infarto do miocárdio. Além do controle glicêmico, o controle da pressão arterial também mostrou reduzir em 24% a ocorrência de qualquer desfecho relacionado ao diabetes²⁴⁰.

Os valores de referência para os parâmetros de controle metabólico e de risco cardiovascular podem variar de acordo com país ou continente (Tabela 5). As metas terapêuticas e os critérios de controles devem ser individualizados para cada paciente e deve-se tentar aproximar o máximo possível dos valores considerados normais. O exame padrão ouro para avaliação do controle glicêmico é a HbA1c, que reflete uma média das glicemias do paciente, juntamente com os registros de monitorização da glicemia capilar.

A abordagem inicial dos pacientes com diabetes tipo 2 é feita geralmente apenas com medidas não-farmacológicas, incluindo tratamento nutricional e atividade física, além da educação do paciente que deve acompanhar toda a evolução do tratamento. Não havendo resposta satisfatória adicionam-se antidiabéticos orais e, se necessário, insulina²⁴¹.

2.3.7 Tratamento Farmacológico

Os medicamentos orais disponíveis para o controle da glicemia incluem a metformina, do grupo das biguanidas, as sulfoniluréias, metiglinidas, glitazonas, também chamadas tiazolidinedionas, e os inibidores da alfa-glucosidase²⁴¹. Mais recentemente novos exemplares de medicamentos surgiram. A exenatida, que mimetiza ação das incretinas intestinais, a pramlintida, que mimetiza a ação da amilina produzida no pâncreas e a sitagliptina, que antagoniza a degradação das incretinas.

Tabela 5. Metas do tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2

Parâmetro	Brasil 2007	ADA 2008	IDF 2005
Glicemia em Jejum (mg/dl)	100*	-	-
Glicemia capilar pré-prandial (mg/dl)	-	90-130	<110
Glicemia 2h pós prandial (mg/dl)	140*	<180	<145
Hemoglobina Glicada (%)	Limite superior do método** A1c<6,5	A1c <7	A1c <6,5
Colesterol Total (mg/dl)	<200	<200	<200
LDL-C (mg/dl)	<100	<100	<95
HDL-C (mg/dl)	>45	>40	>39
Triglicerídeos (mg/dl)	<150	<150	<200
Pressão Arterial (mmHg)	<120/80	<130/80	<130/80
IMC (Kg/m ²)	20-25	20-25	20-25

ADA, American Diabetes Association; IDF, International Diabetes Federation. *Quanto ao controle glicêmico, deve-se procurar atingir valores os mais próximos do normal. Como muitas vezes não é possível, aceitam-se, nestes casos, valores de glicose plasmática em jejum de até 126mg/dl e de duas horas pós-prandiais até 160mg/dl e níveis de hemoglobina glicada até um ponto percentual acima do limite superior do método utilizado. Acima destes valores, é sempre necessário realizar intervenção para melhorar o controle metabólico. ** No caso da HbA1c, as Diretrizes de Diabetes 2007 recomendam como meta resultados <6,5%. Fontes: AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2006); IDF (2005); SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (2003, 2007)^{8; 191; 233; 239}

Os medicamentos disponíveis apresentam diferentes mecanismos de ação e perfis de segurança para o paciente podendo ter como alvo a deficiência insulínica, a insulinoresistência ou a absorção intestinal de glicose. A Tabela 6 traz um resumo dos principais efeitos dos fármacos antidiabéticos orais utilizados em monoterapia.

É comum o uso de associações entre medicamentos orais e com a insulina em pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos isolados. Essas associações apresentam como principal vantagem uma intensificação da efetividade do tratamento e mudanças no perfil de ocorrência de efeitos indesejados. A Tabela 7 traz os efeitos de alguns dos principais tratamentos combinados utilizados.

A insulina continua sendo o tratamento padrão, pois apresenta os melhores resultados em termos de eficácia e controle metabólico mesmo em pacientes em estágios avançados. Seu uso, entretanto, apresenta importantes barreiras, principalmente relacionadas à conveniência de sua administração por via subcutânea. Isso dificulta a adesão terapêutica e sua aceitabilidade entre profissionais e pacientes. Esses fatores fazem com que muitos pacientes só iniciem uso da insulina quando do surgimento de complicações crônicas graves.

Tabela 6. Principais efeitos dos fármacos antidiabéticos orais em monoterapia

	Sulfoniluréias	Secretores não-sulfoniluréias	Biguanidas	Inibidores alfa-glucosidase	Glitazonas	Gliptinas
Mecanismo de ação	Aumento da secreção de insulina	Aumento da secreção de insulina pós-prandial imediata	Redução da produção hepática de glicose	Redução na absorção de carboidratos complexos	Aumenta a captação da glicose no músculo	Aumento do nível de GLP-1, com aumento da síntese e secreção de insulina, além da redução de glucagon
Redução da glicemia	Principalmente basal, 50-60 mg/dl	Principalmente pós-prandial, ~50 mg/dl	Principalmente basal, 50-80 mg/dl	Principalmente pós-prandial, 15-30 mg/dl	Principalmente basal, 35-40 mg/dl	Glicemia em Jejum, 20mg/dL
Redução da HbA1c	1-2%	0,5-1%	1-2%	0,5-1%	1-1,5%	0,6-1,8%
Posologia	10 min antes das refeições (exceto glimepirida)	No início das refeições	Com as refeições	No início das refeições	Com as refeições	1 tomada ao dia, com ou sem alimentos
Hipoglicemia	Freqüentes (menor com tolbutamida e glimepirida)	Pouco freqüentes (menos que glibenclamida)	Não produz	Não produz	Não produz	Não produz
Mudança no peso	Aumento	Aumento discreto (menor que glibenclamida)	Sem aumento ou pequena redução	Sem aumento	Aumento	Sem aumento
Insulinemia	Aumento	Aumento menor que glibenclamida	Redução	Sem mudanças	Redução	Aumento
Efeitos sobre lipídeos	Sem modificação	Sem modificação	↓TG, CT e LDL; ↑ HDL	↓TG	↓TG, ↑ CT, LDL e HDL	Sem modificação
Outros efeitos secundários			Intolerância gastrointestinal (30%), acidose láctica se insuficiência renal ou hipóxia associada	Flatulência (30%)	Hepatotoxicidade, anemia, edema	Os eventos adversos mais comuns verificados nos ensaios clínicos foram faringite, náusea e cefaléia

HbA1c, hemoglobina glicada A1c; TG, triglicerídeos; CT, colesterol total.

Fonte: CHACRA *et al.* (2005); COORDENADORES DO PROJETO COMBO (2001)^{222, 242}; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES²³³

Tabela 7. Principais efeitos dos tratamentos combinados com fármacos antidiabéticos orais

	Sulfoniluréia + Metformina	Repaglinida +Metformina	Sulfoniluréia+ IAG	Metformina+ IAG	Sulfoniluréia+ glitazonas	Metformina+ glitazonas
Redução da glicemia	Principalmente basal, 60-80 mg/dl	Principalmente pós-prandial 70 mg/dl	Principalmente basal, 70-80 mg/dl	Principalmente pós-prandial 50-60 mg/dl	Principalmente basal, 30-60 mg/dl	Principalmente basal, 40-50 mg/dl
Redução da HbA1c	1,5-2,5%	1,4%	0,5-1%	0,5-1%	0,7-1,8%	0,8-1,2%
Hipoglicemia	Freqüente	Pouco freqüente	Freqüente	Muito pouco freqüente	Pouco freqüente	Muito pouco freqüente
Mudança no peso	Aumento ao acrescentar sulfoniluréia	Sem aumento ou redução	Aumento ao acrescentar sulfoniluréia	Sem aumento	Aumento	Sem aumento
Insulinemia	Aumento ao acrescentar sulfoniluréia	Sem aumento ou redução	Aumento ao acrescentar sulfoniluréia	Sem mudanças	Redução	Redução
Efeitos sobre lipídeos	↓TG, CT e LDL ↑ HDL ao incluir metformina	↓TG, CT e LDL ↑ HDL ao incluir metformina	↓TG	↓TG, CT e LDL ↑ HDL	↓TG, ↑CT, LDL e HDL	↓ TG
Outros efeitos secundários	Intolerância gastrointestinal (30%), acidose láctica	Intolerância gastrointestinal (30%), acidose láctica	Flatulência (30%)	Intolerância gastrointestinal (30%), Flatulência (30%)	Hepatocida-de grave, edemas (30%)	Hepatocida-de grave, edemas (30%), acidose láctica

HbA1c, hemoglobina glicada A1c; TG, triglicerídeos; CT, colesterol total.

Fontes: CHACRA *et al.* (2005); COORDENADORES DO PROJETO COMBO (2001) ^{222; 242}

2.3.7.1 Insulina

As insulinas podem ser classificadas de acordo com sua origem e perfil farmacocinético. Com relação à origem elas podem ser 1) bovinas, que diferem da insulina humana em 3 aminoácidos (alanina e valina na cadeia A e alanina na cadeia B); 2) suínas, que diferem em apenas 1 aminoácido (alanina na cadeia B); 3) humana e 4) análogos da insulina, obtidas por modificação da insulina humana em laboratório^{243; 244}. Por sua estrutura protéica, a insulina não pode ser utilizada por via oral, pois seria inativada pela ação do ácido e enzimas gástricas, devendo ser utilizada pela via parenteral.

A Tabela 8 resume as principais características das formulações de insulina e mostra as diferenças das curvas cinéticas (concentração/tempo) dos principais tipos de insulina. Cabe frisar, que após administração por via subcutânea, ocorre variabilidade individual na duração e atividade máxima das formulações de insulina e também variabilidade dia a dia no mesmo paciente.

As insulinas de ação rápida incluem a regular, lispro, aspart e a glulisina. A insulina regular pode ser administrada pelas vias intravenosa (IV), intramuscular (IM) ou subcutânea (SC), sendo essa última mais comum. A absorção a partir da via IM é variável e não confiável, especialmente em pacientes hipovolêmicos. O uso da via IV é reservado a situações de emergência como crises hiperglicêmicas, exercendo efeito máximo em 10-30 minutos e sendo rapidamente dissipada²⁴⁵.

As insulinas de ação intermediária incluem a NPH (Isofana) e lenta (Zíncica). Essas insulinas são liberadas lentamente a partir dos pontos de administração SC e alcançam atividade máxima após 6-12 horas²⁴⁵. A insulina NPH apresenta como principais desvantagens uma alta variabilidade no perfil de absorção tanto entre diferentes indivíduos como no mesmo paciente em diferentes dias. Um dos pontos que influenciam essa variação é a qualidade da homogeneização da suspensão de insulina antes da aplicação. Esta deve feita girando-se suavemente o frasco de insulina entre as mãos. As conseqüências dessa não conformidade incluem episódios de hipoglicemia noturna, grandes variações nos níveis de glicemia e insulinemia e hiperglicemia pré-prandial²⁴⁶.

Tabela 8. Características das formulações de insulinas após injeção subcutânea

Preparação/ação	Aparência	Perfil de ação*		
		Início da ação	Pico	Duração
<i>INSULINAS HUMANAS</i>				
Ultra-rápida				
Lispro	Límpida	15-30 min	0,5-3 h	3-5 h
Aspart	Límpida	15-30 min	0,5-3 h	3-5 h
Glulisina	Límpida	15-30 min	0,5-3 h	3-4 h
Inalada	-	10-20 min	0,5-3 h	~6 h
Rápida (R)				
Regular (cristalina)	Límpida	30-60 min	2-4 h	6-8 h
Intermediária				
NPH [§] (Isofana)	Turva	1-2 h	6-12 h	18-24 h
Lenta (Zíncica)	Turva	1-3 h	6-12 h	18-26 h
Longa				
Ultralenta	Turva	4-6 h	10-16 h	24-48 h
Protamina zinco (PZI)	Turva	3-8 h	14-24 h	24-40 h
Detemir	Límpida	3-4 h	Mínimo	> 24 h
Glargina	Límpida	4-6 h	Mínimo [¶]	> 24 h
Misturas				
NPH/Regular 70/30, 50/50	Turva	45 min	7-12 h	16-24 h
Aspart/aspart Protamina 70/30	Turva	10-20 min	1-4 h	15-18 h
Lispro/Lispro Protamina 75/25	Turva	15 min	1-6 h	18-24 h
<i>INSULINAS ANIMAIS</i>				
Rápida (R)		0,5-2 h	3-4 h	6-10 h
NPH (N)		4-6 h	8-14 h	20-24 h
Lenta (L)		4-6 h	8-14 h	20-24 h
Ultralenta (U)		8-14 h	Mínimo	24-36 h

*Perfil de ação aproximado. Os valores podem variar entre pacientes e entre aplicações num mesmo paciente. [§]NPH, Neutra Protamina Hagedorn. [¶]Após um intervalo de tempo de aproximadamente 5 horas, a insulina glargina apresenta um efeito contínuo constante durante um período de 24 h. Fontes: ABRAHAMSON *et al.* (2006); ELI LILLY (2006); GREEN *et al.* (2005); NORDISK (2006) ²⁴⁵; ²⁴⁷²⁵²

As insulinas de ação prolongada são absorvidas mais lentamente que as intermediárias, proporcionando um suprimento “constante” de insulina circulante quando administradas 1-2 vezes ao dia ²⁴⁵. A insulina glargina é um análogo da insulina humana obtido por bioengenharia com atividade prolongada e sem pico de concentração plasmático. É administrada, em geral, 1 vez ao dia por via SC ao deitar, em esquema que pode incluir também insulina regular pré-prandial ou ultra-rápida ²⁴⁵. É obtida pela inserção de duas argininas na região C-terminal da cadeia B e substituição da asparagina pela glicina na posição 21 da cadeia A. Isso dá origem a uma insulina estável e solúvel em pH 4. Quando administrada no tecido subcutâneo (pH 7,4) a solução ácida se neutraliza e precipita em microcristais, que se dissolvem liberando insulina na corrente sanguínea de forma lenta e sem picos. Além disso, apresenta menor variabilidade de absorção de seu sítio de aplicação se

comparada à insulina NPH. A glargina não pode ser misturada a outras insulinas, devido à diferença de pH que pode gerar precipitação²⁵³. O controle da HbA1c em pacientes com diabetes tipo 2 é semelhante comparando as insulinas NPH e glargina. Entretanto, a incidência de hipoglicemias é significativamente menor com a insulina glargina²⁵³.

A detemir é outra insulina análoga solúvel de ação lenta, obtida pela adição de um ácido graxo (ácido mirístico) à insulina humana. Esta modificação promove grande união da detemir à albumina sérica e no tecido subcutâneo tornando sua liberação lenta e seu tempo de ação mais prolongado²⁵³. A detemir é solúvel em pH neutro permanecendo, portanto, líquida na aplicação subcutânea. Isso promove menor variabilidade na absorção e menor incidência de hipoglicemia em relação à insulina NPH e Glargina²⁵³²⁵⁵.

A terapia com insulina tem como vantagem uma atuação direta no mecanismo patogênico do diabetes tipo 2, notadamente a insulinoresistência e a deficiência secretória. Estudos mostram que o uso de insulina melhora significativamente a secreção em pacientes com diabetes tipo 2, pela redução na glicemia, e a sensibilidade periférica²⁴⁸. Deve-se considerar o início do tratamento com insulina quando o paciente apresenta sinais de comprometimento pancreático que impedem o controle somente com agentes orais. Esses sinais podem incluir²²²:

- Perda de peso não desejada
- Cetoacidose diabética
- Estresse metabólico agudo (p.ex. infecção, infarto do miocárdio ou cirurgia)
- Falha no alcance das metas com agentes orais
- Recorrência de complicações agudas
- Gravidez

O tratamento pode ter início com: 1) uma única dose de insulina intermediária ou de ação longa (NPH, glargina, detemir, lenta ou ultralenta) aplicada na hora de deitar, 2) combinação de insulina e agentes orais, 3) tratamento intensivo utilizando insulina intermediária ou longa para cobertura basal e insulina de ação rápida ou ultra-rápida às refeições. Preparações bifásicas (misturas) também se encontram disponíveis.

O tratamento intensivo com insulina, sem uso de hipoglicemiantes orais, tenta mimetizar o padrão da secreção fisiológica. Isso envolve o uso de insulina de ação longa ou intermediária que se aproximam da secreção basal de insulina e insulinas de ação curta, administradas antes das refeições que imitam a secreção de pico de insulina que ocorre após uma alimentação. Enquanto indivíduos normais secretam variáveis quantidades de insulina de acordo com seus níveis de glicemia, pacientes com diabetes necessitarão monitorar seus níveis de glicemia a fim de ajustar às doses de insulina às suas necessidades específicas²⁴⁸.

O principal efeito adverso da insulina são os episódios de hipoglicemia. Estes são dose-dependentes e costumam ser mais freqüentes com insulinas de ação longa, como é o caso da lenta e ultralenta, e perfil farmacocinético mais irregular, como a NPH. A ocorrência de hipoglicemia grave iatrogênica representa um obstáculo real ao alcance dos objetivos terapêuticos em pacientes com diabetes tipo 1, mas não no diabetes tipo 2²⁵⁶. Pacientes com diabetes tipo 2 que apresentam histórico de hipoglicemias severas, ausência de sintomas de alerta, níveis negativos de peptídeo C ou baixo nível de educação em diabetes apresentam maior risco desta complicação. Para prevenir a hipoglicemia noturna, pacientes utilizando insulina regular ou NPH à noite, podem aplicá-las antes do jantar ou do lanche da noite. Além disso, o uso de insulinas ultra-rápidas antes das refeições ou glargina na hora de dormir demonstraram reduzir a incidência desses efeitos²⁵⁶. Outros efeitos adversos relativamente comuns são a lipoatrofia insulínica e a lipodistrofia hipertrófica que surgem nos locais de aplicação da insulina.

2.3.7.2 Sulfoniluréias

As sulfoniluréias reduzem a glicemia pelo aumento na liberação da insulina pelas células beta funcionantes. Elas se ligam a sítios específicos das células β promovendo fechamento dos canais de potássio ATP-dependentes, levando à despolarização da membrana celular e conseqüente abertura dos canais de cálcio. O aumento no influxo de cálcio promove a liberação dos grânulos de insulina pré-formados. Este mecanismo só funciona, portanto, se houver insulina disponível para ser liberada e é mais pronunciado na presença de glicemia elevada²⁵⁷.

A primeira geração de fármacos inclui a tolbutamida (não comercializada) e a clorpropamida (diabinese®). A segunda geração inclui a glibenclamida (daonil®), gliclazida (diamicron MR®) e a glimepirida (amaryl®). Os fármacos de segunda geração são mais potentes e têm melhor perfil farmacocinético e de segurança^{191; 258}.

As sulfoniluréias reduzem a glicemia basal em 50-60 mg/dl e a HbA1c em 1-2% (Tabela 6). Elevam a insulinemia e não apresentam efeitos significativos sobre o perfil lipídico dos pacientes. No UKPDS, as sulfoniluréias foram associadas a uma redução nos eventos microvasculares em comparação ao tratamento nutricional, mas não produziram redução significativa na mortalidade e complicações macrovasculares. Esta ausência de benefícios cardiovasculares pode estar relacionada à hiperinsulinemia produzida pelos fármacos, associada à síndrome metabólica²⁵⁸.

A eficácia das sulfoniluréias tende a se reduzir com o tempo de uso. Essa é uma das principais desvantagens dessa categoria e se deve provavelmente a uma exaustão das células beta^{257; 258}. Os pacientes com maior probabilidade de responder bem às sulfoniluréias têm diagnóstico recente de DM (<5 anos), idade superior a 40 anos, peso 110-160% do peso ideal, glicemia basal <200 mg/dl, nunca precisaram de insulina ou necessitam de doses <40U/dia²⁵⁹.

As principais reações adversas associadas são ganho de peso e hipoglicemia. O ganho de peso se deve ao aumento na insulinemia e pode chegar a 4-6 Kg²⁵⁸. A hipoglicemia é freqüente principalmente com a clorpropamida, devido ao tempo de meia-vida mais longo. Indivíduos idosos, que pulam refeições ou praticam atividade física intensa são mais suscetíveis²⁵⁸. A fim de evitar hipoglicemia, os pacientes devem ser aconselhados a utilizar os medicamentos junto das refeições e não permanecer em jejum por períodos prolongados.

As sulfoniluréias são fármacos de escolha em pacientes não obesos e devem ser iniciadas em baixas doses e ajustadas em intervalos de 1-4 semanas. Apesar de haver uma dose máxima recomendada pelos fabricantes para cada sulfoniluréia, estudos demonstraram que há uma “dose máxima efetiva”, a partir da qual novos aumentos de dose incrementam pouco os efeitos terapêuticos e muito a incidência de reações adversas²⁶⁰. O aumento da dose até a dose máxima efetiva (não a dose máxima diária) justifica-se pela questão do custo do tratamento, entretanto, em longo prazo será necessário adicionar um segundo agente²⁵⁸.

2.3.7.3 Secretagogos não sulfoniluréias

Os agentes secretagogos de insulina não sulfoniluréias são representados pela repaglinida (novonorm®, prandin®) e nateglinida (starlix®), disponíveis desde 1998 e 2001, respectivamente. Estes dois fármacos, na verdade, pertencem a classes distintas, sendo a repaglinida da família das glinidas e a nateglinida um derivado da fenilalanina ²⁶¹. Estimulam a liberação por mecanismo semelhante às sulfoniluréias, entretanto via sítio de ligação a receptor distinto. Apresentam um tempo de meia-vida curta estimulando a liberação de insulina por curtos períodos de tempo ^{258; 262}. Têm um começo de ação rápido (30 min) e de curta duração, restrito ao período pós-prandial (4h) ²⁵⁹. Este sistema conhecido como “liga-desliga” promove redução na glicemia da ordem de 50 mg/dl e da HbA1c em 0,5-1,0%. A repaglinida parece apresentar maior eficácia reduzindo a HbA1c em 1,0-1,5%, de forma similar às sulfoniluréias ²⁶². Em comparação às sulfoniluréias, produzem menos episódios de hipoglicemia, menos hiperinsulinemia, ganho de peso e possível exaustão das células beta. Seu uso é feito antes das refeições, reduzindo a glicemia pós-prandial. Ambos os agentes não apresentam efeitos sobre o perfil lipídico e são metabolizados pelo citocromo P450 3A4, sendo a nateglinida também é metabolizada pelo 2C9 ²⁵⁸. O uso da repaglinida associado à gemfibrozila, um inibidor do 3A4, mostrou aumentos significativos de concentração plasmática resultando em hipoglicemia prolongada. Por isso, essa combinação deve ser usada com precaução e monitorização rigorosa ²⁶².

Apesar das vantagens aparentes sobre as sulfoniluréias, as glinidas não apresentam vantagens comprovadas sobre esses agentes no controle da glicemia pós-prandial. Essa falta de evidência leva a crer que a escolha desse grupo deve levar em consideração outros fatores que não o controle da glicemia pós-prandial e ter em conta os custos do tratamento ²⁶¹.

2.3.7.4 Biguanidas

O efeito antidiabético das biguanidas é conhecido há décadas, mas devido à ocorrência de acidose láctica, somente a partir de 1995 essa classe passou a ser

utilizada na rotina clínica. A metformina é o único fármaco dessa categoria atualmente disponível em nosso meio ¹⁹¹. Seu efeito é essencialmente extra-pancreático. Seu principal mecanismo de ação é reduzir a produção de glicose hepática (glicogenólise e gliconeogênese) aumentando sua sensibilidade à insulina. Secundariamente, também melhora a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos (principalmente músculos) e reduz a absorção intestinal de glicose ^{258; 259}. A redução da absorção não parece ser clinicamente significativa e a melhora na ação muscular da insulina parece estar relacionada a aumento na atividade da tirosina quinase e do receptor de insulina, e aumento do transportador GLUT-4 ²⁶³. Não atua na secreção de insulina e não causa hipoglicemia ^{258; 259}.

A redução na glicemia esperada com uso da metformina é da ordem de 50-80 mg/L e na HbA1c de 1-2% (Tabela 6). Sua eficácia tende a diminuir com o tempo de uso, por mecanismos ainda desconhecidos. Evidências mostram que a metformina reduz o risco de complicações e mortalidade relacionadas ao diabetes e o infarto do miocárdio e é superior às glitazonas e dieta na redução da HbA1c e às sulfoniluréias e insulina na perda de peso ²⁶⁴. Além disso, é o único antidiabético oral que, em monoterapia, mostrou reduzir o risco de complicações macrovasculares ^{258; 259}. Outros efeitos incluem redução dos níveis de LDL-c e triglicerídeos em 5 a 10 mg/dl e pequeno efeito sobre o HDL-C ²⁵⁸. É capaz de produzir também perda ou manutenção de peso e não aumenta a insulinemia ²⁵⁹.

Os principais efeitos adversos são gastrintestinais. Aproximadamente 20-30% dos pacientes se queixam de gosto metálico, anorexia, náuseas, distensão abdominal e diarréia. Estes efeitos tendem a melhorar com a continuação do tratamento e podem ser reduzidos com aumento gradual da dose, iniciando com doses baixas, pelo uso com alimentos ou uso de sistema de liberação controlada ^{258; 263}. Estima-se que menos de 5% dos pacientes sejam incapazes de tolerar a medicação devido aos seus efeitos adversos ²⁶³. A incidência de acidose láctica com metformina é de 0,03 por 1000 pacientes/ano, sendo fatal em 30-50% dos casos. Achados recentes mostram que quando as contra-indicações da metformina são seguidas, a incidência de acidose láctica cai a zero ²⁶⁴.

A metformina é indicada a pacientes com diabetes tipo 2, especialmente com sobrepeso, obesidade, dislipidemia ou aqueles não controlados com secretagogos. Recomenda-se iniciar com 500mg por via oral duas vezes ao dia, às principais refeições. Formulação de liberação controlada (Glifage XR®) iniciar com 500mg uma

vez ao dia no jantar. Esta formulação utiliza um sistema de difusão GelShield, que libera a metformina no organismo de forma mais lenta, promovendo melhor tolerância gastrointestinal. A dose pode ser aumentada a cada 2 semanas até o máximo de 3g/dia, divididas em até 3 tomadas^{258; 263; 265}.

2.3.7.5 Glitazonas ou Tiazolidinedionas

A troglitazona, primeiro fármaco da classe, foi lançada em 1997 e retirada em 2000 devido a casos de hepatotoxicidade grave. Os fármacos disponíveis desse grupo, a rosiglitazona (avandia®) e pioglitazona (actos®), foram introduzidos no mercado em 1999 e não apresentaram até o momento problemas semelhantes²⁶¹. Esses agentes se ligam ao receptor nuclear PPAR γ (peroxisome proliferator activator receptor-gamma), afetando a transcrição gênica em células alvo. Essa alteração de função gênica nos adipócitos regula primariamente o metabolismo de ácidos graxos reduzindo os níveis plasmáticos em 20-40%. Essa redução sérica de ácidos graxos livres melhora a ação da insulina nos músculos e melhora a função das células beta, pela redução da lipotoxicidade. Esse aumento de função das células beta chega a 60% e, diferentemente das sulfoniluréias, tende a se manter por pelo menos 2 anos. As tiazolidinedionas não afetam diretamente a secreção de insulina e, por isso, não causam hipoglicemia^{258; 261}.

Utilizadas em monoterapia, as glitazonas reduzem a glicemia de jejum em 35-40 mg/dl e a HbA1c em 1,0-1,5%. Exercem um efeito distinto sobre o perfil lipídico. A rosiglitazona aumenta o LDL em 13-18 mg/dl, não tem efeito sobre triglicerídeos, aumenta HDL em 2 a 3,4 mg/dl. A pioglitazona apresentam efeito neutro sobre LDL, reduzem triglicerídeos em 26 a 53 mg/dl e aumentam HDL em 3,6 a 5,5 mg/dl. Ambos os agentes podem reduzir os nível de LDL pequena e densa²⁵⁸. A eficácia das glitazonas é considerada semelhante às sulfoniluréias e metformina. Como efeitos adicionais benéficos estariam as alterações de perfil lipídico (principalmente pioglitazona), redução da excreção renal de albumina, da pressão arterial e dos níveis de inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1)^{202; 262}. Aumentos no PAI-e estão relacionados ao estado pró-trombótico observado no pacientes com DM tipo 2 e insulinoresistência²⁰².

As principais reações adversas são edema e ganho de peso (por volta de 2 Kg). Este deve-se a uma redistribuição da gordura corporal, com aumento da gordura subcutânea e redução da gordura visceral. O aumento de peso pode estar relacionado também a um aumento no volume plasmático (edema) ²⁵⁸. É um efeito dose-dependente. O ganho ponderal pode atingir 3,5 a 4 kg com rosiglitazona na dose de 8 mg/dia ou pioglitazona na dose de 30–45 mg/dia. A associação de uma das drogas com metformina reduz em 50% o aumento de peso, principalmente quando a introdução da glitazona é posterior à introdução do metformina ²⁰².

Recentemente, achados relacionaram o uso de rosiglitazona com aumento no risco de eventos cardiovasculares e morte. Ainda que os resultados sejam controversos, um estudo recente de metanálise mostrou uma odds ratio de 1,43 (IC95% 1.03 a 1.98; p = 0.03) para infarto do miocárdio e de 1,64 (IC95% 0.98 a 2.74; p = 0.06) para morte por causas cardiovasculares ⁴⁷.

2.3.7.6 Inibidores da alfa-glucosidase

Os inibidores da alfa-glucosidase encontram-se disponíveis desde 1996 e incluem a acarbose (glucobay®) e o miglitol (não disponível no Brasil). Estes fármacos reduzem a absorção de carboidratos no intestino delgado, com resultados primários na glicemia pós-prandial. Atuam inibindo as α -glucosidases (maltases, sacarases, dextrinases, glucoamilases) presentes nas vilosidades intestinais, que são as enzimas responsáveis pela quebra da sacarose, maltose e outros oligossacarídeos em monossacarídeos (glucose, frutose, galactose). Inibem também em menor extensão a α -amilase, responsável pela quebra de amidos complexos. O resultado é um retardamento na digestão de carboidratos ^{258; 259; 263}. A acarbose atua localmente na parede intestinal, sofrendo mínima absorção e sendo eliminada pela fezes ²⁶².

A eficácia dos inibidores de absorção de carboidratos é menor do que a maioria dos hipoglicemiantes orais. Em comparação com placebo, houve queda principalmente na glicemia pós-prandial de 15-130 mg/dl e na HbA1c de 0,5-1,0%. Também foi demonstrada uma pequena queda nos níveis de triglicerídeos. Devido à baixa eficácia, são raramente utilizados isoladamente e não são recomendados

como terapia inicial em pacientes com hiperglicemia moderada a grave (HbA1c $\geq 9\%$). São mais úteis em associação com outros hipoglicemiantes orais ²⁶².

Estes agentes não alteram os níveis de insulina e, por isso, não causam hipoglicemia se usados em monoterapia ^{258; 261}. Quando em associação com secretagogos podem ocorrer episódios de hipoglicemia, que devem ser revertidos pela ingestão de glicose. O uso de açúcares complexos nesses pacientes pode não apresentar a eficácia esperada devido a inibição de sua absorção pelos inibidores da α -glucosidase em uso ²⁵⁸.

As principais reações adversas são gastrintestinais, como desconforto abdominal (11%-21%), diarreia (28%-33%) e flatulência (41%-77%). Estão relacionados à presença de açúcares não digeridos no trato gastrintestinal baixo e podem ser minimizados pelo aumento lento da dose da medicação ²⁵⁸. Os efeitos são dose-dependentes (aumentam com aumento da dose), tempo-dependentes (diminuem com o tempo) e dieta-dependentes (aumentam com consumo de carboidratos) ²⁵⁹. Pacientes com doença inflamatória intestinal, obstrução intestinal ou predisposição, cirrose hepática ou redução da função renal (creatinina sérica < 2 mg/dl) não devem utilizar esses medicamentos ²⁵⁸.

2.3.7.7 Gliptinas

Nos últimos 30 anos, o GLP-1 tem sido reconhecido como um importante contribuinte para a manutenção da glicemia e isso fez com que o diabetes fosse visto como uma doença multihormonal. Pacientes com DM2 apresentam diminuição dos níveis de GLP-1 no estado pós-prandial, contribuindo para a redução do estímulo fisiológico da secreção de insulina e não permitindo a supressão do glucagon. O GLP-1 tem uma vida média extremamente curta por ser inativado pela enzima DPP-IV, e, com uso de inibidores dessa enzima, os níveis de GLP-1 ativo aumentam em duas a três vezes ²³³.

As gliptinas são uma nova classe de antidiabéticos orais que atuam inibindo a Dipeptidil Peptidase IV (DPP-IV) e conseqüentemente retardando a degradação das incretinas intestinais produzidas principalmente durante as refeições. A principal ação da sitagliptina (Januvia®) e vildagliptina (Glvus®) consiste na estabilização dos

níveis plasmáticos de GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1), com ação menos pronunciada sobre o GIP (Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide). A utilização das gliptinas em monoterapia pode promover redução da HbA1c em 0,6% a 1,8%, sendo as maiores reduções observadas em pacientes com HbA1c inicial acima de 9%. Podem ser utilizadas em associação com outros hipoglicemiantes orais ou insulina²³³.

As principais reações adversas observadas nos ensaios clínicos foram infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, cefaléia, diarreia e artralgia. Reações menos freqüentes incluem elevação do ácido úrico, pequena redução na fosfatase alcalina e aumento na contagem de leucócitos. A posologia recomendada para a sitagliptina é de 100mg em dose única diária com ou sem alimentos. Para a vildagliptina é recomendada posologia de 50mg a 100mg ao dia. O fabricante recomenda dividir a dose de 100mg em duas tomadas diárias, devido às evidências de menor risco de elevação de transaminases hepáticas^{266; 267}.

2.3.7.8 Anti-hipertensivos

Não há restrições ao uso de nenhum dos agentes antihipertensivos disponíveis no mercado em pacientes com diabetes tipo 2²⁶⁸. Recomendam-se como tratamento inicial, entretanto, classes de fármacos que tenham demonstrado redução de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes. Esses agentes incluem Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), Antagonistas de Receptor da Angiotensina II (ARAII), Beta-Bloqueadores, Diuréticos e Bloqueadores de Canais de Cálcio (BCC)⁸. Durante o tratamento, devem ser observados alguns fatores complicantes desses agentes (Tabela 9). A manifestação de efeitos adversos poderá requerer ajuste de doses dos antihipertensivos ou outras medicações (ex. hipoglicemiantes) ou mesmo substituição do tratamento.

Na maioria das vezes, serão necessárias associações de dois ou três medicamentos a fim de se alcançar o controle pressórico. Recomenda-se que a pressão arterial seja reduzida a valores inferiores a 130/80 mmHg e a 125/75 mmHg, se houver proteinúria >1g/24h, por serem pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares²⁶⁸. Pode-se tentar medidas não farmacológicas durante três meses

em pacientes com até 139 mmHg de pressão sistólica ou 89 mmHg de pressão diastólica (PAD). Pacientes com níveis de PAS > 140 mmHg ou PAD > 90 mmHg devem receber medicamentos, além das medidas não farmacológicas²⁶⁹.

Os IECA e ARAlI demonstraram benefícios em pacientes com diabetes tipo 2 acompanhada de microalbuminúria. Houve redução do risco de infarto do miocárdio e eventos cardiovasculares e retardo na progressão da nefropatia^{8; 269}. Não há estudos comparativos que demonstrem diferenças significativas entre essas duas classes para pacientes com diabetes tipo 2²⁷⁰. Recomenda-se que todo paciente com diabetes e hipertensão seja tratado em um regime que inclua um inibidor da ECA ou ARAlI. Se for necessária adição de um segundo fármaco para alcance dos objetivos terapêuticos, deverá ser adicionado um diurético tiazídico ao tratamento⁸.

Os beta-bloqueadores em hipertensos aumentam o risco de desenvolvimento de diabetes^{268; 271}. Esses agentes devem ser preferidos quando há indicação específica, como na doença arterial coronariana²⁶⁸. Fármacos com efeito simpatomimético intrínseco e bloqueadores β 1-seletivos com ação β 2-agonista parecem ter efeito menor sobre o controle glicêmico²⁶⁹.

Os diuréticos tiazídicos devem ser utilizados em baixas doses em pacientes com diabetes. Trazem benefício aos diabéticos hipertensos, reduzindo em 36% o risco de Acidente Vascular Cerebral (AVC) fatal e não fatal, e em 20% os eventos cardiovasculares, mas não para mortalidade e eventos coronarianos fatais e não fatais. Diuréticos tiazídicos podem piorar o controle glicêmico de modo dose-dependente²⁶⁸.

Os bloqueadores de canais de cálcio diidropiridínicos (ex. nifedipino) são inferiores aos IECA na redução de eventos cardiovasculares e aos ARAlI na redução da insuficiência cardíaca. Os BCC não diidropiridínicos, como o verapamil, demonstraram redução na mortalidade cardiovascular semelhante aos beta-bloqueadores⁸.

Tabela 9. Fatores complicantes do uso de antihipertensivos em pacientes com diabetes

Diuréticos	Inibidores da ECA	Bloqueadores de canal de Cálcio	Beta-bloqueadores (não seletivos)	Beta bloqueadores	Antagonistas da angiotensina II
Tiazidas podem causar dislipidemia em curto prazo	Podem intensificar os efeitos hipoglicemiantes de antidiabéticos resultando em hipoglicemia severa	Podem aumentar o risco de infarto do miocárdio em diabéticos (dados controversos)	Pode ter efeitos adversos sobre o controle glicêmico e níveis lipídicos	Hipotensão ortostática pode ser um problema em pacientes com neuropatia autonômica	Não dados disponíveis em longo prazo para pacientes diabéticos
Tiazidas e diuréticos de alça podem causar hiperglicemia	Aumento de 3,5 vezes no risco de hipoglicemia encontra-se documentado Sem evidências de efeito protetor renal no UKPDS	Podem afetar a tolerância à glicose pela influência na secreção de insulina e utilização da glicose	Pode reduzir os sinais de alerta da hipoglicemia e atrasar a recuperação da hipoglicemia Pode inibir a secreção da insulina em pacientes diabéticos		

Fonte: STANDL (1999)²⁰⁸

2.3.7.9 Hipolipemiantes

O uso de fármacos hipolipemiantes é recomendado a pacientes diabéticos com objetivo de estabilizar ou reduzir a evolução da aterosclerose e prevenir eventos cardiovasculares. A despeito da importância dessa abordagem e das recomendações internacionais, a dislipidemia continua sendo um problema subtratado nesses pacientes²⁷².

As estatinas são fármacos de primeira escolha no tratamento da dislipidemia em pacientes com diabetes, independentemente da presença de outras doenças cardiovasculares associadas. O objetivo primário do tratamento é atingir valores de LDL-C inferiores a 100mg/dl. Em pacientes de alto risco, uma meta de LDL-C inferior a 70mg/dl, utilizando alta dose de estatina, é considerada uma opção^{8; 273; 274}.

Os níveis de triglicerídeos são considerados atualmente fatores de risco independentes para doença arterial coronariana e pancreatite aguda²⁷⁵. O uso de

fibratos (ex. gemfibrozila) leva a queda nos níveis de triglicerídeos e aumento de HDL que associam-se a reduções nos eventos cardiovasculares em pacientes com doença cardiovascular, HDL baixo e níveis de LDL próximos ao normal⁸. Outros agentes altamente efetivos na redução de triglicerídeos são a niacina e omega-3. As estatinas são consideradas moderadamente eficazes nessa indicação²⁷⁵.

O uso de associações entre hipolipemiantes pode ser útil no alcance dos objetivos terapêuticos, entretanto, devem ser utilizadas com cautela devido ao aumento na incidência de efeitos adversos^{276; 277}. O uso de estatina e ezetimiba juntos promove redução no LDL-C maior (15-20%) do que os agentes isolados. O ezetimiba é um inibidor da absorção intestinal do colesterol. O uso de sequestrantes de ácidos biliares (ex. colestiramina) associado a estatina também pode ser efetivo em reduzir níveis de LDL, ainda que possa elevar os níveis de triglicerídeos em pacientes hipertrigliceridêmicos²⁷⁶. A associação de estatinas com niacina apresenta bons resultados principalmente em termos de elevação do HDL-C. Neste caso o risco principal é a hepatotoxicidade induzida pela niacina e a intolerância de boa parte dos pacientes, principalmente em doses altas (>2000mg/dia). Infelizmente, doses ao redor de 1000 mg/dia apresentam apenas eficácia moderada²⁷⁶. O uso de estatinas associadas a fibratos apresenta grande efetividade, entretanto, deve ser utilizada com cautela. O risco de miopatia aumenta, particularmente em pacientes com predisposição a doenças renais e há relatos de rabdomiólise devido a combinações de sinvastatina, lovastatina e atorvastatina com fibratos. Estudos de curto e médio prazos não mostraram aumento no risco, sugerindo que em pacientes de difícil controle estas associações podem ser utilizadas por curto período de tempo^{276; 277}.

2.3.7.10 Antiagregantes plaquetários

Pacientes com diabetes tipo 2 apresentam maior risco de trombose e eventos cardiovasculares, associados *in vivo* a um excesso de liberação de tromboxano. Este mediador é responsável pelo aumento na agregação plaquetária e conseqüente formação do trombo. Agentes antiagregantes plaquetários atuam inibindo esse mecanismo tromboxano-mediado, reduzindo o risco de eventos isquêmicos²⁷⁸.

O Ácido Acetilsalicílico (AAS) bloqueia a síntese de tromboxana nas plaquetas por acetilação e inibição da enzima cicloxigenase. É utilizada como estratégia de prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos e não diabéticos. Estudos de grande escala e metanálises dão suporte ao uso do AAS em pacientes com diabetes tipo 2, em prevenção secundária, contanto que não existam contra-indicações ²⁷⁸.

O AAS apresenta eficácia na prevenção de eventos, como infarto do miocárdio e acidente cerebrovascular, reduzindo sua incidência em torno de 25%. Essas reduções foram comparáveis as de indivíduos não diabéticos. Não há evidências indicando que associação de AAS com outros agentes anti-plaquetários seja mais efetiva do que AAS em monoterapia ²⁷⁸. O uso de baixas doses (75-162 mg/dia) apresenta a mesma ou maior efetividade em relação a doses mais altas e, possivelmente, é mais segura. Recomenda-se o uso de AAS como prevenção primária em pacientes com diabetes tipo 2 e risco aumentado de eventos cardiovasculares (idade >40 anos, história familiar, hipertensão, tabagismo, dislipidemia, albuminúria) ²⁷⁸.

O maior risco do uso do AAS está relacionado à lesão da mucosa gástrica e hemorragia gastrintestinal. O risco de sangramento com uso de AAS, inclusive em baixas doses, aumenta na ordem de 1,6 vezes. Formulações de liberação entérica parecem não reduzir a incidência desses eventos ²⁷⁸. Isso devido às reações adversas estarem relacionadas à inibição da cicloxigenase e não apenas com mecanismo de lesão direta da mucosa gástrica pelo fármaco. Pacientes com alergia conhecida ao AAS, tendência a sangramento, terapia anticoagulante, histórico recente de sangramento gastrintestinal e doença hepática clinicamente ativa não devem receber tratamento com AAS. Outros agentes antiagregantes, como clopidogrel, podem ser alternativas razoáveis nesses casos ²⁷⁸.

2.3.8 Algoritmo de tratamento

Apesar de não haver dados específicos disponíveis no Brasil, autores defendem que na América Latina um paciente pode apresentar, no momento do diagnóstico de diabetes, em média 9-12 anos de evolução da doença ²⁷⁹. Como

resultado, muitos pacientes não são identificados até o surgimento de complicações crônicas. Assim, o primeiro passo no tratamento de um paciente deve ser uma avaliação criteriosa do nível de controle glicêmico e a presença/estágio de complicações. Posteriormente define-se a estratégia de intervenção terapêutica e seguimento do paciente ²²².

A avaliação inicial do risco do paciente inclui o controle glicêmico e os fatores de risco micro- e macrovasculares. O exame de HbA1c deve ser somado aos resultados de auto-monitorização da glicemia (capilar) ou exames de GJ e 2h pós-prandial. Os testes para rastreamento de doença microvascular são a microalbuminúria, indicador de nefropatia, exames dos pés para neuropatia e doença vascular e exame oftalmológico, para avaliar presença de retinopatia. A avaliação do risco macrovascular inclui medida da pressão arterial, perfil lipídico, IMC e circunferência abdominal. A história do paciente é importante a fim de identificar outros fatores de risco como tabagismo e abuso de álcool ²²².

É também importante rastreamento para depressão, sintomas de neuropatia autonômica (disfunção erétil, constipação, diarreia) e ligados à hiperglicemia (infecções do trato urinário, visão borrada, infecções de pele, vaginites, entre outras). Considerando a importância do autocuidado no diabetes, o paciente deve também ser avaliado quanto a habilidades de auto-monitorização e cuidado (p.ex. aplicação de insulina, teste de glicemia) e conhecimentos sobre a doença e tratamento. Isso poderá orientar a elaboração de um plano de educação para o paciente ²²².

A estratégia de intervenção no diabetes tipo 2 deve ser dinâmica e adaptada à fase da história natural da doença. Considerando tempo de evolução, grau de comprometimento da função das células beta, surgimento de complicações crônicas e risco cardiovascular total do paciente deve-se optar pelo tratamento não farmacológico isolado ou emprego de medicamentos. A terapia farmacológica geralmente inicia-se com monoterapia oral e, a partir da resposta observada e seguimento, poderá passar para associação de medicamentos por via oral, insulina mais medicamentos orais até insulinização plena ²⁶³.

A Associação Americana de Diabetes e a Associação Européia para o estudo do Diabetes publicaram recentemente um algoritmo de tratamento consensuado em que a escolha da medicação deve basear-se nos resultados de controle glicêmico encontrados no momento do diagnóstico. Além disso, reforça a importância das

glitazonas, sulfoniluréias e insulinas como medicamentos que devem ser associados à metformina em caso de falha terapêutica²⁸⁰.

O risco de hipoglicemia pode ser um obstáculo ao alcance de metas terapêuticas ideais de glicemia. Este fator, entretanto, justifica-se mais pelo medo do que pela evidência científica, visto a incidência de hipoglicemia ser muito baixa em estudos em que os pacientes alcançavam controle glicêmico estrito. Além disso, medicações orais mais recentes e análogos de insulina são opções para redução da incidência desse problema. Deve-se ter em mente que o não alcance de valores desejáveis de HbA1c requer sempre revisão e modificação da estratégia terapêutica²²².

Quando a resistência à insulina predomina, evidenciada por obesidade central, hipertensão arterial e dislipidemia, o tratamento inicial deve ser com medicamentos sensibilizadores (metformina e/ou glitazonas). Para os pacientes com peso normal ou com perda involuntária de peso, com níveis glicêmicos mais elevados, as opções terapêuticas são os secretagogos de insulina (sulfoniluréias e glinidas) ou a própria insulina. Nas duas situações é comumente necessário combinação de dois ou três medicamentos orais, com mecanismos de ação diferentes. Nos casos em que ainda persista a hiperglicemia pós-prandial e entre aqueles nos quais ela se manifesta isoladamente, pode ser indicada a acarbose¹⁹¹.

Os pacientes estáveis e com controle satisfatório podem ser avaliados pela equipe multidisciplinar a cada três ou quatro meses. Nestas avaliações deve-se realizar sempre a medida do peso, circunferência abdominal, pressão arterial e o exame dos pés. Laboratorialmente, realiza-se medida da glicemia e HbA1c. Recomenda-se avaliação do perfil lipídico anualmente. Pacientes de difícil controle podem ser avaliados com maior frequência, adequada ao caso^{191; 222}.

A automonitorização da glicemia pelo paciente pode fornecer informações valiosas sobre o controle ao longo do dia, úteis na revisão do plano alimentar e esquemas de medicação²²². Para pacientes em uso de insulina, deve ser considerada parte integrante do processo de cuidado. Usuários de esquema de múltiplas injeções de insulina devem verificar glicemia capilar três ou mais vezes ao dia. Em pacientes utilizando menos injeções diárias ou medicação oral não há consenso sobre a frequência, entretanto demonstrou-se que a automonitorização é muito útil no alcance das metas glicêmicas. A fim de se atingir níveis pós-prandiais adequados, pode-se realizar o teste capilar após as refeições⁸. O registro da

glicemia capilar pode ser feito também em um diário, utilizando como estratégia uma rotina de testes em diferentes horários do dia, conforme o dia da semana. Esse padrão de registro é essencial principalmente para ajuste das doses de insulina em pacientes em início de tratamento ou que sofreram alteração recente no esquema terapêutico ⁸.

2.4 ATENÇÃO FARMACÊUTICA NO DIABETES MELLITUS: O ESTADO DA ARTE

A quantidade de trabalhos científicos publicados sobre o papel do farmacêutico no cuidado de pacientes diabéticos é bastante relevante, principalmente na última década. Os estudos pioneiros datam de trinta anos atrás e relatam experiências desenvolvidas principalmente no ambiente hospitalar, coincidindo com um período de forte desenvolvimento da farmácia clínica. Os primeiros trabalhos em farmácia comunitária só vieram a ser publicados na década de 90, anos depois da popularização do conceito de atenção farmacêutica por meio do artigo de Hepler & Strand (1990) e dos avanços no desenvolvimento dessa prática ²⁴. Em 1992, Ponte argumentava que o farmacêutico encontrava-se em uma posição estratégica para aconselhamento e monitorização de pacientes diabéticos, além de poder servir como um recurso para médicos e outros profissionais da saúde ²⁸¹.

Um dos primeiros trabalhos internacionais sobre atenção farmacêutica em diabetes foi publicado em 1996. Jaber *et al.* desenvolveram um ensaio controlado randomizado com 39 pacientes ambulatoriais afro-americanos com diabetes tipo 2. A intervenção consistiu em educação do paciente, aconselhamento sobre os medicamentos, instruções sobre dieta e exercícios, monitoramento da glicemia e ajustes no tratamento hipoglicemiante. Após 4 meses de acompanhamento, os pacientes do grupo intervenção obtiveram melhora significativa na hemoglobina glicada, mas não na pressão arterial, perfil lipídico, função renal, peso e qualidade de vida ²⁸².

No ambiente de atenção primária, em 1998 Coast-Senior *et al.* publicaram um estudo relatando resultados de um programa farmacêutico que incluiu educação em diabetes, aconselhamento sobre os medicamentos, monitoramento e início e/ou ajuste no uso de insulina. Os pacientes que necessitavam de melhor controle eram encaminhados pelos médicos e 23 pacientes foram acompanhados por 27 semanas em média. Foi observada queda significativa na hemoglobina glicada (2,2%) e nas concentrações de glicemia em jejum (65 mg/dL). Episódios sintomáticos de hipoglicemia ocorreram em 35% dos pacientes e nenhum desses necessitou atendimento médico por isso. Os autores concluem que a participação do farmacêutico na equipe multiprofissional pode melhorar o controle dos pacientes

diabéticos que requerem insulina ²⁸³. Em outro estudo de atenção primária 139 pacientes foram submetidos à atenção farmacêutica que incluía educação, contatos por telefone e monitoramento de resultados terapêuticos por 6 meses. Foi observada uma queda de 1,9% na HbA1c (IC95% 1,5-2,3), entretanto os únicos fatores associados a esse resultado na regressão logística foram os valores basais de HbA1c e diagnóstico recente de diabetes ²⁸⁴.

Um trabalho desenvolvido na Califórnia (EUA) avaliou o impacto de reuniões mensais com grupos de 10-18 diabéticos, lideradas por uma enfermeira educadora em diabetes e com a participação de psicólogo, nutricionista e farmacêutico. No período entre as reuniões os pacientes eram contatados por telefone para orientações. Este ensaio clínico randomizado com duração de 6 meses mostrou reduções de 1,3% na HbA1c no grupo intervenção e de 0,2% no grupo controle ($p < 0,0001$) e nos custos com a utilização de serviços hospitalares ²⁸⁵. Resultados semelhantes foram encontrados em Seattle (EUA) em reuniões multidisciplinares com aproximadamente 8 pacientes diabéticos, com duração de uma manhã, que incluíam consultas com um médico, uma enfermeira e um farmacêutico clínico, juntamente com sessões de educação em grupo. Após 24 meses eles observaram queda significativa na HbA1c, melhora na qualidade de vida e satisfação dos pacientes e redução nas consultas com especialistas e de pronto-socorro ²⁸⁶.

Berringer *et al.* desenvolveram um programa de atenção farmacêutica para a farmácia comunitária integrado à dispensação de medicamentos. Este consistia em reunir e avaliar dados objetivos e subjetivos durante cada retirada de medicamentos com receita médica e prover recomendações ao paciente e ao médico. Eles acompanharam um grupo de 101 pacientes, sendo que 62 (67%) completaram 6 meses e 52 (63%) completaram 12 meses de estudo. Os resultados de glicemia não foram significativos nos primeiros 6 meses, mas caíram em média 29,3 mg/dL em 1 ano ($p < 0,05$), sem mudanças na frequência de automonitorização. Foram feitas 20 recomendações aos médicos das quais 75% foram implementadas. Os autores argumentam se tratar de um modelo efetivo e eficiente para provisão da atenção farmacêutica, por estar integrado à rotina de dispensação ²⁸⁷.

Em um estudo retrospectivo realizado em uma clínica especializada em diabetes no Texas (EUA), foram comparados os prontuários dos últimos 3 anos de 87 pacientes cujo tratamento foi manejado em conjunto por farmacêutico e médico e de 85 pacientes que receberam cuidados normais da clínica. O número de visitas no

grupo de estudo foi maior e não houve diferença significativa na HbA1c e glicemia em jejum entre os grupos. O risco relativo para alcance de uma HbA1c \leq 7% foi significativo no grupo de estudo (RR 5,19 IC95% 2,62 – 10,26) sem mudanças na frequência de hipoglicemia ²⁷³. Em Newington, Connecticut (EUA) uma clínica de diabetes observou 70 pacientes que tiveram consultas de 30 min com o farmacêutico a cada 6-8 semanas que incluíam educação, orientações sobre os medicamentos, monitoramento e manejo. Após 9 a 12 meses, encontrou-se melhora significativa nos resultados de HbA1c, PA, colesterol total, triglicerídeos e níveis de microalbuminúria. O estudo demonstra que um farmacêutico clínico pode efetivamente participar no cuidado de pacientes diabéticos mal controlados encaminhados pelo médico ²⁸⁸.

Cranor *et al.* desenvolveram um estudo quase-experimental na Carolina do Norte (EUA) no qual um programa de atenção farmacêutica foi aplicado a uma coorte de pacientes diabéticos em 20 farmácias comunitárias por mais de 5 anos. Nos primeiros 7-9 meses do estudo a adesão dos pacientes às consultas foi de 87% e foram feitas 3,7 visitas por paciente. Após 5 anos, mais de 50% dos pacientes apresentaram melhora na HbA1c e o número de pacientes controlados (HbA1c<7%) cresceu ao longo do tempo. Os custos médicos diretos caíram entre U\$ 1.200,00 a U\$ 1.872,00 dólares por paciente por ano e houve um aumento na produtividade, devido ao menor número de dias de trabalho perdidos, foi estimado em U\$ 18.000,00 dólares anualmente. Os pacientes com valores basais de HbA1c e custos médicos mais elevados apresentaram os melhores resultados ao longo do tempo e em uma análise de regressão logística a atenção farmacêutica não emergiu como um fator significativo na redução da HbA1c ^{289,291}.

Na Austrália, Krass *et al.* avaliaram o efeitos de um serviço farmacêutico especializado implementado em farmácia comunitária para pacientes diabéticos. O protocolo incluía avaliações da adesão ao tratamento e revisão da farmacoterapia. Comparando resultados após 9 meses de 106 pacientes do grupo estudado com 82 do grupo controle houve melhora significativa na adesão terapêutica auto-relatada, redução significativa no número de medicamentos em uso de 8,2 para 7,7 por paciente atendido e a prevalência de mudanças no tratamento foi maior no grupo intervenção (51% vs 40%). Foram realizadas 13,7 intervenções por paciente e houve redução significativa de pacientes não controlados no grupo intervenção, de 72% para 53% ^{292; 293}.

Em estudos metodologicamente mais consistentes, programas de manejo da farmacoterapia em diabéticos, conduzidos por um farmacêutico clínico, têm demonstrado melhoria em desfechos clínicos intermediários. Em estudo clínico randomizado controlado desenvolvido em Nashville (EUA) com 194 pacientes por 12 meses, o grupo intervenção mostrou queda significativa na PA sistólica e HbA1c, aumento no conhecimento sobre a doença, satisfação com serviços e no número de pacientes em uso de ácido acetilsalicílico ²⁹⁴. Outro estudo com desenho semelhante, desenvolvido na Tailândia, com 316 pacientes diabéticos (89% do tipo 2) distribuídos em dois grupos e acompanhados por 6 meses, encontrou que somente o aconselhamento farmacêutico dirigido ao paciente não foi capaz de produzir resultados significativos nos desfechos clínicos. Integrando o aconselhamento à educação em diabetes (utilizando material por escrito) e dispositivos para organização de comprimidos houve queda significativa na HbA1c (-0,5%) e na glicemia em jejum ²⁹⁵.

Na Espanha, Fornos *et al.* desenvolveram uma ensaio clínico em 14 farmácias comunitárias da província de Pontevedra, envolvendo 112 pacientes randomizados em dois grupos. O grupo intervenção recebeu seguimento farmacoterapêutico focado na detecção e resolução de problemas relacionados com medicamentos e educação em diabetes. Após 12 meses, os autores encontraram diferenças significativas no conhecimento dos pacientes, HbA1c, glicemia em jejum, colesterol total e pressão arterial sistólica ³⁵. O *Fremantle Diabetes Study*, desenvolvido na Austrália, utilizou a mesma metodologia de Fornos *et al.*, acompanhando 198 pacientes por 12 meses. No grupo intervenção os farmacêuticos realizaram consultas presenciais com aconselhamento sobre estilo de vida e metas da medicação, somadas a contatos telefônicos a cada 6 semanas e material educativo impresso. Foram encontradas diferenças significativas entre os grupos na HbA1c e pressão arterial. Houve queda significativa no risco estimado de eventos coronarianos para 10 anos no grupo intervenção de 25,1% para 20,3% ³⁴.

Foi publicada em 2006 no JAMA (Journal of American Medical Association) uma metanálise sobre a eficácia de vários tipos de estratégia para melhorar o controle glicêmico em pacientes diabéticos do tipo 2. Os autores analisaram 66 trabalhos. A redução média na HbA1c encontrada foi de 0,4% (IC95% 0,3 a 0,5) após uma mediana de 13 meses de acompanhamento. As intervenções com melhores resultados, segundo os autores, são aquelas nas quais farmacêuticos

clínicos ou enfermeiros podem executar ajustes na farmacoterapia dos pacientes sem esperar autorização dos médicos ²⁹⁶. Machado *et al.* realizaram uma extensa metanálise dos trabalhos envolvendo atenção farmacêutica de pacientes diabéticos. Eles analisaram 302 trabalhos publicados até 2006 e as intervenções farmacêuticas mais comuns foram educação em diabetes (69%) e manejo da farmacoterapia (61%). A consolidação dos dados de 2.247 pacientes de somente 16 estudos selecionados encontrou redução significativa na HbA1c de $0,62 \pm 0,29\%$ ($p=0,03$) nos pacientes recebendo atenção farmacêutica em relação aos controles. Os autores argumentam que mais pesquisas no tema são necessárias ²⁹⁷.

No Brasil, o tema da atenção farmacêutica para pacientes diabéticos é muito freqüente em eventos científicos, cursos de curta duração ou pós-graduação, revistas de classe e nas escolas de farmácia, mas inexistem publicações em revistas indexadas avaliando o impacto da intervenção farmacêutica sobre desfechos dos pacientes ou a aplicabilidade desse modelo de prática no Sistema Único de Saúde. No banco de teses da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) do governo federal podem ser encontrados 37 testes, dissertações ou monografias relacionadas ao tema da atenção farmacêutica, sendo duas ligadas diretamente ao cuidado de diabéticos. Flores *et al.* avaliaram os resultados da atenção farmacêutica em diabéticos no município de Ponta Grossa (PR). Foi feito acompanhamento de 59 pacientes com diabetes tipo 2, por um período de seis meses, com orientação farmacêutica individual, exame glicêmico mensal e hemoglobina glicada ao início e ao final do estudo, além de educação em saúde através de palestras educativas sobre o tema. Foram avaliados os serviços de uma unidade de saúde básica sem programa saúde da família e outro grupo com programa saúde da família. Os resultados mostraram diferenças significativas nos resultados de glicemia e hemoglobina glicada a favor da unidade onde houve atenção farmacêutica, bem como melhora na saúde dos pacientes acompanhados. ²⁹⁸ Andrade *et al.* desenvolveram um estudo em que foram selecionados 48 pacientes de duas Unidades de Saúde do Município de Ribeirão Preto, distribuídos aleatoriamente, em um grupo controle e outro com intervenção farmacêutica. Após 6 meses, verificou-se que os pacientes que receberam a atenção farmacêutica mostraram diferenças estatisticamente significativas na glicemia em jejum ($-51,1 \pm 13,1$ mg/dL) e HbA1c ($-2,2 \pm 0,5\%$) em relação ao início do estudo ²⁹⁹.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito do seguimento farmacoterapêutico, desenvolvido por um farmacêutico comunitário, sobre resultados clínicos de saúde em pacientes portadores de Diabetes *Mellitus* tipo 2.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Traçar o perfil dos pacientes diabéticos participantes do estudo com relação a dados sócio-demográficos e clínicos;

Caracterizar os Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM) apresentados pelos pacientes e os tipos de intervenções farmacêuticas realizadas;

Avaliar e comparar os resultados clínicos referentes ao controle glicêmico, pressórico e dados antropométricos dos pacientes distribuídos nos grupos intervenção e controle;

Avaliar e comparar os medicamentos em uso e as mudanças observadas no tratamento farmacológico dos pacientes distribuídos nos grupos intervenção e controle;

Analisar os resultados econômicos em termos de custos absolutos do serviço e custo/ efetividade do serviço;

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo longitudinal, controlado e não randomizado, comparando resultados de 161 indivíduos com Diabetes *Mellitus* tipo 2 distribuídos em dois grupos, tendo um dos grupos recebido seguimento farmacoterapêutico em farmácias (grupo intervenção), por um farmacêutico, e outro não (grupo controle), além do atendimento habitual pela equipe de saúde. O seguimento farmacoterapêutico foi a intervenção (variável independente) analisada.

O estudo foi realizado entre junho de 2004 e março de 2006 (21 meses) e participaram do grupo intervenção quatro farmácias comunitárias situadas em Curitiba (2 farmácias), Colombo (1 farmácia) e Paranaguá (1 farmácia) com estrutura adequada ao projeto, cujos farmacêuticos receberam capacitação em seguimento farmacoterapêutico Método Dáder ²⁹. A relação das farmácias e farmacêuticas participantes dos dois grupos está no Apêndice A. A estrutura necessária ao trabalho disponível em cada farmácia incluiu uma área privada ou semiprivada para atendimento de pacientes, dotada de mesa, cadeiras e balança antropométrica. O farmacêutico dispôs, ainda, de parte de seu tempo para se dedicar ao serviço de seguimento, literatura específica para consulta local e computador com acesso à internet. A literatura específica incluiu livros de farmacologia clínica e terapêutica e compêndios contendo informação sobre medicamentos. O aparelho de medida da PA, fita antropométrica, glucosímetros, tiras reagentes, lancetas, lancetadores e formulários padronizados para a pesquisa foram fornecidos pelos pesquisadores responsáveis.

Antes de iniciar o atendimento dos pacientes, os farmacêuticos alocados no grupo intervenção receberam treinamento específico com duração de 60 horas. Este treinamento incluiu aspectos metodológicos do seguimento de pacientes, atualização sobre diabetes *mellitus* (fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e avaliação de resultados terapêuticos), procedimentos de glicemia capilar, medidas antropométricas e de pressão arterial e preenchimento dos formulários da pesquisa. Os farmacêuticos receberam, ainda, um caderno de pesquisa, contendo orientações detalhadas sobre procedimentos da pesquisa (Apêndice B).

O grupo controle foi formado por pacientes com DM2 que não receberam seguimento farmacoterapêutico, alocados na farmácia da Unidade de Saúde Camargo (Bairro Cajuru - Curitiba) e em uma farmácia comunitária situada em

Campo Largo (Região Metropolitana de Curitiba), cujo farmacêutico não desenvolve ações de seguimento farmacoterapêutico. O atendimento padrão oferecido aos pacientes controles consistiu na realização de exames de sangue, medida da PA, peso corporal e CA, entrega dos resultados aos pacientes e envio aos médicos prescritores. Além disso, os pacientes recebiam normalmente medicamentos nas farmácias-controle e orientações farmacêuticas pertinentes ao uso correto.

Os pacientes foram selecionados nos locais de pesquisa durante os meses de junho de 2004 e março de 2005. Nas cinco farmácias e na unidade de saúde participantes, foram afixados cartazes (Apêndice C) contendo informações sobre a realização da pesquisa e convidando os pacientes a participar. Nas farmácias, os farmacêuticos convidaram aqueles pacientes que se apresentavam no balcão para aquisição de medicamentos para diabetes. Na unidade de saúde, além do cartaz, foi feito também contato telefônico com pacientes cadastrados no Hiperdia (lista fornecida pela coordenação da unidade), convidando-os para participar da pesquisa e informando data e local onde seria realizada a triagem e os atendimentos (coleta de dados). Cada farmácia teve como meta a inserção de um mínimo de 20 pacientes na pesquisa (incluindo a farmácia controle). Na unidade de saúde foram contatados por telefone 107 pacientes. A meta inicial foi incluir um total de 160 pacientes, sendo 80 pacientes por grupo.

O estudo foi projetado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná em agosto de 2003 (Anexo A). Todos os pacientes foram informados sobre os objetivos da pesquisa e aqueles que atendiam aos critérios de seleção e concordavam em participar assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice D).

4.1.1 Critérios de inclusão e exclusão

Participaram deste estudo pessoas com idade ≥ 30 anos, com diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 e prescrição de hipoglicemiante oral e/ou insulina. Foram considerados inelegíveis para o programa pacientes que estavam acamados ou

impossibilitados de comparecer à farmácia durante o período de acompanhamento. No grupo controle, foram considerados como abandono os pacientes que não tiveram ao menos 2 medidas de parâmetros (início e final do estudo). No grupo intervenção, foi considerado abandono os casos de pacientes que permanecerem mais de 3 meses consecutivos sem atendimento farmacêutico, durante o período de duração do estudo.

4.1.2 Variáveis e Instrumentos de Medida

Os desfechos clínicos primários considerados foram a Hemoglobina Glicada (HbA1) e a Glicemia Capilar em Jejum (GCJ). Como desfechos clínicos secundários foram considerados os valores de Pressão Arterial (PA), Circunferência Abdominal (CA) e Índice de Massa Corporal (IMC) dos pacientes. Na Tabela 10 são detalhadas as variáveis consideradas no estudo, os instrumentos de medida utilizados e a frequência com que cada variável foi medida nos pacientes. As variáveis dependentes foram analisadas segundo critérios de processo e desfechos.

4.1.3 Perfil dos pacientes

Os grupos intervenção e controle foram caracterizados, com objetivo de se analisar a semelhança entre os grupos. As variáveis incluídas nessa análise foram dados demográficos (idade, sexo), tempo de diagnóstico do diabetes, escolaridade, tipo de acesso ao sistema de saúde, atenção médica e de outros profissionais de saúde, presença de complicações crônicas do diabetes (auto-relato do paciente), prática de auto-monitorização da glicemia, hábitos de vida (tabagismo e atividade física), medicamentos em uso, uso de plantas medicinais e índice de co-morbidade de Charlson ³⁰⁰ (Anexo B). Este índice mede a morbidade dos pacientes, considerando a faixa etária e a presença/ausência de doenças como AIDS, doenças cerebrovasculares e crônica pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, doença de tecido conectivo, demência, paralisia, infarto do miocárdio, doença vascular periférica, úlcera péptica, câncer, diabetes *mellitus* (com ou sem complicações

crônicas), doença hepática e/ou renal. Todas essas variáveis foram coletadas somente no início do estudo a fim de avaliar o pareamento dos pacientes nos grupos.

Tabela 10. Variáveis do estudo, os instrumentos de medida utilizados e a frequência com que cada variável foi medida nos pacientes

Indicador(es)	Instrumento(s)	Frequência da medida (Grupos)	
		Intervenção	Controle
A) PROCESSO			
A1. Complexidade da farmacoterapia	Índice de complexidade da Farmacoterapia ³⁰¹ (Anexo C)	t0 - t12	NR
A2. Medicamentos em uso	Informações de prontuário	t0 - t12	t0 - t12
A3. Intervenções Farmacêuticas realizadas	Informações de prontuário. Formulários de Estado Situacional e registro de intervenções (Anexo D e Anexo E)	Contínuo*	NR
B) RESULTADOS CLÍNICOS			
B1. Glicemia de jejum†	Glucosímetro Accu-Chek Active (Roche Diagnóstica). Laboratório: Método Glicose - oxidase – Equip. Roche.	Mensal	t0 - t6 - t12
B2. HbA1†	Dosagem de Hemoglobina Glicada A1 total, por Microcromatografia (troca-iônica), Trivelli modificado.	Trimestral	t0 - t6 - t12
B3. PA†	Esfigmomanômetro aneróide, validado pelo IN-METRO, estetoscópio	Mensal	t0 - t6 - t12
B4. CA†	Fita antropométrica calibrada marca Requipal®	t0 - t6 - t12	t0 - t6 - t12
B5. Peso e altura (IMC) †	Balança digital ou mecânica (peso) e auto-relato do paciente (altura)	t0 - t6 - t12	t0 - t6 - t12
B6. Problemas relacionados com Medicamentos Identificados	Classificação do II Consenso de Granada ³⁰	Contínuo*	NR
D) RESULTADOS ECONÔMICOS			
D1. Custo da atenção	Total número de atendimentos e tempo de atendimento	t12	NR
D2. Custo / efetividade	Total número de atendimentos e tempo de atendimento e modificações nos parâmetros glicêmicos	t12	NR

NR, não realizado; t0, início do estudo (baseline); t6, 6 meses de estudo; t12, 12 meses de estudo; HbA1, hemoglobina glicada; PA, pressão arterial; CA, circunferência abdominal. *Conforme plano de seguimento para cada paciente; †Para análise estatística foram considerados os resultados basais e após 12 meses.

Foram registrados ainda os medicamentos em uso para DM, hipertensão arterial, dislipidemias e anti-agregação plaquetária. No grupo intervenção, foi medida a complexidade da farmacoterapia (ICFT), utilizando o índice desenvolvido por Larson, Rovers e Mackeigan (2002)³⁰² e validado para o Brasi por Melchioris, Correr

e Fernández-Llimós ³⁰³ (Anexo C). Este índice considera o número de medicamentos em uso, a frequência de tomada de cada um e as recomendações adicionais de cada medicamento (uso em horário específico, uso com alimento, etc.), gerando uma pontuação. Quanto maior a pontuação, maior a complexidade.

4.1.4 Parâmetros clínicos e farmacoterapêuticos

O controle glicêmico foi avaliado pela HbA1 e GCJ. Todos os testes de glicemia capilar foram feitos com glucosímetro da marca Roche®, modelo Accu-Check Active®. Este aparelho utiliza método específico da glicose-oxidase com leitura por fotometria de refletância e faixa de medição de 10 a 600 mg/dL. Fornece resultados em 5 segundos utilizando uma amostra de 5 µl de sangue capilar. A técnica padronizada para realização do teste seguiu as normas do fabricante e está detalhada no Apêndice E ³⁰⁴. Seguindo as recomendações da Associação Americana de Diabetes, foram considerados desejáveis resultados de Glicemia Capilar em Jejum entre 70 e 130 mg/dL ⁸.

Todos os exames de HbA1 foram realizados em um único laboratório de análises clínicas de Curitiba/PR conveniado à pesquisa (Clinilabor Ltda – IDC Laboratório). Os testes foram feitos com o kit Glico-Teck® Glicohemoglobina, do fabricante Katal®. Neste método, a determinação do percentual de glicohemoglobina no sangue é feita através da troca catiônica em tubos, sem a necessidade de uso de padrões secundários internos. Baseia-se em dois tubos, um contendo uma suspensão de resina de troca catiônica fraca capaz de ligar todas as frações da hemoglobina exceto as frações glicadas e outro contendo a mesma resina na mesma concentração, mas em condições não ligantes de nenhuma das frações. Após adição de um hemolisado ao primeiro tubo e separação mecânica das frações ligadas e não ligadas, estas últimas contidas no sobrenadante, procede-se a leitura espectrofométrica desta fração, em 415 nm, que corresponderá à glicohemoglobina. Devido às condições não ligantes da resina, a adição do hemolisado ao segundo tubo fornecerá, após as mesmas operações, uma leitura espectrofotométrica que corresponderá à hemoglobina total. A relação entre as duas leituras fornecerá o percentual de glicohemoglobina na amostra ³⁰⁵. Seguindo as recomendações da

Sociedade Brasileira de Diabetes, foram considerados desejáveis resultados de HbA1 iguais ou inferiores a 8% (limite superior da metodologia utilizada)^{8; 191}. O laboratório de análises clínicas também realizou medida da glicemia em jejum cujo resultado era emitido juntamente com a HbA1 no laudo. Estes resultados não foram considerados na análise estatística do estudo, mas foram utilizados para avaliação da validade interna dos testes de glicemia capilar. Os resultados dos ensaios de validação interna da GCJ e HbA1 são apresentados e discutidos no Apêndice F.

O controle pressórico foi determinado em medida indireta por técnica auscultatória da PA. Todas as medidas foram feitas utilizando esfigmomanômetros aneróides e estetoscópios da marca Glicomed®. Todos os equipamentos foram adquiridos especificamente para a pesquisa e vieram com selo de validação do INMETRO. Além disso, os mesmos foram testados e calibrados pelo Instituto de Pesos e Medidas do Estado do Paraná (IPEM-PR) aos 6 meses e 12 meses do estudo. Para pacientes obesos foi utilizado manguito adulto grande (16 cm de largura) e para os demais, manguito padrão de 12 cm de largura. A técnica utilizada para medida da PA seguiu as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia e está detalhada no Apêndice E³⁰⁶. Valores de PAS e PAD inferiores a 130 mmHg e 80 mmHg, respectivamente, foram considerados adequados^{268; 269}.

A CA foi medida por fita antropométrica inextensível da marca Requival®. A circunferência foi determinada no plano horizontal, no ponto coincidente com a distância média entre a última costela e a crista ilíaca (padronizado como a altura exata do umbigo). Procurou-se obter cada medida ao final de uma expiração normal, sem compressão da pele e sem roupas cobrindo a área da fita. O resultado da CA foi expresso em cm, sendo que valores ≥ 88 cm para mulheres e ≥ 102 cm para homens representaram aumento do risco cardiovascular²³⁰. O IMC foi calculado dividindo-se o peso (Kg) pelo quadrado da altura (m^2). Valores de IMC acima de 25 Kg/m^2 indicam sobrepeso e acima de 30 Kg/m^2 , obesidade^{191; 230}.

Os PRM foram identificados avaliando-se a farmacoterapia conforme protocolo padronizado de avaliação da necessidade, efetividade e segurança da medicação. A causa de cada PRM também foi registrada, incluindo a não adesão do paciente ao tratamento. A não adesão foi caracterizada por meio de auto-relato do paciente e avaliação subjetiva do farmacêutico.

4.1.5 Custos do atendimento farmacêutico

O custo da realização do seguimento farmacoterapêutico foi calculado com base: 1) no tempo despendido pelos farmacêuticos no atendimento dos pacientes do grupo intervenção, 2) o custo do procedimento de glicemia capilar e 3) o custo de implantação do serviço na farmácia. Os custos referentes aos procedimentos de medida da PA, peso e CA *per se* foram considerados nulos por não envolverem consumo direto de materiais. Os custos referentes aos exames laboratoriais e medicamentos não foram considerados, pois fazem parte do padrão de atenção em saúde dos sistemas público e complementar, tanto nos pacientes do grupo intervenção como controle.

O custo/minuto de atendimento foi calculado tendo como base um farmacêutico com um piso salarial de R\$1.452,00³⁰⁷. Tendo em conta os custos relativos aos encargos trabalhistas, esse salário corresponde a R\$ 2.190,79 por mês. O tempo de trabalho efetivamente gasto no atendimento de pacientes foi estimado em 33 horas por semana. Com base nesse referencial, o custo/minuto calculado foi de R\$ 0,28 (U\$ 0,13)¹.

Outro componente do custo considerado foram os testes de glicemia capilar realizados como parte do processo de atenção farmacêutica. Cada teste de glicemia apresentou custo de R\$ 2,50. O custo total por paciente foi estimado com base na realização de 1 teste por mês, ou seja, 12 testes por ano. Isso representa um custo fixo de R\$ 30,00 por paciente, totalizando R\$1.500,00 no grupo intervenção. O valor por paciente foi acrescido ao correspondente em tempo de atendimento (min/paciente/ano).

4.1.6 Descrição da intervenção

O seguimento farmacoterapêutico é definido como “um componente da atenção farmacêutica e configura um processo no qual o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do usuário relacionadas ao medicamento, por

¹ O custo em dólar foi convertido com base na cotação do dia 07 de maio de 2007, em que 1 dólar equivalia a R\$2,02.

meio da detecção, prevenção e resolução de Problemas Relacionados aos Medicamentos, de forma sistemática, contínua e documentada, com o objetivo de alcançar resultados definidos, buscando a melhoria da qualidade de vida do usuário”.¹⁴⁵ Consiste no acompanhamento do tratamento farmacológico dos pacientes, com duas metas principais: 1) garantir que o medicamento alcance o efeito esperado pelo paciente e médico que o prescreveu e 2) prevenir, ou intervir de forma precoce, quanto ao surgimento de efeitos não desejados ³⁰⁸. Os objetivos deste serviço são identificar, prevenir e resolver problemas relacionados com os medicamentos ligados à necessidade, efetividade e segurança da farmacoterapia e promover o uso racional do medicamento.

Cada paciente foi acompanhado individualmente por um período de 12 meses. No grupo intervenção o farmacêutico aplicou um protocolo de seguimento farmacoterapêutico de pacientes, desenvolvido pelo *Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica* da Universidade de Granada (Espanha). Este protocolo intitula-se método Dáder e vem sendo desenvolvido desde 1999, com vários trabalhos publicados^{16; 150; 151; 153; 309}. O guia de referência adotado para esta pesquisa foi publicado em 2003²⁹. O processo de seguimento aplicado pelo farmacêutico aos pacientes compôs-se necessariamente das seguintes fases: 1) recrutamento de pacientes 2) entrevista clínica inicial, 3) análise situacional (detecção de PRMs e causas), 4) plano de cuidado e intervenções farmacêuticas e 5) avaliação dos resultados. A Figura 9 traz o esquema de seguimento dos pacientes e o progresso de participantes ao longo do estudo.

4.1.6.1 Recrutamento de pacientes

A oferta do serviço (recrutamento) foi feita aos pacientes durante a dispensação de medicamentos hipoglicemiantes e àqueles que procuraram diretamente pelo farmacêutico a partir da divulgação feita por cartaz nas farmácias. Para os pacientes que atendiam critério de seleção e concordavam em participar da pesquisa, era agendada uma data para entrevista inicial e preenchido um formulário da pesquisa com a caracterização do paciente (Apêndice G).

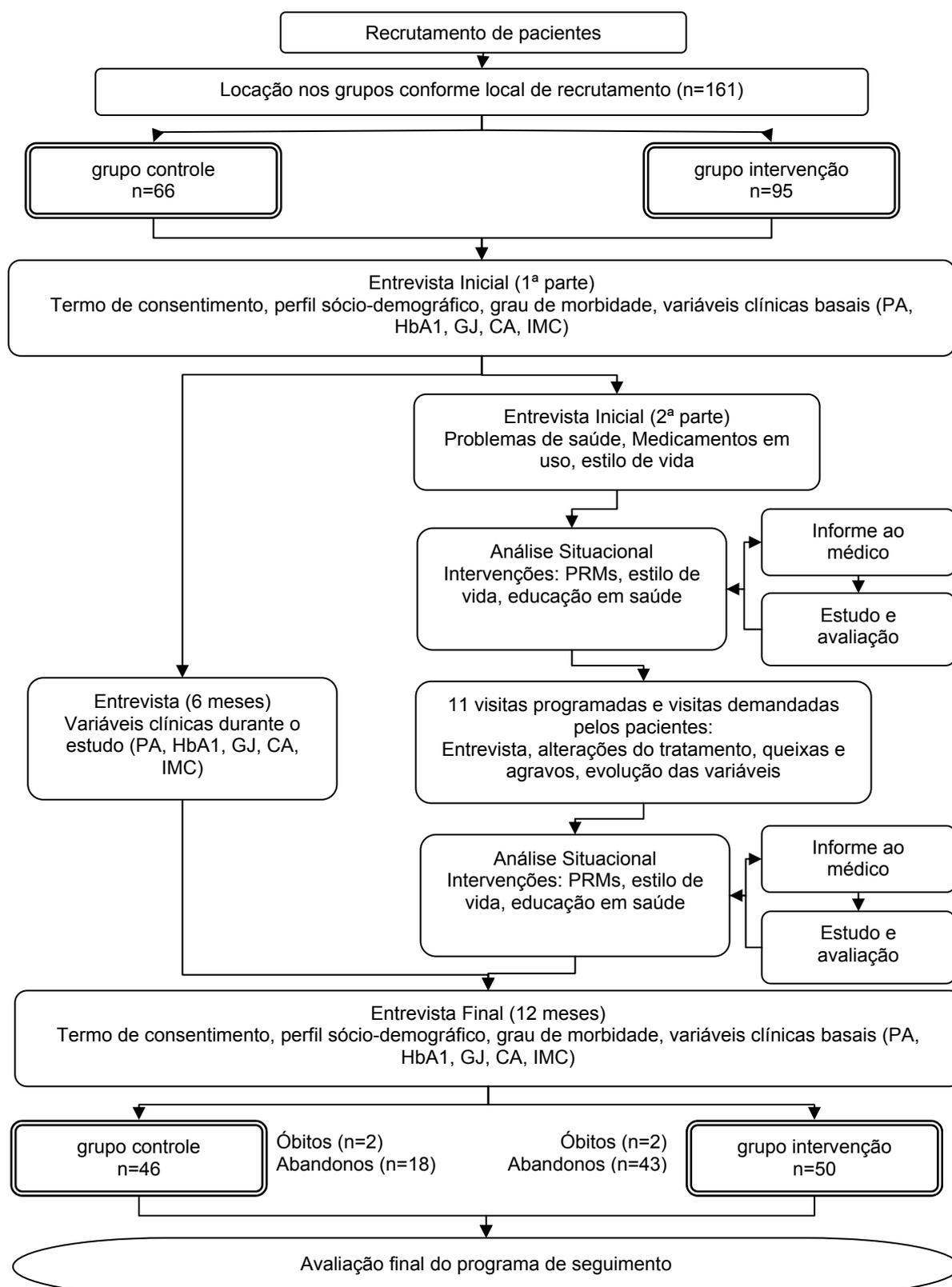


Figura 8. Esquema do processo de seguimento farmacoterapêutico e progresso dos participantes ao longo do estudo.

PA, pressão arterial; HbA1, hemoglobina glicada A1; GJ, glicemia capilar em jejum; CA., circunferência abdominal; IMC, índice de massa corporal; PRM, problemas relacionados com medicamentos. Adaptado de FORNOS *et al.*(2006)³⁵

4.1.6.2 Entrevista inicial

Os pacientes foram orientados a trazer para a entrevista inicial os medicamentos em uso, últimas prescrições e exames. Na entrevista clínica inicial, foi lido e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido.

O farmacêutico coletou dados do paciente referentes ao perfil sócio-demográfico, problemas de saúde atuais e história pregressa, medicamentos em uso (contínuos e esporádicos) e hábitos de vida. Foi realizada uma anamnese farmacológica, tendo como foco principal o processo detalhado de uso dos medicamentos pelo paciente e o grau de adesão à terapêutica. Para cada medicamento trazido pelo paciente à farmácia, o farmacêutico procurou responder a dez questões: (1) utiliza este medicamento? (2) quem o prescreveu? (3) para quê o usa? (4) como é o resultado? (5) desde quando o usa? (6) quanto usa? (7) como o usa? (8) até quando deve utilizá-lo? (9) teve ou tem alguma dificuldade para utilizá-lo? (10) teve ou ainda tem algum problema quando o utiliza? Foram coletados ainda parâmetros clínicos iniciais de PA, CA, peso e altura e glicemia capilar em jejum. Pacientes em estado pós-prandial no horário da entrevista foram agendados para teste de GCJ. O paciente foi encaminhado ainda para realização de exame de HbA1c e GCJ em laboratório conveniado à pesquisa (Apêndice H). Todos os dados foram registrados em prontuário padronizado (Apêndice I) e o paciente foi orientado a retornar em data pré-agendada.

4.1.6.3 Análise situacional e problemas relacionados com medicamentos

A partir da entrevista inicial, o farmacêutico passou à fase de análise situacional, organizando os dados relevantes em um formulário chamado Estado Situacional, padronizado por Aguas *et al.*¹⁶⁴ e Correr *et al.*³¹⁰ (Anexo D) e buscando a identificação de problemas relacionados com medicamentos existentes ou potenciais. Foi adotada a definição de PRM proposta pelo II Consenso de Granada: “um problema de saúde relacionado ou suspeito de estar relacionado à farmacoterapia, que interfere ou pode interferir nos resultados terapêuticos e na qualidade de vida do usuário”¹⁴⁵. A identificação de PRMs seguiu os princípios da

farmacologia clínica, baseando-se em que um medicamento ou tratamento deve ser necessário, efetivo no alcance do objetivo terapêutico e seguro para o paciente quanto ao surgimento de reações adversas ou toxicidade. Problemas de necessidade incluíram as situações em que o paciente não utilizava um medicamento considerado necessário, fosse por abandono ou falta de acesso ao medicamento ou por não ter sido ainda consultado por um médico. Um medicamento foi ainda considerado desnecessário quando não havia um problema de saúde que justificasse seu uso e, para aqueles de venda sob prescrição, quando o paciente não possuía uma prescrição médica para sua utilização. O tratamento avaliado foi considerado inefetivo quando não alcançou as metas terapêuticas esperadas. Estas situações ocorrem, por exemplo, em casos de falta de adesão do paciente, uso de dose insuficiente ou baixa resposta ao fármaco (refratariedade). A segurança de cada medicamento diz respeito principalmente ao surgimento de reações adversas (RAM), tanto relacionadas à dose, como independentes desta (ex. hipersensibilidade ou intolerância).³⁰

A análise situacional foi realizada tendo em conta a totalidade de medicamentos utilizada por cada paciente (relacionados ou não ao diabetes), incluindo medicação contínua, esporádica e por automedicação. Os dados clínicos e laboratoriais considerados foram os resultados dos exames de GCJ, HbA1, PA, CA e demais exames ou informações trazidas pelo paciente. Na maioria dos casos, para fechamento da análise situacional, foram necessários dados complementares coletados em visitas subseqüentes à entrevista inicial.

4.1.6.4 Plano de cuidados e intervenções farmacêuticas

Concluída a análise situacional, o farmacêutico traçou um plano de cuidado para cada paciente que podia incluir, conforme necessidades individuais, intervenções sobre o modo de utilização de medicamentos, encaminhamentos ao médico ou a outros serviços, mudanças de estilo de vida, orientações sobre alimentação, educação sobre a doença e estratégias de melhora da adesão terapêutica. Este plano foi discutido com cada paciente, buscando estabelecer uma relação mútua de colaboração.

Adotou-se a definição de intervenção farmacêutica como sendo "um ato planejado, documentado e realizado junto ao usuário e profissionais de saúde, que visa resolver ou prevenir problemas que interferem ou podem interferir na farmacoterapia, sendo parte integrante do processo de seguimento farmacoterapêutico" ¹⁴⁵. Cada intervenção farmacêutica foi registrada em formulário padronizado pelo Método Dáder (Anexo E). As intervenções farmacêuticas realizadas foram agrupadas na análise estatística de acordo com as recomendações de Sabater *et al.* ¹⁷⁵, conforme apresentado na Tabela 11.

Tabela 11. Tipos de intervenções farmacêuticas realizadas no seguimento farmacoterapêutico

	Intervenção	Definição
medida sobre a quantidade de medicamento	Modificar a dose	Ajuste da quantidade de fármaco administrada a cada vez
	Modificar a frequência e/ou duração	Modificar a frequência de uso (vezes ao dia) ou duração do tratamento
	Modificar a pauta/horário de administração	Modificar o esquema de horários em que são utilizados os medicamentos ao longo do dia
medida sobre a estratégia farmacológica	Acrescentar um medicamento	Incorporar ao tratamento um novo medicamento que o paciente não utilizava
	Suspender um medicamento	Abandonar o uso de um determinado medicamento dentre aqueles em uso pelo paciente
	Substituir um medicamento	Substituir um determinado medicamento em uso por outro de composição diferente ou ainda forma farmacêutica ou via de administração diferente
medida sobre a educação do paciente	Reduzir a não adesão involuntária (educar sobre o uso do medicamento)	Educação do paciente sobre as instruções e precauções para a correta utilização e administração do medicamento
	Reduzir a não adesão voluntária (modificar atitudes com relação ao tratamento)	Reforçar a importância da adesão do paciente ao seu tratamento
	Educar sobre medidas não farmacológicas	Educação do paciente sobre as medidas não farmacológicas que favoreçam o alcance dos objetivos terapêuticos

Problemas relacionados com medicamentos que requereram para sua resolução medidas de início de uso de medicamentos, modificações de aspectos posológicos prescritos, substituição ou suspensão de medicamentos prescritos, levaram o farmacêutico a encaminhar o paciente, munido de orientação e/ou informe escrito direcionado ao médico. Fonte: SABATER *et al.* (2005) ¹⁷⁵

Algumas intervenções foram dirigidas exclusivamente aos pacientes e outras foram dirigidas aos médicos responsáveis por cada caso. O paciente foi encaminhado sempre que se acreditava haver necessidade de alteração da

prescrição (medicamento, associação, dose, frequência) ou quando da necessidade de avaliação para diagnóstico e tratamento, como em pioras do quadro clínico ou sinais/sintomas indicando novos problemas de saúde. Em muitos casos em que foi necessário encaminhamento ao médico, um informe escrito foi elaborado contendo as informações pertinentes ao caso. Um exemplo desse informe está apresentado no Apêndice J.

4.1.6.5 Visitas programadas e avaliação dos resultados das intervenções

O plano de cuidado e seus resultados foram monitorados pelo farmacêutico conforme o cronograma de retornos de cada paciente. Os farmacêuticos foram orientados a realizar ao menos uma avaliação por mês que incluísse teste de GCJ, PA e orientações pertinentes. De acordo com a gravidade avaliada de cada caso, entretanto, esse protocolo poderia ser alterado inserido mais visitas. Além disso, as variáveis de interesse do estudo foram coletadas conforme cronograma pré-estabelecido e registradas em formulário padronizado chamado calendário de registros clínicos (Apêndice K).

A cada intervenção farmacêutica realizada, essa foi registrada e durante os retornos subseqüentes do paciente, a evolução/resposta do paciente foi avaliada. Caso uma intervenção específica não alcançasse o objetivo proposto, era feito o registro e nova avaliação e intervenção era realizada, caracterizando o ciclo de atenção. Além da evolução clínica dos pacientes após cada intervenção, os farmacêuticos registraram também o aceite da intervenção por parte de pacientes e médicos. No caso dos pacientes, era observado se as orientações realizadas estavam sendo seguidas (adesão ao tratamento, por exemplo). No caso dos médicos, foi observado e registrado se as sugestões fornecidas pelos farmacêuticos verbalmente, por intermédio dos pacientes ou por meio dos informes escritos foram integralmente aceitas ou que medidas foram tomadas pelos médicos após cada intervenção.

A fim de preservar o anonimato dos pacientes, cada prontuário recebeu um código que continha o número da farmácia e o número do paciente. Todos os formulários entregues aos pesquisadores continham apenas esse número, sendo

que apenas a pasta principal de cada paciente continha sua identificação. Essa pasta principal era de posse de cada farmacêutico e continuou integrada ao serviço de seguimento farmacoterapêutico de cada farmácia após finalização do estudo. O objetivo deste procedimento foi garantir a possibilidade de continuidade da atenção após finalização da pesquisa.

4.1.7 Análise Estatística

O presente estudo foi delineado para testar a hipótese de nulidade de não-existência de diferenças entre as mudanças nos indicadores primários de HbA1 e GCJ entre os grupos estudados. Foram analisadas também diferenças entre outras variáveis clínicas e farmacoterapêuticas entre os grupos.

Todos os dados levantados nos grupos de pacientes foram duplamente digitados em base de dados e testados quanto à distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, antes da seleção dos testes estatísticos. Para descrição das amostras foram apresentados dados de média, desvio-padrão (DP), intervalo de confiança 95% (IC95%). A mediana e intervalo interquartis foram utilizados para descrever resultados de HbA1, número de medicamentos em uso, número de atendimentos e tempo demandado nas consultas.

Para comparação de médias entre os grupos foram utilizados teste t de Student ou Mann-Whitney (conforme distribuição) e para proporções, teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher (conforme número de ocorrências nas células das tabelas). Para análise de correlações entre dados utilizou-se coeficiente de Pearson ou Spearman. Para comparação entre três ou mais médias utilizou-se ANOVA. Nas análises de comparação de desfechos entre os grupos intervenção e controle foram consideradas as diferenças (delta) entre os valores basais e observados ao final do estudo.

A fim de corrigir eventuais diferenças nas características basais das populações dos grupos que pudessem influenciar os desfechos clínicos finais, foram feitas análises de regressão linear multivariada. Em um modelo (modelo 1), os resultados foram ajustados para sexo, idade, tempo de diagnóstico do diabetes *mellitus*, índice de co-morbidade de Charlson e parâmetros clínicos basais de HbA1,

GCJ, PAS, PAD, IMC e CA. Além disso, considerando a possível influência do tipo de tratamento antidiabético inicial dos pacientes (somente hipoglicemiantes orais ou tratamento com insulina) e do número geral de medicamentos e de antidiabéticos em uso no início do estudo, foi construído o modelo 2 de regressão, incluindo estas variáveis, além das já citadas.

A organização da base de dados e análise estatística foi realizada utilizando os programas *Microsoft Excel® 2003* e *SPSS® 12.0 for Windows*. Foi considerada aceitável uma probabilidade de erro do tipo I de 5%, sendo considerado significativo valor de $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 RECRUTAMENTO DE PACIENTES E ABANDONOS

Foram estudados 161 indivíduos com média de idade de 58,5 anos (DP=11,2), 60,9% mulheres, divididos nos grupos controle (n=66) e intervenção (n=95) conforme o local onde foram inseridos na pesquisa. Um total de 96 pacientes completou 12 meses de estudo (53,1% mulheres), sendo 50 pacientes do grupo intervenção e 46 pacientes do grupo controle.

Dos pacientes que abandonaram o estudo (n=65) a maioria era do sexo feminino (72,3%), com média de idade de 57,9 anos (DP=12,0; mediana=59,0; 31-89) e diabetes diagnosticado há 7,3 anos (DP=5,8). A maior parte possuía ensino fundamental completo ou menos (67,7%). Apenas 7,7% possuíam ensino superior completo. Comparando-se o grupo de pacientes desistentes com o grupo que completou o estudo, não foram encontradas diferenças significativas entre as principais variáveis, com exceção da maior porcentagem de mulheres que abandonaram o estudo (72,3% vs 53,1%, $p=0,014$) e dos valores de PAS e PAD que foram, em média, superiores nos pacientes que completaram o estudo (Tabela 12).

Tabela 12. Análise comparativa de valores basais entre pacientes que desistiram e que completaram o estudo

Parâmetro		Pacientes que abandonaram o estudo (n=65)	Pacientes que completaram o estudo (n=96)	p^*
Sexo n(%)	Homens	18 (27,7)	45 (46,9)	0,014**
	Mulheres	47 (72,3)	51 (53,1)	
Idade média (DP)		57,9 (12,0)	58,8 (10,6)	0,621
Tempo diagnóstico média (DP)		7,3 (5,8)	8,9 (8,2)	0,193
Índice de co-morbidade de Charlson média (DP)		3,4 (1,6)	3,7 (1,4)	0,195
Acesso ao serviço de saúde n(%)	Público	38 (58,5)	62 (64,6)	0,710
	Privado	12 (18,5)	14 (14,6)	
Escolaridade n (%)	Ambos	15 (23,1)	20 (20,8)	0,562
	Fundamental incompleto	28 (43,1)	47 (49,0)	
	Fundamental completo	14 (21,5)	22 (22,9)	
	Médio incompleto	2 (3,1)	6 (6,3)	
	Médio completo	15 (23,1)	13 (13,5)	
	Superior incompleto	1 (1,5)	3 (3,1)	
	Superior completo	5 (7,7)	5 (5,2)	
HbA1c % (DP)		8,7 (1,5)	9,2 (1,7)	0,052
GCJ	mg/dl (DP)	166,6 (65,1)	164,2 (54,6)	0,804
PA sistólica	mmHg (DP)	132,2 (22,0)	141,0 (26,0)	0,026**
PA diastólica	mmHg (DP)	80,0 (16,5)	86,1 (15,4)	0,019**
IMC	Kg/m ² (DP)	29,5 (5,3)	28,4 (4,7)	0,191
CA homens	cm (DP)	98,9 (9,7)	96,6 (11,3)	0,438
CA mulheres	cm (DP)	97,7 (11,3)	93,8 (10,3)	0,084

*Teste de qui-quadrado, para duas ou mais proporções, e t de Student para grupos independentes, para comparação de médias. **Diferenças significativas ($p<0,05$).

No grupo intervenção, os pacientes que abandonaram o estudo receberam seguimento farmacoterapêutico, em média, durante 6,4 meses (DP=2,98). A Tabela 13 traz uma descrição detalhada da frequência e porcentagem de meses de SFT entre esses pacientes.

Tabela 13. Meses de seguimento farmacoterapêutico recebidos pelos pacientes que abandonaram o estudo no grupo intervenção (n=45)

Meses de SFT	n (%)	% cumulativa
1 - 3	9 (20,0)	20,0
4 - 6	11 (24,4)	44,4
7 - 9	19 (42,2)	86,6
10-11	6 (13,4)	100,0
Total	45 (100,0)	-

Legenda: SFT, seguimento farmacoterapêutico.

5.2 CARACTERIZAÇÃO BASAL DOS PACIENTES QUE COMPLETARAM O ESTUDO

Os dados referentes às características sócio-demográficas e parâmetros clínicos iniciais (*baseline*) nos dois grupos de pacientes concluintes (n=96) são detalhados na Tabela 14. O grupo controle apresentou maior morbidade, medida pelo índice de Charlson (4,2 vs 3,3; p=0,001) e a maior parte dos pacientes dependia exclusivamente do sistema público de saúde (84,8% vs 46%; p<0,001). Os pacientes do grupo controle iniciaram o estudo com valores inferiores de HbA1 (média = 8,6%; mediana = 8,6%) em comparação ao grupo intervenção (média = 9,8%; mediana = 9,3%)(p<0,001) e mostraram resultados de PAS e PAD mais elevados do que os pacientes do grupo intervenção (PAS 147,7 mmHg vs 134,9 mmHg; p=0,016 e PAD 91,1 mmHg vs 81,5 mmHg; p=0,002).

Não houve diferença entre os grupos quanto à proporção de pacientes com glicemia controlada, considerando os resultados basais de HbA1. Apresentaram controle glicêmico insatisfatório 43 pacientes (86%) no grupo intervenção e 36 pacientes (78,3%) no grupo controle. Essa diferença entre os grupos não foi significativa (Qui-quadrado=0,985; p=0,321).

A proporção de pacientes com PA controlada foi maior no grupo intervenção, entretanto, essa diferença não foi significativa. No grupo intervenção, 20 pacientes

(40%) e no grupo controle 10 pacientes (21,7%) tinham a PA<130/80 mmHg (qui-quadrado 3,719; p=0,054).

Tabela 14. Análise comparativa de valores basais entre pacientes dos grupos controle e intervenção que completaram o estudo (n=96)

Parâmetro†		Grupo Controle n=46	Grupo Intervenção n=50	p*
Sexo n(%)	Homens	23 (50)	22 (44,0)	0,556
	Mulheres	23 (50)	28 (56,0)	
Idade média (DP)		59,5 (11,0)	58,1 (10,3)	0,534
Tempo diagnóstico	média (DP)	9,4 (7,8)	8,4 (8,7)	0,529
Índice de co-morbidade de Charlson	média (DP)	4,2 (1,4)	3,3 (1,2)	0,001‡
Acesso ao serviço de saúde n(%)	Público	39 (84,8)	23 (46,0)	<0,001‡
	Privado	3 (6,5)	11 (22,0)	
	Ambos	4 (8,7)	16 (32,0)	
Escolaridade n (%)	Fundamental incompleto	26 (56,5)	21 (42,0)	0,382
	Fundamental completo	8 (17,4)	14 (28,0)	
	Médio incompleto	1 (2,2)	5 (10,0)	
	Médio completo	7 (15,2)	6 (12,0)	
	Superior incompleto	2 (4,3)	1 (2,0)	
	Superior completo	2 (4,3)	3 (6,0)	
Participação em grupo de diabéticos n(%)		7 (15,2)	12 (24,0)	0,281
Última consulta médica <6 meses n(%)		40 (86,9)	41 (82,0)	0,339
HbA1c	% (DP)	8,6 (1,0)	9,8 (2,0)	<0,001‡
GCJ	mg/dl(DP)	161,2 (53,2)	166,9 (56,4)	0,614
PA sistólica	mmHg (DP)	147,7 (31,5)	134,9 (17,8)	0,016‡
PA diastólica	mmHg (DP)	91,1 (17,2)	81,5 (12,1)	0,002‡
IMC	Kg/m ² (DP)	27,6 (4,4)	29,2 (4,9)	0,100
CA homens	cm (DP)	96,2 (11,7)	97,1 (11,0)	0,778
CA mulheres	cm (DP)	93,7 (8,5)	93,8 (11,7)	0,965

†Dados basais recolhidos quando da entrada do paciente na pesquisa. *Teste de qui-quadrado, para duas ou mais proporções e t de Student para comparação de médias entre grupos independentes. ‡Diferenças significativas (p<0,05).

Do total de pacientes, 59 faziam uso de antihipertensivos (61,5%). A proporção de pacientes não foi diferente entre os grupos, sendo de 29 pacientes (49,1%) no grupo intervenção e 30 pacientes (50,8%) no grupo controle (qui-quadrado=0,527; p=0,468). Considerando somente os pacientes em uso de medicação, a porcentagem de indivíduos com PA<130/80 mmHg não foi diferente entre os grupos intervenção (n=29) e controle (n=30) (24,1% vs 6,7%; p=0,065).

5.3 PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO

A média geral de medicamentos em uso pelos pacientes foi de 4,2 (mediana = 4; intervalo interquartis 1-7; IC95% 3,8-4,6; DP=2,0; mínimo=1; máximo 12). Não houve diferença na média de medicamentos em uso entre os grupos (4,5 DP=2,2 vs 3,9 DP=1,8; $p=0,141$). Todos os pacientes do estudo faziam uso de algum antidiabético oral e/ou insulina, numa média de 1,5 medicamentos por paciente (mediana = 1; intervalo interquartis 1-2; IC95% 1,3-1,6; DP=0,6; mínimo=1; máximo 4). A maior parte dos pacientes (58,3%) fazia uso de apenas 1 medicamento antidiabético, 34,4% dois medicamentos, 7,3% usavam três ou mais medicamentos antidiabéticos simultaneamente. Não houve diferença também nessa distribuição entre os grupos (qui-quadrado=3,580; $p=0,311$)(Tabela 15).

Tabela 15. Número de medicamentos antidiabéticos utilizados pelos pacientes nos dois grupos (n=96)

Número de medicamentos	Grupo Intervenção n=50 n (%)	Grupo Controle n=46 n (%)	Total
1	26 (52,0)	30 (65,2)	56 (58,3)
2	21 (42,0)	12 (26,1)	33 (34,4)
3 ou mais	3 (6,0)	4 (7,7)	7 (7,3)

Qui-quadrado=3,580; $p=0,311$, para pacientes tomando 1 ou 2 medicamentos.

A Tabela 16 traz a proporção de pacientes fazendo uso de medicação anti-hipertensiva, hipolipemiante, antiagregante plaquetária e plantas medicinais nos dois grupos e o tipo de tratamento utilizado. Não foi encontrada diferença significativa na ocorrência desses tipos de tratamentos entre os grupos.

As sulfoniluréias foram a classe mais utilizada (70,8% dos pacientes), entre elas a glibenclamida foi a mais freqüente (58,3%), seguida pela metformina (57,2%) e as insulinas (14,5%). Foram identificados 3 pacientes (3,1%) fazendo uso simultâneo de duas sulfoniluréias (1 caso de glibenclamida + gliclazida no grupo intervenção e 2 casos de glibenclamida + glimepirida no grupo controle). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos no número de pacientes fazendo uso de sulfoniluréias ($p=0,246$), metformina ($p=0,884$) e insulinas ($p=0,550$). As proporções detalhadas de todos os medicamentos hipoglicemiantes utilizados nos dois grupos encontram-se no Apêndice L.

Tabela 16. Perfil farmacoterapêutico dos pacientes participantes do estudo (n=96)

Tratamento	Grupo Intervenção n=50	Grupo Controle n=46	p
Número de medicamentos*	4 [1-7]	3,5 [1,5-5,5]	0,141
Medicamentos antidiabéticos			
Apenas hipoglicemiantes orais n (%)	43 (86,0)	39 (84,8)	0,866
Qualquer tratamento com insulina n (%)	7 (14,0)	7 (15,2)	
Uso plantas medicinais para diabetes n (%)	24 (48,0)	25 (54,3)	0,534
Medicamentos anti-hipertensivos			
Qualquer anti-hipertensivo n (%)	29 (58,0)	30 (65,2)	0,468
Inibidor da ECA ou Antagonista AT ₁ n (%)	21 (42,0)	23 (50,0)	0,432
Medicamentos hipolipemiantes n (%)	8 (16,0)	5 (10,9)	0,463
Medicamentos antiagregantes plaquetários n (%)	18 (36,0)	15 (32,6)	0,727

ECA, Enzima conversora de angiotensina; AT₁, receptor da angiotensina II; *Dados apresentados em termos de mediana [intervalo interquartis]. Comparação das proporções entre os grupos utilizando teste de qui-quadrado, sendo diferenças significativas indicadas por $p < 0,05$.

Entre os pacientes fazendo uso de antihipertensivos (n=59), a média de medicamentos utilizados foi de 1,6 (mediana = 1; IC95% 1,4-1,8; DP=0,9; mínimo=1; máximo 4). Não houve diferença no número de antihipertensivos entre os dois grupos (1,5 DP=0,9 vs 1,7 DP=0,8; $p=0,518$). Não foram encontradas diferenças entre os grupos na proporção de pacientes fazendo uso de diuréticos ($p=0,099$), inibidores da ECA ($p=0,166$), beta-bloqueadores ($p=0,645$), bloqueadores de canais de cálcio ($p=0,682$) e antagonistas do receptor da angiotensina II ($p=0,208$). As proporções detalhadas da utilização dos anti-hipertensivos utilizados nos dois grupos encontram-se no Apêndice M.

Não foi observada nenhuma associação entre hipolipemiantes entre os pacientes que utilizavam essa classe de medicamentos (n=13). O hipolipemiante mais usado foi a sinvastatina (4 pacientes no grupo intervenção e 4 no grupo controle), seguido pela atorvastatina, pravastatina, gemfibrozila e ciprofibrato (1 ocorrência para cada medicamento somente no grupo intervenção) e bezafibrato (1 ocorrência no grupo controle). O ácido acetilsalicílico foi o único antiagregante em uso por 33 pacientes (34,3%), estando 18 desses no grupo intervenção e 15 no grupo controle.

5.4 PROCESSO DE SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

5.4.1 Atendimentos e intervenções farmacêuticas

Foram registradas 574 visitas dos pacientes do grupo intervenção (n=50) às farmácias durante o período do estudo. Esses encontros entre farmacêutico e paciente totalizaram 174,5 horas diretas de trabalho, com uma média de 4,2 horas por paciente. Foram realizados 11,4 atendimentos por paciente (DP = 4,3; mediana = 11,0; intervalo inter-quartis = 6,2-16,2), com uma média de tempo de 19,3 min para cada atendimento (DP = 6,6; mediana = 18,6; intervalo inter-quartis = 7,5 a 29,7 min).

Foram documentadas 119 intervenções farmacêuticas no grupo intervenção ao longo do período de estudo, com uma média de 2,3 intervenções por paciente (DP=1,6; 0-9). O histograma de distribuição do número de intervenções encontra-se na Figura 9. Para 4 pacientes (8%) não foi realizada nenhuma intervenção e a maioria (40%) recebeu 2 intervenções farmacêuticas ao longo do seguimento.

Considerando apenas o tratamento do diabetes, foram realizadas em média 1,5 intervenções por paciente (DP=1,1; 0-5). Isso correspondeu a 63,9% do total de intervenções realizadas. Considerando o número de intervenções por paciente, a taxa de intervenções ligadas ao diabetes foi de 72,3%.

Foi realizada em média uma intervenção para cada 5,7 encontros farmacêutico-paciente (intervalo interquartis = 1,4 a 10). Em 52,9% dos casos foi necessário encaminhamento do paciente ao médico, o que correspondeu a uma média de 1,3 encaminhamentos/paciente/ano (DP=1,1, mínimo= 0; máximo = 5). Nesses casos, em 34 ocasiões (53,9% dos encaminhamentos) foi enviado informe escrito ao médico, informando o problema encontrado. Nas intervenções farmacêuticas realizadas diretamente ao paciente (47,1% dos casos), a via escrita foi utilizada em 25% das vezes, a fim de reforçar a orientação verbal.

A maior parte das intervenções foi realizada no primeiro trimestre de seguimento (67,2%). Entre o quarto e sexto mês foram realizadas 13 intervenções (10,9%), entre o sétimo e nono mês 12 (10,1%) e no último trimestre 14 intervenções (11,8%). A maioria dos pacientes no grupo intervenção (84,0%) recebeu alguma

intervenção no primeiro trimestre. No segundo trimestre foram 9 pacientes (18,0%), no terceiro trimestre 10 pacientes (20,0%) e no último trimestre 11 pacientes (22,0%).

Não foram encontradas correlações entre o número de intervenções realizadas e a idade dos pacientes, tempo de diagnóstico do diabetes ou parâmetros clínicos de obesidade, controle glicêmico e pressórico. Ajustando os dados para variáveis sócio-demográficas e clínicas, o único fator preditor do número de intervenções realizadas por paciente foi o número total de atendimentos farmacêuticos realizados (coeficiente de regressão = 0,177, $p=0,004$).

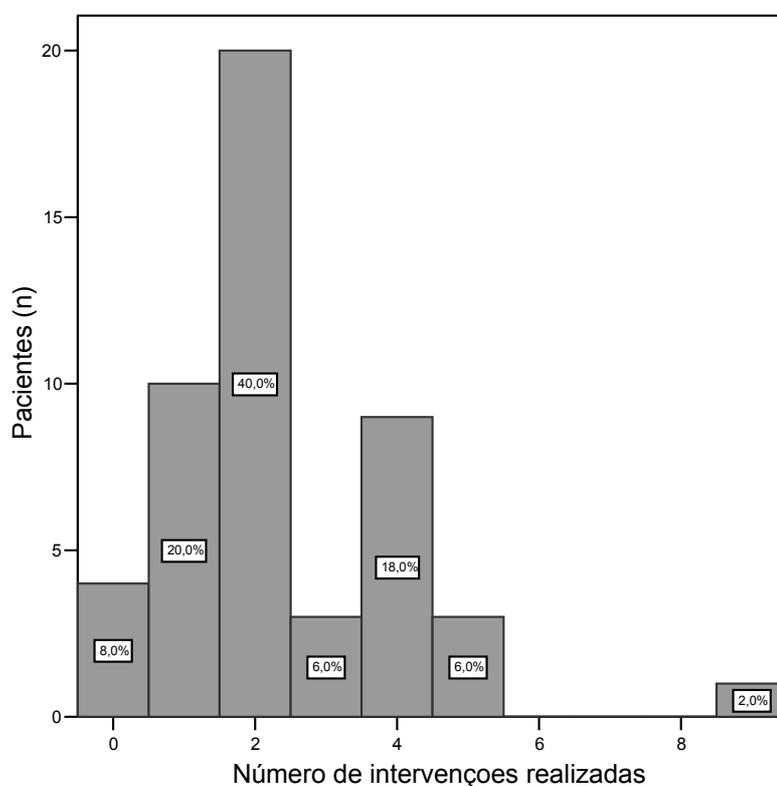


Figura 9. Intervenções realizadas em relação ao número de pacientes

O histograma mostra uma estratificação do número de intervenções e a proporção de pacientes que as receberam. No eixo Y, é mostrado o número de pacientes e dentro das barras a porcentagem correspondente, considerando o total de pacientes ($n=50$).

Os objetivos principais das intervenções realizadas e a porcentagem de aceite das mesmas estão detalhados na Tabela 17. Os principais objetivos buscados foram a melhoria da adesão do paciente ao tratamento medicamentoso (27,7%) e a modificação na dose do(s) medicamento(s) (17,6%).

As intervenções farmacêuticas foram aceitas, em média, em 76,5% dos casos. Para os pacientes encaminhados ao médico, em 68% dos casos as condutas médicas coincidiram com as sugestões feitas pelos farmacêuticos por escrito ou verbalmente ao paciente. Considerando somente os encaminhamentos acompanhados de informes por escrito, a taxa de concordância do médico foi de 58,8%. O médico manteve o tratamento sem alterações em 11,8% dos casos de encaminhamento a partir da farmácia.

Tabela 17. Objetivos das intervenções farmacêuticas realizadas (n=119)

Condutas	n (%)	% cumulativo	Aceite n (%)
Aumentar a adesão à farmacoterapia	33 (27,7)	27,7	29 (87,9)
Modificar a dose	21 (17,6)	45,4	12 (57,1)
Substituir um medicamento	19 (16,0)	61,3	13 (68,4)
Acrescentar/Iniciar um medicamento	18 (15,1)	76,5	12 (66,7)
Suspender um medicamento	10 (8,4)	84,9	8 (80,0)
Educar sobre medidas não farmacológicas	10 (8,4)	93,3	9 (90,0)
Modificar o horário da medicação	6 (5,0)	98,3	6 (100,0)
Encaminhamento para outro especialista (nutrição)	2 (1,7)	100,0	2 (100,0)
Total	119 (100,0)	-	91 (76,5)

O aceite diz respeito às condutas tomadas pelo médico e/ou paciente após a intervenção farmacêutica. Quando estas coincidiam integralmente com as sugestões feitas, considerou-se intervenção aceita.

A Tabela 18 traz a totalização dos resultados obtidos após as intervenções farmacêuticas, em se tratando de modificações no tratamento ou na atitude dos pacientes. Os principais resultados em termos de modificações no processo de uso de medicamentos foram: a suspensão ou substituição de medicamento(s) (21,0%) e a melhoria na adesão ao tratamento farmacológico (19,3%).

Combinando os dados entre os objetivos das intervenções farmacêuticas e as condutas tomadas pelos médicos, observa-se que quando foi solicitada modificação da dose (n=21), o médico subiu a dose em 52,4% dos casos, substituiu ou suspendeu o medicamento em 19,0%, manteve o tratamento inalterado em 14,3%, baixou a dose em 4,8%, acrescentou outro medicamento em 4,8% e encaminhou o paciente a outro profissional em 4,8%. Quando foi solicitada a substituição da

medicação (n=19), em 68,4% dos casos o médico suspendeu ou substituiu o medicamento, em 15,6% manteve o tratamento sem alterações e em 15,6% acrescentou um novo medicamento ao esquema. Quando a intervenção propôs acrescentar ou iniciar o uso de um novo medicamento, em 66,7% dos casos o médico assim o fez, em 27,8% manteve o tratamento sem alterações e em 5,6% subiu a dose da medicação. Quando foi solicitada a suspensão de um medicamento (n=10), em 80% dos casos o médico concordou com a intervenção e em 20% manteve o tratamento inalterado.

Tabela 18. Resultados das intervenções em termos de mudanças no processo de uso de medicamentos e medidas não-farmacológicas (n=119)

Resultado das intervenções	n (%)	% acumulada
Médico suspendeu ou substituiu o medicamento	25 (21,0)	21,0
Paciente melhorou a adesão ao tratamento	23 (19,3)	40,3
Médico manteve o tratamento sem alterações	14 (11,8)	52,1
Médico subiu a dose do medicamento	13 (10,9)	63,0
Médico iniciou novo tratamento farmacológico	10 (8,4)	71,4
Paciente melhorou aspectos da sua alimentação ou atividade física	9 (7,6)	79,0
Médico acrescentou um medicamento ao tratamento	7 (5,9)	84,9
Paciente modificou horário / modo de administração do medicamento	7 (5,9)	90,8
Paciente não seguiu recomendação farmacêutica	6 (5,0)	95,8
Paciente encaminhado a especialista/outro profissional	4 (3,4)	99,2
Médico baixou a dose	1 (0,8)	100,0

A hiperglicemia e PA elevada representaram 65,5% de todas as intervenções farmacêuticas. A taxa de aceite das intervenções ligadas à hiperglicemia foi de 72,7% (n=66) e para PA elevada foi de 100% (n=12).

5.4.2 Problemas Relacionados com Medicamentos

Foram registrados 119 PRM manifestados, numa média de 2,3 por paciente (DP=1,6), sendo que 92% dos pacientes apresentaram no mínimo 1 PRM (Tabela 19). A maioria dos PRMs esteve ligada ao tratamento para o diabetes (63,9%).

Os problemas de saúde mais comumente relacionados aos PRMs identificados foram: hiperglicemia (55,5%), PA elevada (10,1%), hipoglicemia (5,9%), dispepsia (5,0%), dor muscular/articular (3,4%), colesterolemia/trigliceridemia elevada (3,3%), insônia (2,2%) e necessidade de tratamento antitrombótico (2,5%). Juntos, esses problemas totalizaram 87,9% de todos os casos.

Tabela 19. Distribuição do número de problemas relacionados com medicamentos registrados nos pacientes do grupo intervenção (n=50)

PRMs registrados	n	%	% acumulado
0	4	8,0	8,0
1	10	20,0	28,0
2	20	40,0	68,0
3	3	6,0	74,0
4	9	18,0	92,0
5	3	6,0	98,0
9	1	2,0	100,0
Total	50	100	-

PRMs, problemas relacionados com medicamentos.

A maior parte dos problemas encontrados esteve ligada a não efetividade do tratamento farmacológico (68,1%), seguido pelos problemas ligados à insegurança da medicação (16,8%) e necessidade de farmacoterapia ou uso de medicamentos desnecessários (15,1%). A distribuição dos PRM encontrados, organizados de acordo com o II Consenso de Granada ³⁰ é apresentada na Tabela 20.

Tabela 20. Frequência da ocorrência de problemas relacionados com medicamentos (n=119)

Categoria	n (%)
Problemas de saúde não tratados ou abandono do tratamento	15 (12,6)
Uso de medicamento(s) desnecessário(s)	3 (2,5)
Tratamento não alcança os objetivos terapêuticos esperados (inefetividade)	81 (68,1)

Reações adversas a medicamentos ou toxicidade (insegurança) 20 (16,8)

Classificação adaptada do Segundo Consenso de Granada.

As causas mais freqüentes de PRM foram a não adesão ao tratamento (27,7%) e o uso de doses inferiores às necessárias para produzir o efeito desejado (15,1%). As causas menos freqüentes foram as interações medicamentosas (4,2%), o uso de doses elevadas (2,5%), a duplicidade terapêutica (1,7%) e a automedicação inadequada (1,7%). Os farmacêuticos classificaram “dieta inadequada” como causa para 7,6% dos PRM registrados e em 39,5% dos casos, a causa do PRM foi registrada na opção “outras”. A Tabela 21 traz a distribuição das causas organizadas pela categoria de PRM correspondente. Os PRMs estiveram ligados ao uso de apenas um medicamento em 79,8% dos casos e a dois medicamentos em 17,6% e 41 medicamentos diferentes foram causadores de todos os problemas identificados.

Tabela 21. Causas de problemas relacionados com medicamentos, agrupadas de acordo com a categoria correspondente (n=119)

Categoria	Causas*	n (%)
Necessidade	Não adesão à farmacoterapia (abandono)	2 (11,1)
	Duplicidade Terapêutica	1 (5,6)
	Automedicação inadequada	2 (11,1)
	Outras	13 (72,2)
Inefetividade	Não adesão à farmacoterapia	31 (38,3)
	Dose insuficiente	18 (22,2)
	Dieta inadequada	8 (9,9)
	Interação medicamentosa	1 (1,2)
	Outras	23 (28,4)
Insegurança	Interação medicamentosa	4 (20,0)
	Dose elevada	3 (2,5)
	Dieta inadequada	1 (5,0)
	Duplicidade terapêutica	1 (5,0)
	Outras	11 (55,0)
Total		119 (100,0)

*A avaliação da adesão à farmacoterapia foi feita por auto-relato do paciente e pelo farmacêutico; duplicidade terapêutica corresponde à utilização simultânea de dois medicamentos de uma mesma classe farmacológica com mesmo mecanismo de ação; a dieta corresponde ao hábito alimentar relatado pelo paciente e não diz respeito às dietas prescritas por um profissional.

5.5 RESULTADOS CLÍNICOS

Após 12 meses de estudo, foram observadas as mudanças nos valores dos desfechos clínicos primários do estudo e foi calculada a diferença absoluta (delta) entre os valores finais e iniciais. A Tabela 22 traz a comparação dos valores basais e das diferenças observadas após 12 meses para os grupos intervenção e controle.

Tabela 22. Valores basais e mudanças após 12 meses nos dois grupos

Desfecho	Grupo Intervenção (n=50)		Grupo Controle (n=46)		p (basal)	p (mudança)
	Basal*	Mudança após 12 meses**	Basal*	Mudança após 12 meses**		
HbA1 (%)	9,9 (2,0)	-2,2 (-2,8 a -1,6)	8,6 (1,0)	-0,3 (-0,8 a 0,2)	<0,001‡	<0,001‡
GCJ (mg/dl)	166,9 (56,4)	-20,1 (-31,9 a -8,3)	161,2 (53,2)	4,3 (-13,4 a 22,2)	0,614	0,022‡
PA Sistólica (mmHg)	134,9 (17,8)	-6,88 (-11,5 a -2,2)	147,7 (31,5)	-11,9 (-19,6 a -4,2)	0,016‡	0,251
PA Diastólica (mmHg)	81,5 (12,1)	-1,8 (-5,1 a 1,3)	91,1 (17,2)	-9,8 (-14,1 a -5,5)	0,002‡	0,003‡
IMC (Kg/m ²)	29,2 (4,9)	-0,2 (-0,8 a 0,3)	27,6 (4,4)	-0,1 (-0,7 a 0,4)	0,100	0,844
CA (cm)	95,2 (11,4)	0,8 (-0,7 a 2,4)	94,9 (10,2)	0,1 (-2,0 a 2,1)	0,893	0,537

*Dados dos valores basais para os desfechos clínicos apresentados em média (desvio padrão);
 **Dados da mudança observada após 12 meses apresentados em média (intervalo de confiança 95%); ‡ Diferenças significativas (p<0,05).

5.5.1 Controle glicêmico e PA

Houve redução na HbA1 em ambos os grupos, sendo esta superior no grupo intervenção (-2,2% IC95% -2,8% a -1,6%). Essa redução foi em porcentagem de -20,3% (DP=16,1) no grupo intervenção e -2,9% (DP=21,1) no grupo controle (p<0,001). Para GCJ, só houve redução no grupo intervenção (-20,1 mg/dl IC95% -31,9mg/dl a -8,3 mg/dl), enquanto no grupo controle houve aumento nesse

parâmetro de 4,3mg/dl (IC95% -13,4mg/dl a 22,2mg/dl). Em termos percentuais, a redução na GCJ no grupo intervenção foi em média de -9,8% (DP=23,3) e no grupo controle houve aumento de 6,6% (DP=37,5)(p=0,011).

Não houve diferença na evolução da PA entre os grupos. A mudança observada após 12 meses nos dois grupos não foi significativa, com exceção da PAD em que a redução no grupo controle foi superior a do grupo intervenção (-9,8mmHg IC95% -14,1 a -5,5 vs -1,8mmHg IC95% -5,1 a 1,3; p=0,003). Essa redução da PAD no grupo controle foi da ordem de -9,6% (DP=12,5) contra -0,7% (DP=13,8) no grupo intervenção (p=0,002). Não foram observadas diferenças entre os grupos após 12 meses no IMC e CA.

As diferenças basais entre os grupos nos parâmetros de HbA1 e PA foram ajustadas em uma análise de regressão linear múltipla a fim de avaliar o valor preditivo da realização de seguimento farmacoterapêutico sobre as mudanças observadas nos desfechos. A Tabela 23 traz os resultados dos modelos de regressão, analisando o poder preditivo da realização de seguimento farmacoterapêutico sobre as mudanças observadas após 12 meses nos desfechos clínicos. Observa-se que a alocação dos pacientes no grupo intervenção permanece sendo um preditor independente para as mudanças observadas na HbA1 e GCJ. A diferença entre os grupos na mudança dos valores de PAD, observada anteriormente, deixou de ser significativa após ajuste das variáveis basais.

Tabela 23. Análise de regressão linear múltipla das mudanças observadas nos desfechos com ajuste de variáveis basais

Desfecho	Modelo 1*		Modelo 2**	
	Coefficiente de regressão	p	Coefficiente de regressão	p
Hemoglobina Glicada A1 (HbA1)	0,19	0,035‡	0,18	0,045‡
Glicemia Capilar em Jejum (GCJ)	0,35	0,007‡	0,35	0,008‡
Pressão Arterial Sistólica (PAS)	-0,01	0,865	-0,01	0,878
Pressão Arterial Diastólica (PAD)	-0,11	0,202	-0,10	0,264
Índice de Massa Corporal (IMC)	-0,04	0,749	-0,08	0,544
Circunferência Abdominal (CA)	-0,01	0,968	-0,01	0,905

*Modelo 1 ajustado para idade, sexo, índice de co-morbidade de Charlson, tempo de diagnóstico do diabetes, acesso aos serviços de saúde, número total de medicamentos em uso e parâmetros clínicos basais (HbA1, GCJ, PA, IMC e CA); ** Modelo 2 inclui todos os parâmetros do modelo 1, mais o tipo de tratamento para diabetes (hipoglicemiantes orais ou tratamento com insulina) e número de medicamentos em uso para diabetes; Ambos os modelos avaliam o poder preditivo da realização do seguimento farmacoterapêutico sobre as mudanças observadas nos desfechos; ‡ Valores de p significativos (p<0,05).

A evolução detalhada da HbA1 e GCJ dos pacientes dos grupos intervenção e controle são apresentadas na Figura 10. O primeiro conjunto de gráficos compara os resultados de HbA1 nos dois grupos ao longo do tempo.

No grupo intervenção os pacientes realizaram em média 4,8 exames de HbA1 em 12 meses (DP=0,9; mínimo = 3; máximo = 7; mediana = 5), o que corresponde a um exame a cada 2,5 meses. Foram observadas diferenças significativas nos resultados basais e de 6 meses ($p<0,001$) e basal e 12 meses ($p<0,001$). Após a queda observada em 6 meses, houve aumento da HbA1 em 8 meses e 12 meses, entretanto essas diferenças não foram significativas ($p=0,573$ e $p=0,622$, respectivamente).

No grupo controle foram realizadas três coletas ao longo do ano, sendo uma basal, uma aos seis meses e a última após 12 meses. O comportamento da HbA1 foi semelhante ao do grupo intervenção, com queda significativa aos 6 meses observação ($p<0,001$). Entre 6 e 12 meses houve aumento significativo da HbA1 ($p=0,014$) e a diferença entre os valores basais e finais de HbA1 nesse grupo não foi estatisticamente significativa ($p=0,243$).

O número de testes de glicemia realizados nos pacientes de seguimento foi, em média, de 9,1 (DP=2,0; mínimo = 4; máximo = 12; mediana = 9,0), o que corresponde a 1 teste a cada 1,3 meses. No grupo intervenção a variação observada entre a glicemia inicial e em 6 meses foi significativa (167,8 DP=62,7 mg/dl vs 149,5 DP=49,4 mg/dl; $p=0,028$). Comparando a glicemia inicial e a final, a diferença constatada foi ainda maior (166,9 DP=56,4 mg/dl vs 146,8 DP=53,0 mg/dl; $p=0,001$). Entre 6 e 12 meses a diferença não foi significativa ($p=0,942$). No grupo controle foram realizados três testes (basal, 6 meses e 12 meses). A diferença entre o resultado basal e 6 meses não foi significativa (162,0 DP=55,4 mg/dl vs 175,4 DP=59,6 mg/dl; $p=0,09$), tampouco a diferença entre a glicemia basal e aos 12 meses (161,3 DP=53,2 mg/dl vs 165,7 DP=68,8 mg/dl; $p=0,623$). Entre 6 e 12 meses, entretanto, a diferença encontrada na glicemia foi significativa (175,4 DP=59,7 mg/dl vs 157,8 DP=68,2 mg/dl; $p=0,042$).

Foi comparado também o número de pacientes com controle glicêmico adequado no início e final do estudo nos dois grupos. No início do estudo 14 pacientes do grupo intervenção (28%) apresentaram GCJ ≤ 130 mg/dl, e no grupo controle 16 pacientes (34,8%) ($p=0,474$). Após 12 meses, 24 pacientes no grupo

intervenção (48%) e 13 no grupo controle (28,3%) alcançaram resultados desejáveis (qui-quadrado = 3,941; $p=0,047$). A odds ratio entre os grupos não foi significativa (odds ratio = 1,69 IC95% 0,98 a 2,92).

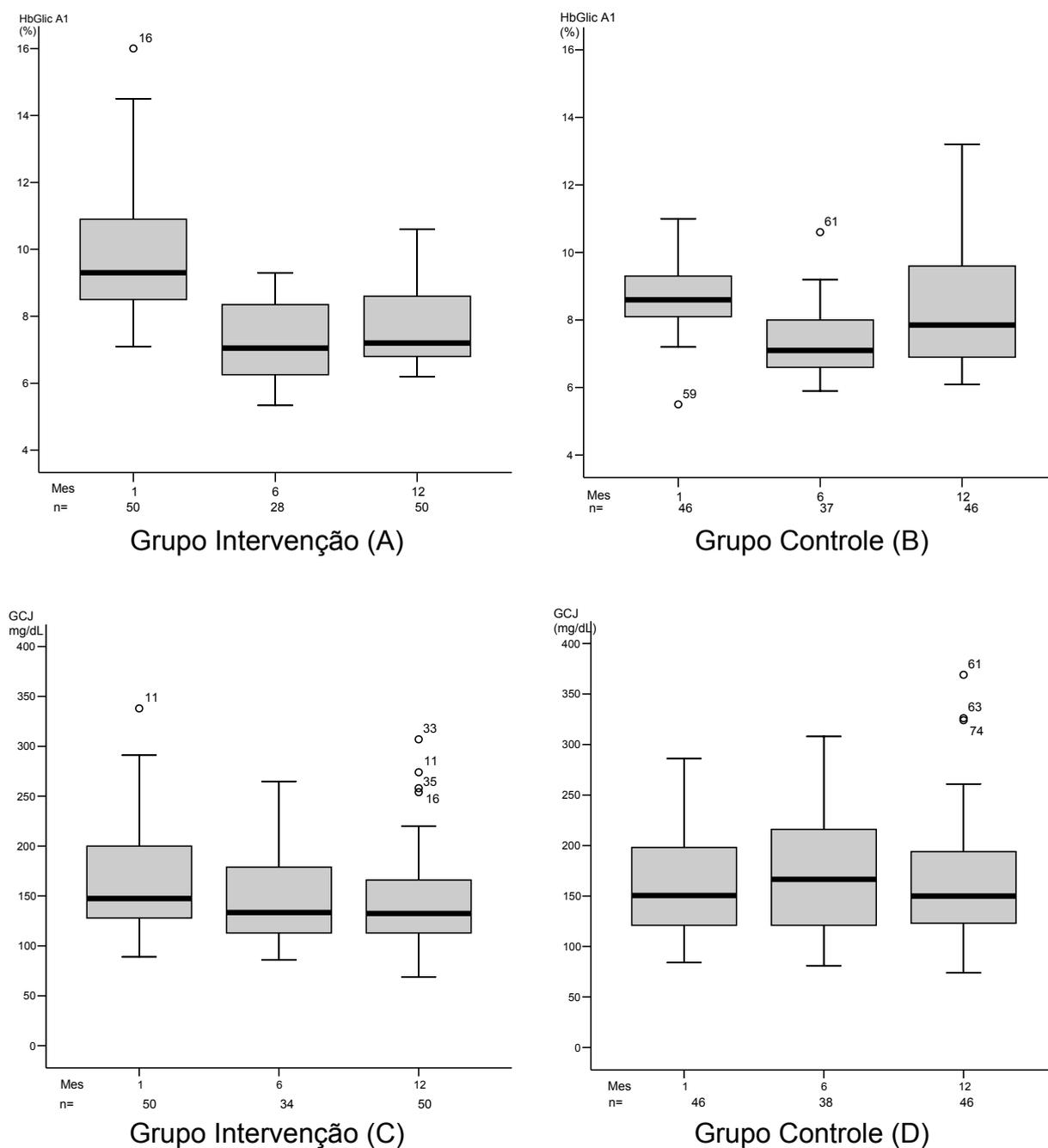


Figura 10. Evolução dos exames de hemoglobina glicada (HbA1) e glicemia capilar em jejum (GCJ) nos grupos intervenção e controle ao longo de 12 meses

No grupo intervenção o calendário de exames de HbA1 realizados foi adaptado às necessidades dos pacientes, sendo que cada paciente realizou no mínimo 3 exames ao longo de 12 meses. No grupo controle foram realizadas três medidas durante os 12 meses, sendo uma basal, uma aos seis meses e uma final em 12 meses. Os dados de HbA1 são apresentados no eixo Y em % e no eixo X está o mês relativo ao estudo em que foi feito o exame e o número de pacientes (n) que realizaram o procedimento (Figuras A e B). O calendário de exames de GCJ no grupo intervenção foi adaptado às necessidades dos pacientes, sendo que cada paciente realizou no mínimo 4 testes ao longo de 12 meses. No grupo controle foram realizadas três medidas durante os 12 meses, sendo uma basal, uma aos seis meses e uma final em 12 meses. Os dados de glicemia são apresentados no eixo Y em mg/dL e no eixo X está o mês relativo ao estudo em que foi feito o exame e o número de pacientes (n) que realizaram o procedimento (Figuras C e D). As caixas representam a mediana (linha horizontal na caixa) e o intervalo interquartil (50% do meio dos dados). As linhas retas (whiskers) estendem 1,5 vez o intervalo interquartil acima e abaixo dos percentis 75 e 25. Pacientes com valores atípicos surgem acima ou abaixo dessa linha identificados por seu número na pesquisa.

No grupo intervenção, 7 pacientes apresentavam valores basais adequados de HbA1 (14%) e no grupo controle 10 pacientes (21,7%) ($p=0,321$). Ao final de 12 meses, 37 pacientes no grupo intervenção (74,0%) e 24 pacientes no grupo controle (52,2%) apresentaram HbA1 \leq 8% (qui-quadrado = 4,92, $p = 0,026$). A relação entre os grupos com base na análise de risco, utilizando como referência o resultado de HbA1 ao final do estudo, está apresentada na Tabela 24.

Tabela 24. Relação entre os grupos controle e intervenção em termos de número de pacientes com HbA1 \leq 8% ao final de 12 meses de estudo

	HbA1 \leq 8% (pacientes controlados) *	
	Sim	Não
Grupo Intervenção (seguimento farmacoterapêutico)	37†	13
Grupo Controle (atendimento padrão)	24	22
Risco Relativo (RR) (%)	0,54 (0,31 a 0,95)	
Redução do risco relativo (RRR) (%)	45,64 (5,15 a 68,84)	
Redução do risco absoluto (RRA) (%)	21,83 (2,95 a 40,70)	
Odds Ratio	0,38 (0,16 a 0,90)	
Número necessário para tratar (NNT)	5 (2 a 34) ‡	

*Dados expressos em número de pacientes; † $X^2 = 4,92$ $p = 0,026$, ‡ NNT arredondado para número inteiro superior. Os números entre parênteses indicam o intervalo de confiança 95% (IC 95%).

O risco relativo em não atingir valores desejados de HbA1 (quociente entre o risco dos indivíduos expostos e dos não expostos) dos pacientes que receberam seguimento farmacoterapêutico foi de 0,54. Isto é, o grupo que recebeu a intervenção tem praticamente metade (54%) da chance do grupo que recebeu cuidados tradicionais. Essa diferença é expressa também pela redução no risco relativo, que indicou uma redução de 45,6% nas chances do grupo intervenção em apresentar resultados insatisfatórios de HbA1 ao final de 1 ano. Projetando o risco para 10 anos (risco absoluto), o grupo intervenção apresentou uma chance 21,8% menor de obter HbA1 \geq 8% do que o grupo controle. A Odds Ratio demonstrou que o seguimento farmacoterapêutico tem um efeito protetor significativo sobre o desfecho intermediário (0,38 IC95% 0,16 a 0,90). O número necessário para tratar foi de 5 pacientes para se obter um paciente com HbA1 controlada (IC95% 2 a 34), comparativamente baixo, o que demonstra a utilidade da intervenção feita para evitar o evento indesejado de não atingir o control da HbA1.

5.6 MUDANÇAS NO USO DE MEDICAMENTOS DURANTE O SEGUIMENTO

Conforme apresentado na Tabela 25, a média geral de medicamentos em uso pelos pacientes diabéticos dos dois grupos no início do estudo não foram estatisticamente diferentes ($p=0,141$). Ao final de 12 meses, foram observadas mudanças no perfil farmacoterapêutico entre os dois grupos. No grupo intervenção, a média de medicamentos passou de 4,5 (DP=2,2) para 4,0 (DP=1,7) ao final do estudo e no grupo controle, de 3,9 (DP=1,8) para 4,1 (DP=2,2). As diferenças observadas nos dois grupos foram significativas, sendo que no grupo intervenção houve redução no número de medicamentos em uso, em relação ao grupo controle (-0,5 DP=1,7 vs 0,2 DP=1,5, $p=0,023$). Ajustando o modelo de regressão para sexo, idade, tempo de diagnóstico do DM, acesso aos serviços de saúde, número de medicamentos em uso no início do estudo e provisão de SFT, entretanto, o único fator significativamente relacionado às diferenças observadas foi o número inicial de medicamentos em uso (coeficiente de regressão = -0,490; $p<0,001$).

Em um segundo modelo de regressão multivariada, considerando somente os pacientes pertencentes ao grupo que recebeu seguimento farmacoterapêutico, foram investigados os fatores ligados às mudanças ocorridas no número de medicamentos em uso. Ajustando os dados para sexo, idade, tempo de diagnóstico do DM, acesso aos serviços de saúde, número de medicamentos em uso no início do estudo e complexidade da terapia, as diferenças observadas estiveram relacionadas ao número de atendimentos realizados pelo farmacêutico ($p=0,019$) e ao número de intervenções realizadas ($p=0,006$), além do número inicial de medicamentos em uso ($p=0,001$).

O ICFT inicial dos pacientes do grupo intervenção ($n=50$) foi de 15,5 (DP=7,8; mínimo=4; máximo = 40,5). Após 12 meses de SFT, ocorreu uma redução no índice de -1,2 pontos em média (DP=5,9, mínimo=-18,0; máximo=13,0). Em um teste t para amostras pareadas, essa mudança não foi significativa ($p=0,149$). Ajustando novamente para sexo, idade, tempo de diagnóstico do DM, acesso aos serviços de saúde, número de medicamentos em uso no início do estudo e complexidade da terapia basal, os únicos fatores preditores significativos foram o ICFT basal dos pacientes ($p=0,013$) e o número de intervenções realizadas ($p=0,034$). Houve apenas uma tendência do número de atendimentos em influenciar a mudança na complexidade da terapia observada ao final de 12 meses ($p=0,069$).

O número de antidiabéticos utilizados pelos dois grupos no início do estudo foi semelhante (1,5 DP=0,6 vs 1,4 DP=0,7; $p=0,542$). A diferença no número de antidiabéticos observada no final do estudo não foi significativa entre os grupos intervenção e controle (0,0 DP=0,4 vs 0,1 DP=0,5; $p=0,126$).

No início do estudo, não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao número de medicamentos antihipertensivos utilizados (0,9 DP=1,0 vs 1,1 DP=1,0; $p=0,332$). Após 12 meses, houve queda na média de medicamentos antihipertensivos em uso no grupo intervenção, contra um aumento nos pacientes controle (-0,7 DP=0,7 vs 0,3 DP=0,6; $p=0,049$). Na análise de regressão, entretanto, ajustando os dados para grupo, sexo, idade, tempo de diagnóstico do DM, acesso aos serviços de saúde, número total de medicamentos em uso e número de antihipertensivos em uso no início do estudo, o único fator que influenciou as mudanças observadas foi o número inicial de antihipertensivos (coeficiente = -0,378; $p=0,004$).

A Tabela 25 traz a proporção de pacientes utilizando os diferentes grupos farmacológicos e as mudanças observadas após 12 meses. Não ocorreram diferenças significativas no esquema de tratamento entre os grupos, com exceção da porcentagem de pacientes recebendo tratamento hipolipemiante. No grupo intervenção, essa passou de 16% para 24% dos pacientes e no grupo controle de 10,9% para 6,5% ($p=0,018$). Ajustando os dados para sexo, idade, tempo de diagnóstico do DM e tipo de acesso aos serviços de saúde (público, privado ou ambos), as únicas variáveis que permanecem como fatores preditores da proporção de pacientes utilizando hipolipemiantes ao final do estudo são a utilização de hipolipemiantes no início do estudo ($p=0,002$) e a alocação no grupo que recebia seguimento farmacoterapêutico ($p=0,026$).

Tabela 25. Mudanças observadas no perfil farmacoterapêutico dos pacientes nos grupos intervenção e controle após 12 meses de estudo (n=96)

Tratamento	Grupo Intervenção		Grupo Controle		p (Início)	p (Mudança)
	n=50		n=46			
	Início	Mudança	Início	Mudança		
Número de medicamentos	4 [1-7]	-0,5 (-1,0 a -0,5)	3,5 [1,5-5,5]	0,2 (-0,2 a 0,7)	0,141	0,023*
Tratamento do diabetes						
Qualquer tratamento com insulina n (%)	14,0	2,0	15,2	6,5	0,866	0,429
Apenas hipoglicemiantes orais n (%)	86,0	-2,0	84,8	-8,7		
Alguma Sulfoniluréia	76,0	0,0	65,2	0,0	0,246	0,617
Alguma Biguanida	58,0	8,0	56,5	13,1	0,884	0,563
Tratamento da hipertensão arterial						
Qualquer antihipertensivo n (%)	58,0	4,0	65,2	0,0	0,468	0,744
Inibidor da ECA ou Antag.AT ₁ n (%)	42,0	4,0	50,0	8,7	0,432	0,214
Uso de hipolipemiante (%)	16,0	8,0	10,9	-4,4	0,463	0,018*
Uso de antiagregante plaquetário (%)	36,0	14,0	32,6	0,0	0,727	0,084

O número de medicamentos é apresentado em termos de mediana [intervalo inter-quartis] e a mudança em média (IC95%); para os tipos de tratamento, é apresentada a porcentagem de pacientes em cada categoria e a diferença observada após 12 meses de estudo. O grupo intervenção recebeu, além do cuidado médico padrão, seguimento farmacoterapêutico por um farmacêutico durante 12 meses e o grupo controle recebeu apenas cuidado médico padrão. ECA, Enzima conversora de angiotensina; AT₁, receptor da angiotensina II. * Valores significativos para p<0,05.

5.7 RESULTADOS ECONÔMICOS

5.7.1 Custos do Seguimento Farmacoterapêutico

Considerando o total de 574 atendimentos realizados em 1 ano nos 50 pacientes do grupo intervenção, a mediana por paciente foi de 11,0 atendimentos (Intervalo interquartis = 6 a 16; mínimo = 4; máximo 29). A mediana do tempo dos atendimentos foi de 18,6 minutos (intervalo interquartis = 7,5 a 29,7; mínimo = 10,0; máximo= 35,0). A Tabela 26 traz o detalhamento do número de atendimentos por paciente por ano e custos correspondentes em reais (R\$) e dólares americanos (U\$).

Tabela 26. Custos do seguimento farmacoterapêutico calculados com base no tempo de atendimento farmacêutico e realização de procedimentos

Item	Média (DP)	Mediana	Intervalo interquartis	Mínimo	Máximo
Atendimentos / Paciente / Ano	11,4 (4,3)	11,0 (5,44)	6,0 a 16,0 (2,97 a 7,92)	4,0 (1,98)	29,0 (14,35)
Tempo / Atendimento (min)	19,3 (6,6)	18,6	7,5 a 29,7	10,0	35,0
Custo / Atendimento	5,42 (2,68)	5,20 (2,57)	2,10 a 8,30 (1,03 a 4,10)	2,80 (1,38)	9,80 (4,85)
Custo / Paciente / Ano (modelo 1)*	58,60 (29,00)	55,02 (27,23)	23,52 a 86,52 (11,64 a 42,83)	28,00 (13,86)	120,40 (59,60)
Custo / Paciente / Ano (modelo 2)**	88,60 (43,86)	85,02 (42,08)	53,52 a 116,52 (26,49 a 57,68)	58,00 (28,71)	150,40 (74,45)

Dados apresentados em minutos e valor em reais R\$ (valor em dólar U\$); O custo por atendimento foi calculado com base no custo por minuto, estimado em R\$ 0,28. *Modelo 1: O custo por paciente por ano foi calculado com base no tempo total gasto por paciente multiplicado pelo custo por minuto. **Modelo 2: além do custo do tempo, foi acrescido o valor fixo de R\$30,00 por paciente/ano, referente a realização de 12 testes de glicemia capilar a um custo de R\$ 2,50 por teste. Câmbio: U\$ 1,00 = R\$ 2,02.

Além do tempo despendido pelo profissional, os fatores que estiveram diretamente correlacionados ao custo médio dos atendimentos foram os valores iniciais de PAS e PAD ($r=0,35$, $p=0,013$ e $r=0,34$, $p=0,015$, respectivamente) e o número de medicamentos em uso pelo paciente no início do estudo ($r=0,38$, $p=0,006$). O tempo médio despendido por atendimento e, conseqüentemente, o custo do atendimento, foi indiretamente proporcional ao número de atendimentos realizado pelo farmacêutico ao longo dos 12 meses ($r= -0,43$, $p=0,002$). Não houve correlação significativa entre o número de antidiabéticos em uso e o custo médio dos atendimentos ($r=0,06$, $p=0,670$).

A Figura 11 mostra a análise de regressão linear do número de medicamentos em uso pelo paciente em relação ao custo do atendimento em reais (R\$). O coeficiente de correlação de Pearson (r) foi de 0,339 ($r^2=0,115$, $p=0,016$).

O número de intervenções farmacêuticas realizadas apresentou correlação positiva com o número total de atendimentos realizados ($r=0,363$, $p=0,01$), entretanto o mesmo não ocorreu com relação ao custo médio dos atendimentos ($r=0,03$, $p=0,836$). Estratificando os pacientes pelo número de intervenções, não foi observada diferença significativa no custo médio entre eles ($p=0,700$).

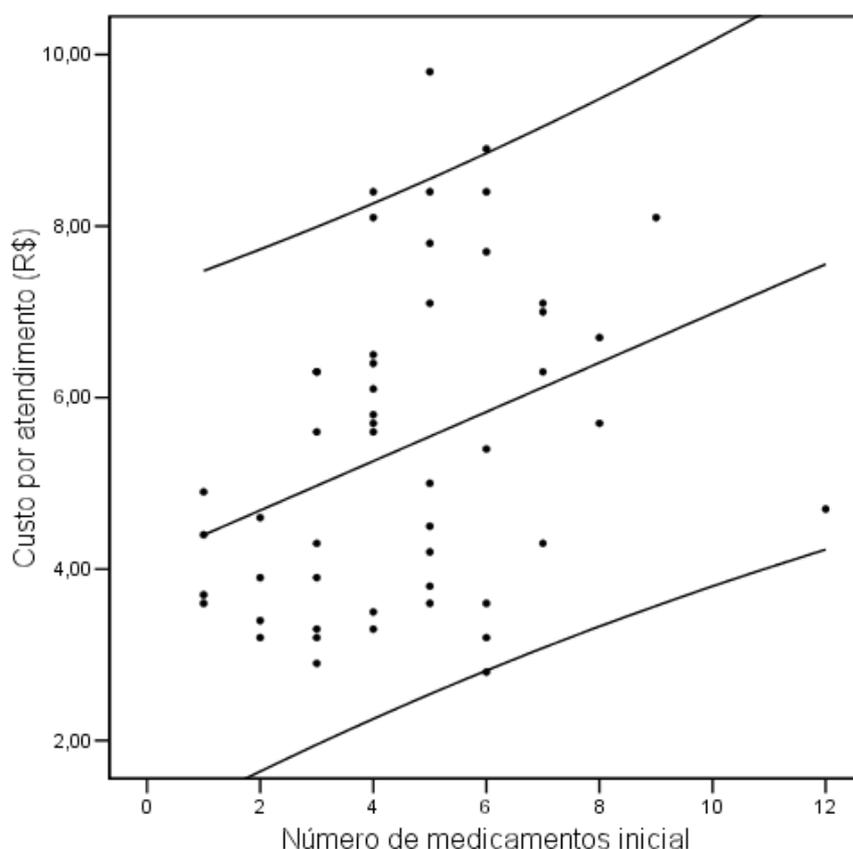


Figura 11. Custo médio de atendimento por paciente em função do número de medicamentos em uso no início do estudo ($n=50$)

Cada ponto no gráfico representa um paciente e o custo médio dos atendimentos realizados ao longo de 12 meses para este paciente. A linha central mostra a tendência de aumento do custo médio proporcional ao aumento no número basal de medicamentos. As linhas laterais à reta central indicam o intervalo de confiança (95%) para esta tendência.

O cálculo do investimento necessário para organização de um serviço de seguimento farmacoterapêutico considerou a estrutura física disponível em uma farmácia típica, que disponha de uma área para atendimento de pacientes, que pode ser uma sala privada ou área semiprivada, e balança para medida do peso corporal. A Tabela 27 traz o

detalhamento dos custos, que foram estimados em R\$ 5.550,00 com previsão de durabilidade de 5 anos, perfazendo, portanto, um custo de R\$ 1.110,00 por ano.

Considerando um tempo útil trabalhado de 33 horas/semana e uma mediana de 18,6 minutos/paciente um farmacêutico poderia realizar 106 atendimentos por semana, 425 atendimentos por mês, 4675 atendimentos por ano (11 meses de trabalho). Se cada paciente receber 11 atendimentos por ano, seria possível acompanhar, em média, 425 pacientes diabéticos por ano (mínimo de 161 e máximo de 1168 pacientes por ano). Se o custo de manutenção operacional do serviço é de R\$ 1.110,00 por ano, dividindo-se esse custo por 425 pacientes, levará a um acréscimo de R\$ 2,61 por paciente por ano. Dividindo-se esse custo pelo número de atendimentos / ano, levará a um acréscimo de R\$ 0,23 por atendimento realizado. Por esse cálculo, o custo médio/ paciente / ano passa de R\$ 88,60 para R\$ 91,21 (Mínimo = R\$ 60,61; Máximo = R\$ 153,01). Considerando a mediana, passa de R\$ 85,02 para R\$ 87,63.

Tabela 27. Custos para implantação de um serviço de seguimento farmacoterapêutico para pacientes com diabetes *mellitus* em farmácia comunitária

Descrição do Item necessário à organização do serviço	Custo estimado
01 (um) computador completo, com gravador de CD e estrutura para acesso à internet, mais 01 (uma) impressora jato de tinta	R\$ 3.000,00
01 (uma) mesa para atendimento, acompanhada de 03 (três) cadeiras, sendo uma para o profissional e duas para paciente e acompanhante.	R\$ 750,00
Material bibliográfico para consultas sobre medicamentos e problemas de saúde, necessários ao estudo dos casos. Inclui no mínimo 02 (um) compêndios sobre medicamentos (sendo um nacional e um importado), 01(um) guia de interações medicamentosas, 01 livro de farmacologia clínica.	R\$ 1.000,00
Material impresso, incluindo prontuários de pacientes, informes escritos ao médico, diretrizes clínicas, entre outros.	R\$ 200,00
01 (um) Aparelho de medida da pressão do tipo aneróide, validado, acompanhado de estetoscópio.	R\$ 400,00
01 (um) glucosímetro, acompanhado de lancetas, tiras reagentes e lancetador	R\$ 100,00
01 (uma) fita antropométrica validada	R\$ 100,00
Custo total	R\$ 5.550,00

Custos estimados em Reais com base em valores de maio de 2007.

Considerando o custo / paciente / ano e o NNT (Tabela 24) é possível projetar o custo de cada novo paciente diabético controlado. Sendo necessário acompanhar 5 pacientes para que um seja controlado, o custo seria de R\$ 443,00 para cada novo paciente diabético controlado (IC95% R\$ 177,20 a R\$ 3.012,40) incluindo atendimentos e

testes de glicemia. Incluindo o investimento para organização do serviço de SFT esse custo seria de R\$ 456,05 para cada novo paciente diabético controlado (IC95% R\$ 182,42 a R\$ 3.101,14).

É possível estimar também o investimento necessário em atenção farmacêutica para cada redução de 1% na HbA1 dos pacientes. No grupo intervenção a mudança observada na HbA1 após 12 meses foi em média de -2,2%, enquanto no grupo controle foi de -0,3%. Tendo em conta a mediana dos resultados e subtraindo-se as diferenças observadas nos dois grupos uma pela outra, chega-se a uma redução real de 1,2% na HbA1 por paciente do grupo intervenção [-2,2% a -0,9%]. Considerando os custos / paciente / ano de seguimento farmacoterapêutico (incluindo tempo de atendimento e testes de glicemia), chega-se a uma relação custo anual / redução na HbA1 de R\$ 88,60 (U\$ 43,86) para cada 1,2% de redução na HbA1. Isto é, R\$ 73,83 (U\$36,54) para cada 1% de redução obtida na HbA1. Se forem somados os custos de investimento para organização do serviço de seguimento farmacoterapêutico em uma farmácia comunitária típica, esse custo anual passa a ser de R\$ 91,21 (U\$45,15) para cada 1,2% de redução na HbA1 ou R\$76,00 (U\$37,62) para cada 1% de redução na HbA1.

6 *DISCUSSÃO*

6.1 RESULTADOS CLÍNICOS

O programa de SFT desenvolvido neste estudo compreendeu alguns elementos-chaves de intervenção farmacêutica utilizados em outros países e âmbitos assistenciais ^{34; 35; 311; 312}. Estes elementos incluem: 1) proporcionar encontros regulares farmacêutico-paciente, orientados para os resultados terapêuticos e focados na melhoria do processo de uso de medicamentos, aumento do conhecimento sobre a doença e tratamento e adesão terapêutica; 2) criar uma rede de comunicação eficaz entre paciente, farmacêutico, médicos e outros profissionais da saúde voltada à identificação e resolução de problemas ligados ao tratamento; 3) uso eventual do telefone como meio de prover uma comunicação conveniente, curta e eficiente entre farmacêuticos e pacientes nos intervalos entre as visitas presenciais, particularmente para os casos de pacientes faltosos ou com baixa adesão e 4) monitorar regularmente a evolução terapêutica utilizando a GCJ, PA, CA e IMC ao longo do tratamento, em associação com os exames laboratoriais de rotina. O método Dáder utilizado permitiu ao farmacêutico uma forma sistemática de avaliação da farmacoterapia e desfechos dos pacientes, a identificação eficiente de PRMs e o desenvolvimento de estratégias para sua resolução. A população participante deste estudo foi formada por pacientes residentes em área urbana, com baixa escolaridade e, em sua maior parte, dependentes dos serviços públicos de saúde.

O presente estudo demonstrou que um programa de seguimento farmacoterapêutico implementado para pacientes com diabetes tipo 2 em farmácias comunitárias pode produzir reduções benéficas em fatores de risco modificáveis, notadamente o controle glicêmico (HbA1 e GCJ). Esta melhoria no controle persiste após ajuste basal de variáveis sócio-demográficas e clínicas relevantes e do número total de medicamentos em uso, número de medicamentos e tipo de tratamento para diabetes. Isso sugere que a participação do farmacêutico no seguimento dos pacientes pode colaborar com a melhoria de resultados terapêuticos, por meio da otimização da farmacoterapia dos pacientes e da adesão dos pacientes do tratamento farmacológico e não-farmacológico.

A efetividade da realização do seguimento farmacoterapêutico pode ser estimada considerando os achados do UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Para cada 1% de redução na HbA1, há redução média de 21% no risco de qualquer desfecho relacionado ao diabetes, 21% no risco de morte ligada ao diabetes, 14% no infarto do miocárdio e 37% nas complicações microvasculares ³¹³. A redução na HbA1 observada no grupo intervenção foi em média de 2,2% após 12 meses, partindo de um valor basal de 9,9%, enquanto no grupo controle foi de apenas 0,3%. A comparação desse resultado

com outros estudos que avaliam resultados da atenção farmacêutica é prejudicada pela diferença de métodos na dosagem da HbA1c. A maioria dos estudos internacionais utiliza a hemoglobina glicada A1c, enquanto nesta pesquisa foi utilizada metodologia que determina a hemoglobina glicada A1 total. Ainda assim, há disparidade de resultados quanto à redução na HbA1c entre vários trabalhos internacionais. Alguns demonstraram redução próxima à observada neste estudo ($>2,0\%$), partindo, entretanto, de uma HbA1c basal superior ($>11,0\%$) e num período curto de tempo (3-4 meses) ^{282; 283}. Estudos com duração de 12 meses realizados na Austrália (“Fremantle Diabetes Study”) e Espanha obtiveram uma redução de 0,5% na HbA1c, trabalhando com pacientes com valores basais de 7,5% e 8,4%, respectivamente ^{34; 35}. O estudo desenvolvido na Espanha, particularmente, também utilizou o método Dáder para realização do SFT ³⁵. Outro estudo americano de longa duração mostrou uma mudança na HbA1c de 7,5 para 7,1% após 4 anos ²⁸⁹. Todos esses resultados mostram que o sucesso da atenção farmacêutica depende de uma combinação de fatores que inclui perfil dos pacientes, estrutura e características do local de atendimento, formação dos profissionais, acesso a procedimentos, insumos, exames e informações clínicas dos pacientes e tempo de duração do seguimento.

Houve redução na PAS e PAD em ambos os grupos, sendo a maior redução observada no grupo controle para a PAD. O grupo controle, entretanto, apresentou valores basais da PA significativamente mais elevados. Após ajuste das variáveis basais, as diferenças não foram significativas entre os grupos. Comparando estes achados com outros estudos brasileiros, em um estudo não controlado desenvolvido em Campinas com 55 pacientes hipertensos ambulatoriais recebendo SFT por 1 ano, os valores da PA reduziram significativamente ($p<0,05$), entretanto os autores relatam 75% dos pacientes como não controlados ao final de 6 meses e 59% aos 12 meses ³¹⁴. Um ensaio clínico controlado com 71 hipertensos ambulatoriais com PA não controlada randomizados para SFT não encontrou diferenças significativas entre os grupos para redução da PA, mas identificou uma tendência de efeito benéfico no grupo intervenção, particularmente durante o período noturno do MAPA ³¹¹. Esses achados comparados demonstram a necessidade de novos estudos com desenho metodológico mais consistente e maior poder estatístico.

Havia 59 diabéticos hipertensos neste estudo, estando 29 deles alocados no grupo intervenção. Desses, 10 pacientes (34,9%) receberam ao menos uma intervenção com objetivo de melhorar o controle pressórico, num total de 12 intervenções feitas com esse objetivo, 100% delas aceitas por médicos e/ou pacientes. Considerando somente os

pacientes em uso de antihipertensivos, entretanto, 22 deles no grupo intervenção não tinham a PA controlada no início do estudo. Isso mostra uma diferença importante entre as medições clínicas dos farmacêuticos nesse grupo e o número de intervenções efetivamente realizadas. Essa diferença pode ter origem em diversas causas, entre elas o direcionamento das intervenções para o controle glicêmico, visto que entre os hipertensos no grupo intervenção, 86,2% apresentavam diabetes não controlada no início do estudo

Outro fator que pode ter comprometido os resultados de controle da PA foi a limitação no registro dos dados de PA, que considerou uma única medida média no início e final do estudo. O MAPA e equipamentos digitais validados têm sido utilizados como padrão para realização de ensaios clínicos dessa natureza e no diagnóstico e tratamento da hipertensão^{311; 315}. Além disso, o MAPA apresenta boa reprodutibilidade em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2³¹⁶. Estes recursos não estiveram, entretanto, disponíveis neste estudo. A forma de medida utilizada pode ainda ter mascarado pacientes que ao longo do estudo tiveram melhoria nos valores da PA, mas não sustentaram esse controle ao final de 12 meses.

Não foram encontradas diferenças entre os grupos na evolução do IMC e CA o que demonstra que a intervenção do farmacêutico foi capaz de melhorar o controle glicêmico, atuando em outros aspectos do tratamento que não a perda de peso ou obesidade abdominal.

6.2 MUDANÇAS NA FARMACOTERAPIA

Houve redução significativa no número geral de medicamentos utilizados pelos pacientes do grupo intervenção em relação ao grupo controle, mas não no número de medicamentos antidiabéticos. Essa diferença não persiste, entretanto, quando se ajustam as variáveis basais, não estando relacionada, assim, exclusivamente ao seguimento farmacoterapêutico. A proporção de pacientes utilizando hipoglicemiantes orais, insulina, anti-hipertensivos, inibidores da ECA e antagonistas AT₁ também não sofreu modificações significativas em doze meses. Houve uma tendência de aumento no uso de antiagregantes plaquetários ($p < 0,10$) no grupo intervenção, mas o número de pacientes não foi suficiente para alcançar diferença significativa. Neste estudo, nenhum paciente fazia uso de insulinas análogas e isso se deve, provavelmente, ao baixo nível sócio-econômico da população do estudo e ao período em que o estudo foi realizado, em que essas insulinas ainda eram recentes no mercado.

O aumento no número de pacientes utilizando hipolipemiantes foi significativo no grupo intervenção. A proporção maior de usuários do SUS no grupo controle poderia ser um fator limitante de acesso desses pacientes a essa medicação, entretanto, a relação entre o SFT e o aumento no uso de hipolipemiante persiste após ajuste das variáveis basais, incluindo tipo de acesso ao serviço de saúde. Estudos com diabéticos no Brasil mostram que o uso de hipolipemiantes e o alcance das metas lipídicas encontram-se abaixo do desejável e aquém das recomendações das diretrizes clínicas⁷⁹. Achados de outros autores mostraram que intervenções farmacêuticas voltadas ao manejo da dislipidemia apresentam maior impacto em diabéticos do que em não diabéticos, sugerindo que os farmacêuticos devem ter os diabéticos como grupo alvo nas intervenções relacionadas ao controle da colesterolemia³¹⁷. Ainda que o controle lipídico não tenha sido um dos desfechos primários deste estudo, o aumento no número de usuários de hipolipemiantes pode ser considerado esperado, visto que os farmacêuticos durante o seguimento não avaliaram somente a medicação antidiabética, mas sim toda medicação do paciente incluindo medicamentos de uso contínuo, esporádico e por automedicação. Este resultado aponta, ainda, que resultados promissores podem ser encontrados em estudos de avaliação do impacto da intervenção farmacêutica no Brasil sobre outros fatores de risco cardiovascular, além do diabetes.

Comparando esses resultados ao “Fremantle Diabetes Study”, que avaliou resultados da atenção farmacêutica na Austrália, observa-se que nesse estudo as principais mudanças na farmacoterapia estiveram no aumento da frequência de uso de IECA, antiplaquetários e medicamentos para fatores de risco cardiovasculares no grupo recebendo atenção farmacêutica. Não foram encontradas diferenças no número total de medicamentos, no tratamento antidiabético e no número de hipolipemiantes. Considerando os valores basais, observa-se ainda que no estudo Australiano a porcentagem de pacientes utilizando hipolipemiantes, antiplaquetários e IECA foi sensivelmente maior em relação ao estudo aqui apresentado. O número de medicamentos em uso por paciente na Austrália também foi maior. Isso indica uma abordagem mais agressiva no tratamento dos pacientes diabéticos da Austrália em relação aos brasileiros e isso influencia o impacto da atenção farmacêutica sobre esses pacientes³⁴.

No grupo intervenção, os fatores ligados às mudanças no número de medicamentos em uso foram o número de atendimentos pelo farmacêutico, o número de intervenções realizadas e o número basal de medicamentos em uso. O índice de complexidade da terapia não mudou significativamente nesse grupo em 12 meses. Os

quatro principais tipos de intervenção farmacêutica foram voltados à redução da não adesão terapêutica, às modificações na dose, à substituição de medicamentos e ao início de novos medicamentos. Todos esses achados sobre a farmacoterapia demonstram que o SFT leva a modificações no tratamento farmacológico dos pacientes e estas estão relacionadas diretamente aos atendimentos e intervenções realizadas. Por outro lado, as mudanças não se relacionam apenas à quantidade de medicamentos em uso, mas à qualidade do uso, principalmente no que diz respeito aos ajustes posológicos, à adesão terapêutica e ao fármaco de escolha. Esta constitui umas das principais características das intervenções farmacêuticas observadas neste estudo. Em geral, as intervenções direcionadas aos pacientes e aos médicos influenciaram a escolha do medicamento, a posologia e o comportamento dos pacientes na tomada dos produtos. Essas intervenções não tendem a elevar a complexidade da terapia.

6.3 PROBLEMAS RELACIONADOS COM MEDICAMENTOS

A definição e classificação de PRM utilizada nesta pesquisa foi originalmente proposta em 1999 e ficou conhecida como Consenso de Granada ³¹⁸. Em 2002 foi publicada uma atualização que firmava o entendimento dos PRM como problemas de saúde, consequentes de falhas no tratamento medicamentoso, tanto por problemas de necessidade de medicação não atendida, uso de medicamentos desnecessários e falta de efetividade ou segurança ³⁰. Esta classificação foi adotada nesta pesquisa. O uso da classificação mostrou-se útil como ferramenta para avaliação sistemática da farmacoterapia, entretanto o uso heterogêneo da terminologia e a dificuldade de entendimento dessa nova linguagem por médicos, enfermeiros e demais membros da equipe de saúde levou a dificuldades de incorporação do consenso de Granada em vários países. Isso somado ao surgimento de várias classificações e a dificuldade metodológica de unir e interpretar resultados das pesquisas em atenção farmacêutica. ³¹⁹³²² A terminologia atual propõe a substituição do termo PRM pelo termo “desfechos clínicos negativos da farmacoterapia” ou, simplesmente “Resultados Negativos Associados à Medicação (RNM) ^{169; 171}. Estes representam os resultados na saúde dos pacientes não adequados ao objetivo da farmacoterapia e associados ao uso ou à falha no uso de medicamentos. Dessa forma, o terceiro Consenso de Granada (2007) substituiu o conceito sem alterar substancialmente a classificação proposta no documento de 2002 ¹⁷². A fim de tentar minimizar essas diferenças de linguagem, nesta pesquisa o termo

PRM foi mantido, entendido como desfecho negativo da farmacoterapia, e a apresentação dos resultados considerou apenas as macro-categorias da classificação de Granada (necessidade, efetividade, segurança).

A maioria dos pacientes (92%) apresentou ao menos 1 PRM ao longo de um ano de SFT, sendo que 72% apresentaram ≥ 2 PRM. Praticamente dois terços dos problemas foram de inefetividade (68,1%) e um terço ficou dividido entre problemas ligados à necessidade (15,1%) e insegurança da medicação (16,8%). Esses achados condizem com pesquisas recentes brasileiras que mostram que dois terços ou mais dos diabéticos não controlam adequadamente a doença ^{21; 76}. Na Espanha, 47,7% dos PRM identificados no seguimento de diabéticos foi ligado à necessidade, 49,7% à inefetividade e apenas 2,6% à insegurança da medicação. Os autores espanhóis discutem que critérios mais rígidos adotados naquele estudo para avaliação de reações adversas potenciais podem ter influenciado esse resultado ³⁵.

Estudos americanos realizados na população em geral encontraram uma prevalência de PRM de 40%, sendo esta de 34,3% em pacientes com <65 anos e de 53,6% em idosos ^{134; 323}. A distribuição dos PRM mostrou que 27% dos problemas correspondem à indicação/necessidade, 27% à inefetividade da medicação, 25% à insegurança e em 21% dos casos há baixa adesão do paciente ao tratamento. ³²³ Na Espanha, os problemas dividem-se em aproximadamente um terço para cada categoria (necessidade, efetividade e segurança) ^{16; 149}. As diferenças de prevalência encontradas indicam que o paciente diabético encontra-se numa posição de alto risco para desenvolvimento de PRM, principalmente ligados à inefetividade da medicação, em comparação à população em geral.

Neste estudo, a identificação da não adesão, por ser uma variável de processo, não se tratava de um dos indicadores primários do estudo, por isso baseou-se exclusivamente no auto-relato do paciente e na avaliação do farmacêutico dos resultados do tratamento. O uso de métodos diretos (dosagem plasmática) ou indiretos (questionários padronizados) mostrou-se inviável devido às limitações orçamentárias e técnicas (disponibilidade de equipamento ou questionários validados). Além disso, um número muito grande de formulários a ser preenchidos ou respondidos poderia sobrecarregar os pacientes e elevar ainda mais o número de abandonos. As causas mais importantes de problemas relacionados com medicamentos identificados foram a não adesão ao tratamento (27,7%) e o uso de medicamentos em doses inferiores às necessárias para produzir o efeito desejado (15,1%). Nos casos de inefetividade da medicação, a não adesão foi responsável por 38,3% dos casos. Por outro lado, as interações

medicamentosas e a automedicação inadequada responderam por apenas 4,2% e 1,7% das causas, respectivamente.

Estudo americano sobre atenção farmacêutica identificou que entre os pacientes com baixa adesão, as causas mais comuns foram mau entendimento das instruções (42,7%), medicamento muito caro para o paciente (20,8%), o paciente preferia não tomar a medicação (23,6%) ou se esquecia de tomar os medicamentos (10,2%).¹³⁴ Ainda que a não adesão terapêutica não seja o objetivo central deste estudo, a união desses dados indica que a baixa adesão requer um trabalho comportamental significativo, tanto em relação ao paciente como do próprio profissional (no momento de orientar o paciente, p. ex.). Garantir o acesso aos medicamentos, ainda que fundamental, não garante uma boa adesão. Pesquisas recentes têm indicado que compreender em profundidade a experiência do paciente com a medicação faz-se necessário a fim de promover resultados terapêuticos satisfatórios e satisfação do paciente durante o tratamento³²⁴. A prática da atenção farmacêutica pode proporcionar um ambiente positivo para que essa dinâmica aconteça.

Por outro lado, a necessidade de aumento de dose da medicação, por exemplo, requer que o farmacêutico encaminhe o paciente ao médico de forma orientada. No nosso estudo, em 52,9% de todos os problemas encontrados foi necessário encaminhamento e este foi feito por escrito em 53,9% dos casos. O envio de informes terapêuticos ao médico consiste em uma prática nova introduzida pelo seguimento farmacoterapêutico. Neste informe, é possível ao médico conhecer em detalhes o problema identificado pelo farmacêutico e sua avaliação da situação. Dessa forma, este disporá de mais informações no momento da tomada de decisão clínica, aumentando as chances de sucesso terapêutico. Além disso, cria-se uma via de comunicação efetiva entre farmacêutico e médico para troca de informações, sendo o paciente participante ativo deste processo. A taxa de aceite das intervenções farmacêuticas pelos médicos foi de 68%, sendo de 58,8% nos casos de envio de informe escrito. Cabe frisar que uma intervenção era considerada aceita quando as alterações realizadas pelos médicos coincidiam com as sugestões do farmacêutico. Na prática, em apenas 11,8% dos encaminhamentos, o médico manteve o tratamento sem alterações mesmo depois da intervenção farmacêutica. Na maioria das vezes, o médico suspendeu, substituiu, associou novo fármaco, aumentou ou baixou a dose da medicação ou iniciou novo tratamento no paciente (ver dados na Tabela 18).

6.4 RESULTADOS ECONÔMICOS

Os resultados econômicos apresentados apresentam algumas limitações. A principal delas diz respeito ao cálculo dos custos da atenção, que incluíram apenas custos diretos de atendimento e insumos, não considerando custos indiretos como deslocamento do paciente, tempo produtivo de trabalho dos pacientes perdido em consultas com o farmacêutico e exames laboratoriais e consultas médicas extras devido a encaminhamentos. Além disso, os custos do grupo controle não foram medidos, devido às limitações no acesso aos dados dos pacientes e à metodologia de acompanhamento que incluiu apenas três encontros em 12 meses. Para medidas dos benefícios do SFT, foram consideradas apenas as mudanças nos desfechos clínicos primários e no tratamento, sem considerar aspectos econômicos como consultas de pronto socorro, internações, consultas médicas ou qualidade de vida. Isso permite apenas uma avaliação da relação custo direto da atenção *versus* evolução clínica dos pacientes (custo/efetividade).

O método para cálculo dos custos da atenção farmacêutica foi semelhante ao utilizado em um estudo Europeu envolvendo pacientes com coronariopatia em 1998 e relaciona-se diretamente ao número de atendimentos e tempo por atendimento ³²⁵. Naquele estudo, o custo da atenção farmacêutica por paciente por ano foi estimado em 14,23 euros, num máximo de 64 minutos de atendimento por ano (18 atendimentos/ano). Atualizando os custos espanhóis para os dias de hoje (inflação de 3% ao ano) chegar-se-ia a um custo de 18,56 euros por ano por paciente (~R\$ 52,00).

O custo por paciente diabético em nosso estudo foi estimado em R\$ 88,60 por paciente por ano (70% superior ao estudo Espanhol). Entretanto, foram realizados 11,4 atendimentos por paciente por ano, com duração média de 19,3 minutos, totalizando 220 minutos por ano (3,6 horas). Isso representa 3 vezes mais tempo dedicado aos pacientes do que no estudo Espanhol. O custo médio por consulta foi de R\$ 5,42 (R\$ 2,80 - 9,80). A complexidade inicial do paciente, ditada pelo número de medicamentos em uso, foi determinante desse custo, estando diretamente ligada ao tempo despendido em cada atendimento. Essa diferença no tempo dedicado a cada paciente reflete-se no aumento de custo observado em nosso estudo. Estudo americano estimou um gasto de 5 horas por paciente no primeiro ano de atenção farmacêutica (intervalo 3 a 7,5 horas) e de metade desse tempo no segundo ano. Naquele país, análises conservadoras estimaram um custo para a atenção farmacêutica de \$13.000 dólares por ano de vida salvo (ano 2000), o que é considerado altamente custo-efetivo ³²⁶. A comparação entre esses estudos é prejudicada devido às diferenças metodológicas e de população, entretanto as

semelhanças entre os resultados sugerem que os custos da atenção farmacêutica no Brasil não diferem substancialmente do observado em outros países.

Os estudos econômicos em saúde no Brasil ainda são raros e não há estudos de avaliação econômica da intervenção farmacêutica no manejo do diabetes ou outras doenças cardiovasculares, prejudicando uma análise comparativa acurada. Em um estudo populacional com hipertensos de Pelotas (RS) o custo médio mensal do cuidado com a diabetes foi de R\$ 80,64 (custo anual: R\$ 967,68)³²⁷. O custo do rastreamento no Brasil foi estimado em R\$89,00 para cada novo caso de DM diagnosticado³²⁸. Este custo é semelhante ao observado em nosso estudo para redução de 1% na HbA1 nos pacientes recebendo seguimento.

Nos Estados Unidos, em 2004, foram estimados 196.324 pacientes hospitalizados devido ao diabetes não controlado (CID - 9) num custo total de U\$ 2,8 bilhões, o que representa aproximadamente U\$ 14.400,00 gastos por paciente por ano (~R\$ 28.000,00) devido ao mau controle da doença somente em internações. Esse número de internações naquele país representa 32% do total de hospitalizações relacionadas ao diabetes³²⁹. No Brasil, em 2006 foram pagas pelo SUS 108.990 hospitalizações em pacientes com mais de 30 anos tendo como causa o diabetes *mellitus* (CID - 10), a um custo médio de R\$ 397,09 / internação / paciente. Isso totaliza mais de R\$ 43 milhões gastos somente em 2006. Se projetarmos 32% dessas hospitalizações como sendo causadas por mau controle da doença, chegaríamos a, pelo menos, 34.850 internações por ano, a um custo de R\$ 13,8 milhões por ano³³⁰. Essa porcentagem, entretanto, poderia facilmente ser maior dada a alta taxa de descontrole da doença no Brasil, em comparação a outros países²¹. Neste estudo, para cada R\$ 456,05 investidos anualmente em SFT e testes de glicemia, obtém-se um novo paciente diabético controlado (IC95% R\$ 177,20 a R\$ 3.012,40).

Uma projeção da relação custo/benefício do SFT pode ser feita analisando-se o impacto econômico de reduções na HbA1c. Uma revisão sistemática sobre o assunto publicada recentemente mostra que uma redução absoluta de 1% na HbA1c gera uma economia entre 944,00 e 1309,00 dólares por paciente por ano (entre R\$ 1900,00 e 2640,00). Essa economia pode ser ainda maior em pacientes apresentando complicações crônicas. Outro estudo mostra que baixando de 10% para 9% a HbA1c a economia pode ser de U\$ 519,00 por paciente por ano (R\$~1040,00) e baixando de 9% para 8% de U\$ 492,00 (R\$~993,00) (dados de 2005)³³¹. No estudo aqui apresentado, o custo estimado para redução de 1% na HbA1 foi de R\$ 76,00 por paciente por ano.

Estes resultados demonstram o potencial do seguimento farmacoterapêutico em servir como uma estratégia economicamente viável na melhoria do controle glicêmico dos pacientes diabéticos. Estas hipóteses devem ser testadas em outros estudos farmacoeconômicos contemporâneos e considerando períodos de tempo e ambientes diferenciados.

6.5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A realização de estudos clínicos tendo como ambiente a farmácia comunitária oferece vários desafios. O primeiro e, talvez, mais relevante consiste na característica essencialmente comercial das farmácias que as descaracterizam como unidades de serviços em saúde. Apesar disso, a oferta de um novo serviço (seguimento farmacoterapêutico) durante a fase de recrutamento não encontrou resistência entre os pacientes, sendo relativamente fácil alcançar a meta inicialmente estabelecida de 160 pacientes. De fato, ao final do período de recrutamento, ainda havia pacientes interessados em participar da pesquisa, mas que não puderam ser acolhidos, dado as limitações de cronograma e recursos do projeto.

Os motivos mais comuns relatados pelos pacientes que abandonaram o estudo foram melhora nos resultados dos exames, falta de tempo ou dificuldade de transporte para ir às consultas, falta de incentivo financeiro por parte do projeto ou simplesmente perda de interesse pelo serviço oferecido (em ambos os grupos). O principal motivo percebido pelos pesquisadores foi que, passados alguns meses de seguimento, aqueles pacientes com melhora no controle glicêmico e pressórico perdiam o interesse em continuar as consultas, visto que essas passavam a ser apenas de monitorização e com objetivo de atender ao protocolo da pesquisa. Por outro lado, considerado que o estudo foi desenvolvido em uma realidade prática de atendimento (pesquisa em serviço), a taxa de abandonos pode ser considerada aceitável, já que após 1 ano, 52,6% permaneciam sendo atendidos regularmente no grupo intervenção.

Entre as limitações deste estudo, a não randomização dos pacientes entre os grupos constitui o principal viés capaz de influenciar os resultados. A decisão de se trabalhar com farmácias intervenção e controle deu-se por três motivos principais: a dificuldade operacional de se diferenciar o atendimento de pacientes dentro do mesmo estabelecimento em um estudo aberto, de se obter pacientes que concordassem em receber o atendimento padrão, sabendo que outros estariam recebendo cuidados

contínuos do farmacêutico e a implicação ética que imporá ao farmacêutico a decisão de não intervir no tratamento dos pacientes alocados no grupo controle. A opção por farmácias controle e intervenção permitiu uma distinção completa do tipo de serviço prestado aos pacientes, já que nas farmácias controle nenhum tipo de serviço de seguimento farmacoterapêutico foi implementado durante o período do estudo. A fim de minimizar a influência da não randomização sobre os resultados do estudo, estes foram ajustados de acordo com as características basais dos pacientes em amplos modelos de regressão linear múltipla, conforme pôde ser observado na Tabela 23.

Com relação às diferenças encontradas entre os grupos no número de pacientes com HbA1 no início e ao final do estudo, observa-se que o NNT, a Odds Ratio e o risco relativo possuem intervalos de confiança 95% significativos, porém bastante amplos, o que diminui o poder do estudo em demonstrar benefício da intervenção farmacêutica. Esses resultados podem estar ligados ao tamanho amostral, o que leva a crer que em estudos com maior número de pacientes possam-se encontrar valores ainda mais significativos.

A principal limitação com relação à validade interna dos dados foi ligada à medida da PA. Devido à limitação de recursos, foi utilizada medida indireta com aparelho manual (esfigmomanômetro aneróide e estetoscópio), o que aumenta a variabilidade e permite o erro humano de observação. Essa limitação torna os achados referentes à PA menos confiáveis, ainda que todas as farmácias tenham utilizado equipamento da mesma marca e técnica de medida padronizada.

Para os resultados de GCJ e HbA1, a padronização do laboratório de análises clínicas, dos equipamentos e os testes de validade interna realizados aumentaram a confiabilidade desses resultados (vide Apêndice F) ³³². Ainda assim, particularmente os resultados de HbA1 possuem restrições e podem sofrer interfeirência analítica de diversos fatores. A alternância de episódios ou períodos de hiperglicemia e hipoglicemia nos pacientes pode produzir valores normais de hemoglobina glicada, o que requer uma avaliação sistemática da glicemia em vários períodos do dia para se comprovar a validade da correlação entre os níveis de HbA1 e a real situação clínica do paciente. Neste estudo, como a monitorização da glicemia capilar foi realizada de forma sistemática e as ocorrências de hipoglicemia foram registradas, é possível afirmar que essa limitação tenha sido controlada satisfatoriamente. Outros fatores analíticos que podem alterar os resultados laboratoriais da HbA1 não foram monitorados e devem ser levados em consideração na avaliação dos resultados. Interferentes que podem elevar os valores de HbA1 incluem anemias por carência de ferro, vitamina B12 ou ácido fólico, aumento de

triglicérides, bilirrubinas e uréia. Além desses, presença de anemia hemolítica, estados hemorrágicos e presença de grandes quantidades de vitamina C e E no sangue podem reduzir os valores de HbA1 e a presença de hemoglobinas anormais ou variantes (hemoglobina S, C, etc.) pode ter efeitos variáveis sobre os resultados desse parâmetro

233

Finalmente, outros dois fatores que poderiam influenciar a evolução da glicemia dos pacientes em ambos os grupos são a dieta alimentar seguida ao longo do estudo e a prática de atividade física. Particularmente esta última seria capaz isoladamente de produzir melhora no perfil de controle glicêmico dos pacientes sem alteração de peso corporal ou circunferência abdominal. Esses dois parâmetros não foram medidos sistematicamente pelos farmacêuticos no início e ao final do estudo, o que não permite conhecer seu papel na evolução dos pacientes. Considerando o método de SFT empregado, a abordagem dos pacientes pelos farmacêuticos no início do trabalho é orientada para a totalidade do tratamento e também para as medidas não farmacológicas. Assim, pode-se esperar que tenham ocorrido orientações farmacêuticas orientadas para alterações nos hábitos de vida, incluindo tabagismo, alimentação e atividade física, no entanto o impacto real dessas variáveis de confundimento sobre os desfechos não pode ser estimada no desenho empregado. O próprio fato da realização de acompanhamento pode ter influenciado também os pacientes a melhorarem seus hábitos de vida e essa influência positiva não pode ser descartada. A avaliação dos parâmetros clínicos monitorados e das intervenções farmacêuticas, entretanto, deixa claro que não houve redução do IMC e CA dos pacientes ao final do estudo e que as mudanças na farmacoterapia ocorridas foram em grande parte relacionadas às intervenções conduzidas pelos farmacêuticos e que essas medidas impactaram sobre o controle glicêmico dos pacientes do grupo intervenção, enquanto no grupo controle, pacientes sujeitos a essas mesmas interferências (atividade física, p.ex.) não obtiveram melhora nesse parâmetro.

7 CONCLUSÕES

- A maior parte dos pacientes diabéticos vivencia problemas relacionados aos medicamentos e a maioria desses problemas está ligada especificamente ao tratamento do diabetes. As intervenções farmacêuticas são aceitas pelos médicos em duas a cada três vezes, resultando em modificações no tratamento do paciente. Aproximadamente um terço das intervenções não está direcionado ao tratamento antidiabético.
- O seguimento farmacoterapêutico, realizado pelo farmacêutico em farmácia comunitária, melhora o controle glicêmico de pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2, reduzindo os níveis de glicemia capilar e HbA1 após 12 meses, sem mudanças significativas nos níveis de pressão arterial, índice de massa corporal e circunferência abdominal. O seguimento farmacoterapêutico reduz o risco de descontrole do diabetes em 45,6% em 1 ano e em 21,8% em 10 anos. Para cada 5 pacientes atendidos, obtém-se 1 paciente com valores de HbA1 abaixo de 8% (limite superior do método).
- O seguimento farmacoterapêutico não modifica significativamente o número total de medicamentos em uso pelos pacientes e o índice de complexidade da farmacoterapia. A proporção de pacientes em uso apenas de hipoglicemiantes orais, insulina, anti-hipertensivos em geral e inibidores da ECA ou antagonistas AT1 não se modifica após 12 meses. Há aumento significativo na proporção de diabéticos utilizando hipolipemiante e há tendência de aumento no uso de antiagregante plaquetário.
- O número de consultas realizadas e o tempo médio de atendimento por consulta em 1 ano são compatíveis com a prática farmacêutica relatada em estudos internacionais. O investimento em seguimento farmacoterapêutico para redução de 1% na HbA1 é sensivelmente inferior à potencial economia de recursos evidenciada em outros países relacionada a essa redução. O investimento anual em seguimento farmacoterapêutico necessário para se controlar um novo paciente é compatível com o gasto anual do governo brasileiro, ligado somente a internações hospitalares, em pacientes diabéticos não controlados.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prática farmacêutica no Brasil evoluiu muito nas últimas duas décadas e, progressivamente, o papel do farmacêutico na equipe de saúde tem se tornado algo mais comum e incorporado à rotina do trabalho multiprofissional. A pesquisa aqui apresentada, entretanto, não possui apenas o caráter corporativo da avaliação dos benefícios dos serviços farmacêuticos no atendimento de pacientes diabéticos. O aspecto central deste trabalho é investigar novas formas de otimizar recursos já existentes, investindo em tecnologia leve e de baixo custo. Este trabalho centra-se em estudar como se está utilizando os medicamentos, enquanto ferramentas de recuperação em saúde, e como se pode utilizá-los de uma forma mais eficiente.

Do ponto de vista do SUS, os resultados aqui investigados focalizam um ator normalmente negligenciado: as farmácias comunitárias privadas. Estas se encontram totalmente desarticuladas do processo de atenção ao paciente, funcionando exclusivamente como pontos de distribuição de medicamentos e colaborando, em muitos casos, para o uso irracional dos medicamentos mais do que para o benefício dos usuários. Em um país com tantas carências em saúde como o Brasil, subutilizar ou subestimar as farmácias, enquanto potenciais pontos de prestação de serviços em saúde, trata-se não somente de falta de bom senso, mas, considerando a dimensão da morbidade e mortalidade evitáveis relacionadas com os medicamentos, aproxima-se de crime contra a saúde pública.

Transformar as farmácias no Brasil em unidades avançadas de saúde, por outro lado, requer repensar o modelo regulatório dos serviços farmacêuticos, aperfeiçoar as exigências de qualificação de técnicos e auxiliares de farmácia, aprimorar os mecanismos de fiscalização da venda de medicamentos e, fundamentalmente, estudar meios alternativos de pagamento por serviços que incentivem uma prática mais voltada aos interesses dos pacientes.

O trabalho aqui apresentado representa uma pequena parte desse processo de amadurecimento coletivo. Seu objetivo principal foi investigar a viabilidade e potencialidade deste modelo de prática farmacêutica sobre desfechos dos pacientes. O modelo de prática utilizado no trabalho pode facilmente ser transportado para outros cenários como unidades básicas de saúde, ambulatórios, clínicas privadas e núcleos de atenção à saúde da família.

As conclusões apresentadas não podem ser consideradas definitivas. Novas hipóteses podem ser geradas a partir dessas informações e estudos metodologicamente mais consistentes, envolvendo número maior de pacientes, devem ser desenvolvidos a fim de se obter maior nível de evidência sobre esta nova modalidade de intervenção.

Esta pesquisa, ainda que original em seu desenho, não foi a primeira do gênero e, certamente, não será a última. Num contexto mais amplo, espera-se que a discussão sobre o tema evolua e traduza-se, num prazo aceitável, em mudanças de mentalidade e condutas dos atores envolvidos no cuidado em saúde da população.

REFERÊNCIAS

1. BARCELÓ, A. e S. RAJPATHAK. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in the Americas. Rev Panam Salud Publica, v.10, n.5, Nov, p.300-8. 2001.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE. [Plan for the Reorganization of Care for Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus: phase of detection of suspect cases of DM]. Rev Saude Publica, v.35, n.5, Oct, p.490-3. 2001.
3. HOGAN, P., T. DALL, *et al.* Economic costs of diabetes in the US in 2002. Diabetes Care, v.26, n.3, Mar, p.917-32. 2003.
4. UKDPS GROUP. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet, v.352, n.9131, Sep 12, p.837-53. 1998.
5. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol, v.88, n.Supl I, p.1-19. 2007.
6. BARBOSA, R. B., A. BARCELÓ, *et al.* Campanha nacional de detecção de casos suspeitos de diabetes mellitus no Brasil: relatório preliminar. Rev Panam Salud Publica, v.10, n.5, p.324-27. 2001.
7. WAGNER, E. H., N. SANDHU, *et al.* Effect of improved glycemic control on health care costs and utilization. Jama, v.285, n.2, Jan 10, p.182-9. 2001.
8. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes--2006. Diabetes Care, v.29 Suppl 1, Jan, p.S4-42. 2006.
9. MENSING, C., J. BOUCHER, *et al.* National standards for diabetes self-management education. Diabetes Care, v.30 Suppl 1, Jan, p.S96-S103. 2007.

10. NORRIS, S. L., M. M. ENGELGAU, *et al.* Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Care, v.24, n.3, Mar, p.561-87. 2001.
11. ASSUNCAO, M. C., S. SANTOS IDA, *et al.* [Process assessment of health care: Adequacy of the diabetes mellitus treatment in Pelotas, Southern Brazil]. Cad Saude Publica, v.18, n.1, Jan-Feb, p.205-11. 2002.
12. DE PAIVA, D. C., A. A. BERSUSA, *et al.* [Healthcare assessment for patients with diabetes and/or hypertension under the Family Health Program in Francisco Morato, Sao Paulo, Brazil]. Cad Saude Publica, v.22, n.2, Feb, p.377-85. 2006.
13. GUIMARÃES, F. P. M. e A. M. M. TAKAYANAGUI. Orientações recebidas do serviço de saúde por pacientes para o tratamento do portador de diabetes mellitus tipo 2. Revista de Nutrição, v.15, n.1, p.37-44. 2002.
14. ERNST, F. R. e A. J. GRIZZLE. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. J Am Pharm Assoc (Wash), v.41, n.2, Mar-Apr, p.192-9. 2001.
15. FERNANDEZ-LLIMOS, F., L. TUNEU, *et al.* Morbidity and mortality associated with pharmacotherapy. Evolution and current concept of drug-related problems. Curr Pharm Des, v.10, n.31, p.3947-67. 2004.
16. MARTÍNEZ-ROMERO, F., F. FERNÁNDEZ-LLIMÓS, *et al.* Pilot phase results of the Dáder programme for drug therapy follow up. Ars Pharmaceutica, v.42, n.1, p.53-65. 2001.
17. HAUGBOLLE, L. S. e E. W. SORENSEN. Drug-related problems in patients with angina pectoris, type 2 diabetes and asthma--interviewing patients at home. Pharm World Sci, v.28, n.4, Aug, p.239-47. 2006.
18. DALLAGNOL, R. S. A., D. V. ALBRING, *et al.* Drug-related Problems in the Emergency Department of an Academical Hospital in Southern Brazil. Pilot Study. . Acta Farm Bonaerense, v.23, n.4, p.540-5. 2004.

19. MEDEIROS NETTO, A. S., F. B. MELO, *et al.* Frecuencia de problemas relacionados con los medicamentos en pacientes que visitaron el servicio de urgencia de un hospital regional. Seguimiento Farmacoterapéutico, v.3, n.4, p.213-224. 2005.
20. ASSUNCAO, M. C., I. S. SANTOS, *et al.* [Blood glucose control in diabetes patients seen in primary health care centers.]. Rev Saude Publica, v.39, n.2, Apr, p.183-90. 2005.
21. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Maioria dos pacientes controla mal a diabete. Pesquisa nacional sobre diabete: grau de controle glicêmico e complicações. 2007. Disponível em: <<http://noticias.cardiol.br/imprimirlistanotsql.asp?P1=390852>> Acesso em: 05 Mai, 2007.
22. PICCINI, R. X. e C. G. VICTORA. How well is hypertension managed in the community? A population-based survey in a Brazilian city. Cad Saude Publica, v.13, n.4, Oct, p.595-600. 1997.
23. COELHO, E. B., M. MOYSES NETO, *et al.* [Relationship between regular attendance to ambulatory appointments and blood pressure control among hypertensive patients]. Arg Bras Cardiol, v.85, n.3, Sep, p.157-61. 2005.
24. HEPLER, C. D. e L. M. STRAND. Opportunities and responsibilities in the pharmaceutical care. Am J Hosp Pharm, v.47, p.533-543. 1990.
25. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. El papel del Farmacéutico en la Atención a la Salud: Declaración de Tokio. . Genebra: OMS. 1993
26. ASSOCIAÇÃO MÉDICA MUNDIAL. Declaração de Tel Aviv sobre as relações profissionais entre médicos e farmacêuticos na terapia medicamentosa. Tel Aviv: AMM. 1999
27. AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS. ASHP statement on the pharmacist's role in primary care. Am J Health Syst Pharm, v.56, n.16, Aug 15, p.1665-7. 1999.

28. FAUS-DÁDER, M. J. El Programa Dáder. Pharmaceutical Care España, v.2, p.73-74. 2000.
29. MACHUCA, M., F. FERNÁNDEZ-LLIMÓS, *et al.* Método Dáder. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. Granada: Universidad de Granada. 2003. 47 p.
30. CONSENSUS COMITEE. Second Consensus of Granada on Drug Therapy Problems. Ars Pharmaceutica, v.43, n.3-4, p.175-184. 2002.
31. CAMPOS VIEIRA, N., K. BICAS ROCHA, *et al.* [Pharmacotherapy follow-up for patients admitted to the Internal Medicine Department of Hospital Infanta Margarita]. Farm Hosp, v.28, n.4, Jul-Aug, p.251-7. 2004.
32. GEBER, J., D. PARRA, *et al.* Optimizing drug therapy in patients with cardiovascular disease: the impact of pharmacist-managed pharmacotherapy clinics in a primary care setting. Pharmacotherapy, v.22, n.6, Jun, p.738-47. 2002.
33. WEINBERGER, M., M. D. MURRAY, *et al.* Effectiveness of pharmacist care for patients with reactive airways disease: a randomized controlled trial. Jama, v.288, n.13, Oct 2, p.1594-602. 2002.
34. CLIFFORD, R. M., W. A. DAVIS, *et al.* Effect of a pharmaceutical care program on vascular risk factors in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetes Care, v.28, n.4, Apr, p.771-6. 2005.
35. FORNOS, J. A., N. F. ANDRES, *et al.* A pharmacotherapy follow-up program in patients with type-2 diabetes in community pharmacies in Spain. Pharm World Sci, v.28, n.2, Apr, p.65-72. 2006.
36. KENNIE, N. R., B. G. SCHUSTER, *et al.* Critical analysis of the pharmaceutical care research literature. Ann Pharmacother, v.32, n.1, Jan, p.17-26. 1998.
37. AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS. Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug

events, and adverse drug reactions. Am J Health Syst Pharm, v.55, n.2, Jan 15, p.165-6. 1998.

38. NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION. NCCMERP taxonomy of medications errors. 1998. Disponível em: Acesso em: Mai 09, 2007.

39. OTERO, M. J. e A. DOMÍNGUEZ-GIL. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. Farm Hosp, v.24, n.4, p.258-266. 2000.

40. MANASSE, H. R., JR. Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy, Part 2. Am J Hosp Pharm, v.46, n.6, Jun, p.1141-52. 1989.

41. _____. Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy, Part 1. Am J Hosp Pharm, v.46, n.5, May, p.929-44. 1989.

42. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação. Brasília: OPAS/OMS. 2004. 18 p.

43. ROSA, M. B. e E. PERINI. [Medication errors: who is responsible?]. Rev Assoc Med Bras, v.49, n.3, Jul-Sep, p.335-41. 2003.

44. LITTLE, W. A. Weighing the risk of fetal damage. Drugs in pregnancy. Am J Nurs, v.66, n.6, Jun, p.1303-7. 1966.

45. GOTTSCHESKI, G. H. [The teratogenic risk in the use of drugs]. Wien Med Wochenschr, v.117, n.42, Oct 21, p.937-44. 1967.

46. FUNDACIÓ INSTITUT CATALÀ DE FARMACOLOGIA e UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA. Las supuestas ventajas de celecoxib y rofecoxib: fraude científico. Butlletí Groc, v.15, n.4, p.13-15. 2002.

47. NISSEN, S. E. e K. WOLSKI. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. N Engl J Med, May 21. 2007.

48. ANVISA. Informes em Farmacovigilância. Informes de 2006. 2006. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/informes/index.htm>> Acesso em: Feb 12, 2007.
49. BATES, D. W., D. J. CULLEN, *et al.* Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. Jama, v.274, n.1, Jul 5, p.29-34. 1995.
50. LAZAROU, J., B. H. POMERANZ, *et al.* Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. Jama, v.279, n.15, Apr 15, p.1200-5. 1998.
51. VINCENT, C., G. NEALE, *et al.* Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. Bmj, v.322, n.7285, Mar 3, p.517-9. 2001.
52. HARAMBURU, F., P. POUYANNE, *et al.* [Incidence and prevalence of adverse drug reactions]. Presse Med, v.29, n.2, Jan 22, p.111-4. 2000.
53. MOORE, N., D. LECOINTRE, *et al.* Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. Br J Clin Pharmacol, v.45, n.3, Mar, p.301-8. 1998.
54. PIRMOHAMED, M., S. JAMES, *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. Bmj, v.329, n.7456, Jul 3, p.15-9. 2004.
55. VON EULER, M., E. ELIASSON, *et al.* Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization. Pharmacoepidemiol Drug Saf, v.15, n.3, Mar, p.179-84. 2006.
56. WALLER, P., M. SHAW, *et al.* Hospital admissions for 'drug-induced' disorders in England: a study using the Hospital Episodes Statistics (HES) database. Br J Clin Pharmacol, v.59, n.2, Feb, p.213-9. 2005.

57. MCDONNELL, P. J. e M. R. JACOBS. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. Ann Pharmacother, v.36, n.9, Sep, p.1331-6. 2002.
58. KLARIN, I., A. WIMO, *et al.* The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality: a population-based study of the very old. Drugs Aging, v.22, n.1, p.69-82. 2005.
59. PERINI, E. e F. D. A. ACURCIO. Capítulo 5. Farmacoepidemiologia. In: M. J. V. M. Gomes e A. M. M. Reis (Ed.). Ciências Farmacêuticas. Uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Atheneu, 2001. Capítulo 5. Farmacoepidemiologia, p.85-108
60. MARLEY, J. Efficacy, effectiveness, efficiency. Australian Prescriber, v.23, n.6, p.114-115. 2000.
61. PINEIRO, F., V. GIL, *et al.* [Factors involved in noncompliance with drug treatment in non-insulin dependent diabetes mellitus]. Aten Primaria, v.20, n.8, Nov 15, p.415-20. 1997.
62. LEE, W. C., S. BALU, *et al.* Prevalence and economic consequences of medication adherence in diabetes: a systematic literature review. Manag Care Interface, v.19, n.7, Jul, p.31-41. 2006.
63. PAES, A. H., A. BAKKER, *et al.* Impact of dosage frequency on patient compliance. Diabetes Care, v.20, n.10, Oct, p.1512-7. 1997.
64. DAILEY, G., M. S. KIM, *et al.* Patient compliance and persistence with antihyperglycemic drug regimens: evaluation of a medicaid patient population with type 2 diabetes mellitus. Clin Ther, v.23, n.8, Aug, p.1311-20. 2001.
65. KARNIKOWSKI, M. G., O. T. NOBREGA, *et al.* Access to essential drugs in 11 Brazilian cities: a community-based evaluation and action method. J Public Health Policy, v.25, n.3-4, p.288-98. 2004.
66. HYMAN, D. J. e V. N. PAVLIK. Poor hypertension control: let's stop blaming the patients. Cleve Clin J Med, v.69, n.10, Oct, p.793-9. 2002.

67. HEPLER, C. D. Clinical pharmacy, pharmaceutical care, and the quality of drug therapy. Pharmacotherapy, v.24, n.11, Nov, p.1491-8. 2004.
68. WESTERLUND, L. T., B. R. MARKLUND, *et al.* Nonprescription drug-related problems and pharmacy interventions. Ann Pharmacother, v.35, n.11, Nov, p.1343-9. 2001.
69. CLARK, D., D. LAYTON, *et al.* Monitoring the safety of over the counter drugs. We need a better way than spontaneous reports. Bmj, v.323, n.7315, Sep 29, p.706-7. 2001.
70. WALMSLEY, J. e G. MARSHALL. Monitoring safety of over the counter drugs. Over the counter medicines must be treated like all other medicines. Bmj, v.324, n.7334, Feb 16, p.424-5. 2002.
71. JOHNSON, J. A. e J. L. BOOTMAN. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. Arch Intern Med, v.155, n.18, Oct 9, p.1949-56. 1995.
72. BOOTMAN, J. L., D. L. HARRISON, *et al.* The health care cost of drug-related morbidity and mortality in nursing facilities. Arch Intern Med, v.157, n.18, Oct 13, p.2089-96. 1997.
73. BATES, D. W. Costs of drug-related morbidity and mortality: enormous and growing rapidly. J Am Pharm Assoc (Wash), v.41, n.2, Mar-Apr, p.156-7. 2001.
74. BAENA, M. I., M. J. FAUS, *et al.* Medicine-related problems resulting in emergency department visits. Eur J Clin Pharmacol, v.62, n.5, May, p.387-93. 2006.
75. PATEL, P. e P. J. ZED. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem? Pharmacotherapy, v.22, n.7, Jul, p.915-23. 2002.
76. GOMES, M. B., D. GIANELLA, *et al.* Prevalence of Type 2 diabetic patients within the targets of care guidelines in daily clinical practice: a multi-center study in Brazil. Rev Diabet Stud, v.3, n.2, Summer, p.82-7. 2006.

77. LOPEZ STEWART, G., M. TAMBASCIA, *et al.* Control de la diabetes mellitus tipo 2 por médicos generales del sector privado en nueve países de América Latina. Rev Panam Salud Publica, v.22, n.1, Jul, p.12-20. 2007.
78. LEITAO, C. B., A. L. KRAHE, *et al.* Aspirin therapy is still underutilized among patients with type 2 diabetes. Arq Bras Endocrinol Metabol, v.50, n.6, Dec, p.1014-9. 2006.
79. MOREIRA, R. O., R. D. SANTOS, *et al.* [Lipid profile of patients with increased risk for cardiovascular events in daily clinical practice]. Arq Bras Endocrinol Metabol, v.50, n.3, Jun, p.481-9. 2006.
80. COUTINHO, E. S. F. e S. D. SILVA. [Medication as a risk factor for falls resulting in severe fractures in the elderly]. Cad Saude Publica, v.18, n.5, Sep-Oct, p.1359-66. 2002.
81. BORTOLETTO, M. E. e R. BOCHNER. [Drug impact on human poisoning in Brazil]. Cad Saude Publica, v.15, n.4, Oct-Dec, p.859-69. 1999.
82. ROZENFELD, S. [Drug adverse events in hospitals in the State of Rio de Janeiro, Brazil]. Rev Saude Publica, v.41, n.1, Feb, p.108-15. 2007.
83. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Política Nacional de Medicamentos. Brasília: MS. 2001. 40 p.
84. SECRETARIA DE POLÍTICAS DE SAÚDE. [Drug National Policy]. Rev Saude Publica, v.34, n.2, Apr, p.206-9. 2000.
85. MINISTÉRIO DA SAÚDE e CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução n. 338 de 6 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica.: Diário Oficial da União: 96 p. 2004.
86. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Geneva: OMS. 2002

87. ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE. Avaliação da assistência farmacêutica no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde. 2005. 260 p.
88. DE CASTRO, M. S. e C. J. CORRER. Pharmaceutical Care in Community Pharmacies: Practice and Research in Brazil. Ann Pharmac, v.(Aceito para publicação). 2007.
89. MARIN, N. Assistencia farmacêutica para gerentes municipais. Rio de Janeiro: OPAS/OMS. 2003. 373 p.
90. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Regulação econômica do mercado farmacêutico. 2001. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>> Acesso em: Oct 10, 2005.
91. PAN-AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). Health System Profile of Brazil. Brasília: OPAS. 2005. 115 p.
92. LIMA, M. G., A. Q. RIBEIRO, *et al.* [Out-of-pocket drug expenditures by retirees and pensioners 60 years and older in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil]. Cad Saude Publica, v.23, n.6, Jun, p.1423-30. 2007.
93. ABRANTES, P. M., S. M. MAGALHAES, *et al.* [Quality assessment of antibiotic prescriptions dispensed at public health units in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, 2002]. Cad Saude Publica, v.23, n.1, Jan, p.95-104. 2007.
94. ACURCIO, F. A., E. PERINI, *et al.* Analysis of medical prescriptions dispensed at health centers in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Cad Saude Publica, v.20, n.1, Jan-Feb, p.72-9. 2004.
95. ALDRIGUE, R. F. T., C. J. CORRER, *et al.* Análise da Completude de Prescrições Médicas Dispensadas em uma Farmácia Comunitária de Fazenda Rio Grande - Paraná (Brasil). Acta Farm Bonaerense, v.25, n.3, p.454-459. 2006.

96. ARRAIS, P. S., M. L. BARRETO, *et al.* [Drug prescription and dispensing from the patient's perspective: a community-based study in Fortaleza, Ceara State, Brazil]. Cad Saude Publica, v.23, n.4, Apr, p.927-37. 2007.
97. CARVALHO, M. F., A. R. PASCOS, *et al.* Utilization of medicines by the Brazilian population, 2003. Cad Saude Publica, v.21 Suppl, p.100-8. 2005.
98. BERTOLDI, A. D., A. J. BARROS, *et al.* Generic drugs in Brazil: known by many, used by few. Cad Saude Publica, v.21, n.6, Nov-Dec, p.1808-15. 2005.
99. FARIA, M. A. S. e J. TAVARES NETO. Conhecimento popular sobre medicamento genérico em um Distrito Docente-Assistencial do Município de Rio Branco, Estado do Acre, Brasil Epidemiologia e Serviços de Saúde, v.15, n.3, p.37-45. 2006.
100. SILVA, T., E. P. SCHENKEL, *et al.* [Information level about drugs prescribed to ambulatory patients in a university hospital]. Cad Saude Publica, v.16, n.2, Apr-Jun, p.449-55. 2000.
101. NAVES J DE, O. e L. D. SILVER. [Evaluation of pharmaceutical assistance in public primary care in Brasilia, Brazil.]. Rev Saude Publica, v.39, n.2, Apr, p.223-30. 2005.
102. SERAFIM, E. O. P., A. DEL VECCHIO, *et al.* Qualidade dos medicamentos contendo dipirona encontrados nas residências de Araraquara e sua relação com a atenção farmacêutica. Rev Bras Cienc Farm, v.43, n.1, p.127-135. 2007.
103. HEINECK, I., E. P. SCHENKEL, *et al.* Medicamentos de venda livre en el Brasil. Rev Panam Salud Publica, v.3, n.6, p.385-391. 1998.
104. ARRAIS, P. S., H. L. COELHO, *et al.* [Profile of self-medication in Brazil]. Rev Saude Publica, v.31, n.1, Feb, p.71-7. 1997.
105. LOYOLA FILHO, A. I., E. UCHOA, *et al.* [Prevalence and factors associated with self-medication: the Bambui health survey]. Rev Saude Publica, v.36, n.1, Feb, p.55-62. 2002.

106. VILARINO, J. F., I. C. SOARES, *et al.* [Self-medication profile in a city of south Brazil]. Rev Saude Publica, v.32, n.1, Feb, p.43-9. 1998.
107. EDITORIAL. Automedicação. Rev Ass Med Brasil, v.47, n.4, p.269-295. 2001.
108. GONCALVES SDE, A., G. MELO, *et al.* [Medication directions as a source of technical and scientific information]. Rev Saude Publica, v.36, n.1, Feb, p.33-9. 2002.
109. BARROS, J. A. [(Mis)information on drugs: the double standard practiced by pharmaceutical companies]. Cad Saude Publica, v.16, n.2, Apr-Jun, p.421-7. 2000.
110. DE FRANÇA FILHO, J. B. Pharmacist's profile and structure and process indicators in community pharmacies in Santa Catarina State. (Monografia). Pharmacy, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2005. 85 p.
111. SILVA, L. R. e E. M. VIEIRA. [Pharmacists' knowledge of sanitary legislation and professional regulations]. Rev Saude Publica, v.38, n.3, Jun, p.429-37. 2004.
112. BALDON, J. P., C. J. CORRER, *et al.* Actitudes y conocimientos de los farmacéuticos comunitarios al dispensar medicamentos a embarazadas. Pharmacy Practice, v.4, n.1, p.288-291. 2006.
113. VOLPATO, D. E., B. V. DE SOUZA, *et al.* Use of antibiotics without medical prescription. Braz J Infect Dis, v.9, n.4, Aug, p.288-91. 2005.
114. FACIN, M. A., E. FELIX, *et al.* Conduitas de Balcão nas Farmácias de Porto Alegre (Brasil), Mediante Apresentação de um Caso de Dor de Garganta. Acta Farm. Bonaerense, v.24, n.2, p.261-265. 2005.
115. CADORE, L. P., C. DA SILVA MARC, *et al.* Pharmacy Distribution of Advice, Symptomatic Treatment and Antimicrobial Drugs to Patients with Cough. Braz J Infect Dis, v.3, n.5, Oct, p.180-183. 1999.
116. MISAGO, C. e W. FONSECA. Antimicrobial drugs advised in pharmacies in Brazil for children with acute respiratory infections. Lancet, v.338, n.8768, Sep 14, p.702. 1991.

117. RAMOS, M. C., R. D. DA SILVA, *et al.* Pharmacy clerks' prescribing practices for STD patients in Porto Alegre, Brazil: missed opportunities for improving STD control. Int J STD AIDS, v.15, n.5, May, p.333-6. 2004.
118. OSHIRO, M. D. L. e L. L. C. CASTRO. Avaliação dos efeitos de uma intervenção educativa para promoção do uso da Terapia de Reidratação Oral (TRO) em trabalhadores de farmácias. Cad Saude Publica, v.18, n.1, p.287-297. 2002.
119. BARETA, G. M. S. Pharmaceutical Care in community pharmacies of the city of Campina Grande do Sul. Visão Acadêmica, v.4, n.2, p.105-112. 2003.
120. HEPLER, C. D. Pharmacy as a clinical profession. Am J Hosp Pharm, v.42, n.6, Jun, p.1298-306. 1985.
121. HOLLAND, R. W. e C. M. NIMMO. Transitions, part 1: beyond pharmaceutical care. Am J Health Syst Pharm, v.56, n.17, Sep 1, p.1758-64. 1999.
122. KISHI, D. T. e A. S. WATANABE. A systematic approach to drug therapy for the pharmacist. Am J Hosp Pharm, v.31, n.5, May, p.494-7. 1974.
123. STRAND, L. M., P. C. MORLEY, *et al.* A problem-based student-centered approach to pharmacy education. Am J Pharm Educ, v.51, p.75-79. 1987.
124. CIPOLLE, R. J. Drugs don't have doses--people have doses! A clinical educator's philosophy. Drug Intell Clin Pharm, v.20, n.11, Nov, p.881-2. 1986.
125. CIPOLLE, R. J., L. M. STRAND, *et al.* Pharmaceutical Care Practice. New York: McGraw-Hill. 1998. 394 p.
126. FRANKLIN, B. D. e J. W. VAN MIL. Defining clinical pharmacy and pharmaceutical care. Pharm World Sci, v.27, n.3, Jun, p.137. 2005.
127. BRODIE, D. C. Drug-use control: keystone to pharmaceutical service. Drug Intell Clin Pharm, v.20, n.2, Feb, p.116-7. 1986.

128. HEPLER, C. D. e T. J. GRAINGER-ROUSSEAU. Pharmaceutical care versus traditional drug treatment. Is there a difference? Drugs, v.49, n.1, Jan, p.1-10. 1995.
129. HEPLER, C. D. Poniendo las bases del sistema de gestión de medicación. Pharmaceutical Care España, v.3, p.283-306. 2001.
130. MIKEAL, R. L., T. R. BROWN, *et al.* Quality of pharmaceutical care in hospitals. Am J Hosp Pharm, v.32, n.6, Jun, p.567-74. 1975.
131. BRODIE, D. C., P. A. PARISH, *et al.* Societal needs for drugs and drug-related services. Am J Pharm Educ, v.44, n.3, Aug, p.276-8. 1980.
132. HEPLER, C. D. The third wave in pharmaceutical education: the clinical movement. Am J Pharm Educ, v.51, n.4, Winter, p.369-85. 1987.
133. FIP. Declaración de la FIP sobre Normas Profesionales: La atención farmacéutica. 1998. Disponível em: http://www.fip.org/www2/uploads/database_file.php?id=272&table_id= Acesso em: May 21, 2007.
134. CIPOLLE, R. J., L. M. STRAND, *et al.* Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide. New York: McGraw-Hill. 2004. 394 p.
135. VAN MIL, J. W., M. SCHULZ, *et al.* Pharmaceutical care, European developments in concepts, implementation, teaching, and research: a review. Pharm World Sci, v.26, n.6, Dec, p.303-11. 2004.
136. AMERICAN PHARMACISTS ASSOCIATION. Principles of Practice for Pharmaceutical Care. 2007. Disponível em: <http://www.aphanet.org/AM/Template.cfm?Section=Home&CONTENTID=2906&TEMPLATE=/CM/HTMLDisplay.cfm> Acesso em: 30 Mai, 2007.
137. GANDHI, T. K., S. N. WEINGART, *et al.* Adverse drug events in ambulatory care. N Engl J Med, v.348, n.16, Apr 17, p.1556-64. 2003.

138. GURWITZ, J. H., T. S. FIELD, *et al.* Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. Jama, v.289, n.9, Mar 5, p.1107-16. 2003.
139. CANADIAN PHARMACISTS ASSOCIATION e CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION. Declaración conjunta. Aproximación a la elevación de la calidad del tratamiento farmacológico. Pharm Care Esp, v.2, p.264-271. 2000.
140. CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE MÉDICOS. Límites de las funciones profesionales de médicos y farmacéuticos. Pharm Care Esp, v.3, p.227-229. 2001.
141. CONSEJO MEDICO VASCO e CONSEJO DE FARMACEUTICOS DEL PAIS VASCO. Consenso entre medicos y farmacéuticos del pais Vasco. Sendagaiak, v.18, n.2, Mar-Abr, p.1-4. 2005.
142. FEDERAL UNION OF GERMAN ASSOCIATIONS OF PHARMACISTS (ABDA) e GERMAN ASSOCIATION OF PHISICIANS (BDA). Cooperación de médicos y farmacéuticos en farmacoterapia. Pharm Care Esp, v.2, p.261-263. 2000.
143. ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL. Declaración de la Asociación Médica Mundial sobre la relación laboral entre médicos y farmacéuticos en el tratamiento medicamentoso. Adoptada por la 51ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Tel Aviv, Israel, Octubre 1999. Pharm Care Esp, v.2, p.279-281. 2000.
144. ESPAÑA e MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. Consenso sobre Atención Farmacéutica. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2002. 25 p.
145. IVAMA, A. M., L. NOBLAT, *et al.* Brazilian Consensus about Pharmaceutical Care. Brasília: PAHO. 2002. 24 p.
146. STRAND, L. M., R. J. CIPOLLE, *et al.* The impact of pharmaceutical care practice on the practitioner and the patient in the ambulatory practice setting: twenty-five years of experience. Curr Pharm Des, v.10, n.31, p.3987-4001. 2004.

147. HURLEY, S. C. A method of documenting pharmaceutical care utilizing pharmaceutical diagnosis. 1998. Disponível em: <<http://www.otc.isu.edu/~hurley/phmdrome.pdf>> Acesso em: 26 may, 2004.
148. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pharmacy based asthma services: protocol and guidelines. Copenhagen: WHO. 1998. 131 p.
149. FERNÁNDEZ-LLIMÓS, F. e M. J. FAUS. Resultados del Programa Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico del paciente en España. El Farmacéutico, v.290, p.83-88. 2002.
150. ARMANDO, P., N. SEMERIA, *et al.* [Pharmacotherapeutic follow-up of patients in community pharmacies]. Aten Primaria, v.36, n.3, Jul-Aug, p.129-34. 2005.
151. FONTANA RASPANTI, D. e N. SOLA UTHURRY. [Pharmacotherapeutic follow-up in hospitalised paediatric patients: adapting Dader methodology]. Farm Hosp, v.27, n.2, Mar-Apr, p.78-83. 2003.
152. MILLER, S. W., C. E. HUEY, *et al.* Drug-Regimen review in Pharmaceutical Care: Regulation-versus Resident Centered Review. Consult Pharm v.11, p.257-61. 1996.
153. SILVA CASTRO, M. M., M. A. CALLEJA HERNANDEZ, *et al.* [Drug therapy follow-up in patients admitted to a Surgery Department]. Farm Hosp, v.28, n.3, May-Jun, p.154-69. 2004.
154. MCWHINNEY, I. R. A textbook of family medicine. Ontario: Oxford University Press. 1997. 448 p.
155. ELSTEIN, A. S., L. S. SCHULMAN, *et al.* Medical problem-solving: an analysis of clinical reasoning. Cambridge: Havard University Press,. 1978. 352 p.
156. PENDLETON, D., T. SCHOFIELD, *et al.* The consultation: an approach to learning and teaching: Oxford Medical Publications. 1984. 150 p.

157. WEED, L. J. The problem oriented record as a basic tool in medical education, patient care and clinical research. Ann Clin Res, v.3, n.3, Jun, p.131-4. 1971.
158. WEED, L. L. Medical Records, Patient Care, and Medical Education. Ir J Med Sci, v.17, Jun, p.271-82. 1964.
159. _____. Medical records that guide and teach. N Engl J Med, v.278, n.11, Mar 14, p.593-600. 1968.
160. SUAREZ DE VENEGAS, C. Evaluación de resultados clínicos del seguimiento farmacoterapéutico, según el Método Dáder, en pacientes hipertensos. (Diploma de Estudios Avanzados (DEA)). Facultat de Farmacia, Universidade de Granada, Granada, 2003. 88 p.
161. FERNÁNDEZ-LLIMÓS. Resultados del programa Dáder: 5 años. Seguimiento farmacoterapéutico, v.3, n.supl 1, p.12-13. 2004.
162. SOLÁ, N. Oferta de servicio y primera visita en la metodología Dáder de seguimiento farmacoterapéutico al paciente. El Farmacéutico, v.279, p.58-62. 2002.
163. CAELLES, N., J. IBÁÑEZ, *et al.* Entrevista farmacéutico- paciente en el Programa Dáder de seguimiento farmacoterapéutico. Pharm Care Esp, v.4, n.1, p.55-59. 2002.
164. AGUAS, Y., E. DE MIGUEL, *et al.* Modelo para presentación de casos adaptado a la metodología Dáder. Pharm Care Esp, v.4, n.1, p.60-63. 2002.
165. SOLÁ, N. Fase de estudio en la metodología Dáder de seguimiento farmacoterapéutico al paciente. El Farmacéutico, v.282, p.68-73. 2002.
166. FERNÁNDEZ LLIMÓS, F., F. MARTÍNEZ- ROMERO, *et al.* Problemas relacionados con la medicación. Concepto y sistemática de clasificación. Pharm Care Esp, v.1, n.4, p.279-288. 1999.

167. FERNÁNDEZ-LLIMÓS, F. F., M.J., M. A. GASTELURRUTIA, *et al.* Identificación sistemática de resultados clínicos negativos de la farmacoterapia. Seguimiento Farmacoterapéutico, v.2, n.3, p.195-205. 2004.
168. FERNANDEZ-LLIMOS, F. e M. J. FAUS. Importance of medicine-related problems as risk factors. Lancet, v.362, n.9391, Oct 11, p.1239. 2003.
169. _____. From "drug-related problems" to "negative clinical outcomes". Am J Health Syst Pharm, v.62, n.22, Nov 15, p.2348, 2350. 2005.
170. FERNÁNDEZ-LLIMÓS, F. e M. J. FAUS. Comment: Drug Related Problems Classification Systems. Ann Pharmacother, v.38, p.1542-1543. 2004.
171. FERNÁNDEZ-LLIMÓS, F., M. J. FAUS, *et al.* Evolución del concepto de problemas relacionados con medicamentos: resultados como el centro del nuevo paradigma. Seguimiento Farmacoterapéutico, v.3, n.4, p.167-188. 2005.
172. COMITÉ DE CONSENSO. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). Ars Pharm, v.48, n.1, p.5-17. 2007.
173. HERNÁNDEZ, D. S., M. M. S. CASTRO, *et al.* Guía de seguimiento farmacoterapéutico. Granada: GIAF-UGR. 2007. 127 p.
174. SOLÁ, N. Plan de actuación e intervención farmacéutica en la metodología Dáder de seguimiento farmacoterapéutico al paciente. El Farmacéutico v.284, p.58-64. 2002.
175. SABATER, D., F. FERNÁNDEZ-LLIMÓS, *et al.* Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento farmacoterapéutico. Seguimiento Farmacoterapéutico, v.3, n.2. 2005.
176. MACHUCA, M., F. MARTÍNEZ-ROMERO, *et al.* Informe farmacéutico- médico según la metodología Dáder para el seguimiento del tratamiento farmacológico. Pharm Care Esp, v.2, p.358-363. 2000.

177. CORRER, C. J. Repercussão do acompanhamento farmacoterapêutico no Brasil. In: Mesa redonda: Proyección internacional que está teniendo el seguimiento farmacoterapêutico. Seguimiento Farmacoterapêutico, v.3, n.supl 1, p.11-14. 2004.

178. BRASIL. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. 1973. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=34&word=>> Acesso em: 13 Jun, 2007.

179. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Relatório da comissão de fiscalização. Totalização dos dados do Brasil/2004. Brasília: CFF. 2005. 10 p.

180. _____. Estatísticas Sobre Farmacêuticos - Outubro de 2006. 2006. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/cff/mostraPagina.asp?codServico=14>> Acesso em: May 10, 2007.

181. CORRER, C. J., P. ROSSIGNOLI, *et al.* Perfil de los farmacêuticos e indicadores de estructura y proceso en farmacias de Curitiba – Brasil. Seguimiento Farmacoterapêutico, v.2, n.1, p.37-45. 2004.

182. PARANÁ e SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ. Resolução n.º 54. Aprova Norma Técnica para orientar a abertura, funcionamento, as condições físicas, técnicas e sanitárias, e a dispensação de medicamentos em farmácias e drogas: SESA-PR 1996.

183. _____. Resolução n.º 69. Aprova Norma Técnica complementar para orientar quanto ao funcionamento e as condições físicas, técnicas e sanitárias, referente aos serviços de inalação, pequenos curativos, guarda e conservação de medicamentos biológicos: SESA-PR 1997.

184. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Consulta Pública nº 69, de 11 de julho de 2007. 2007. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5B19073-1-0%5D.PDF>> Acesso em: 14 Ago, 2007.

185. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução n.357 de 20 de abril de 2001. Aprova o regulamento técnico das Boas Práticas de Farmácia.: CFF: 33 p. 2001.
186. IVAMA, A. M., L. NOBLAT, *et al.* Atenção farmacêutica no Brasil: trilhando caminhos: relatório 2001- 2002. Brasília: OPAS. 2002. 46 p.
187. Fórum Nacional de Atenção Farmacêutica. 3. Congresso RioPharma. Rio de Janeiro 2003.
188. OLIVEIRA, M. A., A. F. ESHER, *et al.* [Evaluating pharmaceutical services for people living with HIV/AIDS in the city of Rio de Janeiro]. Cad Saude Publica, v.18, n.5, Sep-Oct, p.1429-39. 2002.
189. NASCIMENTO, O. J. M. Neuropatia diabética: diagnóstico e tratamento. In: J. E. P. De Oliveira e A. Milech (Ed.). Diabetes Mellitus - Clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar. Rio de Janeiro: Atheneu, 2004. Neuropatia diabética: diagnóstico e tratamento, p.183-197
190. SILVEIRA DE CASTRO, M. e C. J. CORRER. Pharmaceutical Care in Community Pharmacies: Practice and Research in Brazil (September). Ann Pharmacother, Jul 31. 2007.
191. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Consenso Brasileiro sobre diabetes. Diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito tipo 2. Rio de Janeiro: Diagraphic. 2003
192. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, v.29 Suppl 1, Jan, p.S43-8. 2006.
193. DE OLIVEIRA, J. E. P. Conceito, classificação e diagnóstico do diabetes mellitus. In: J. E. P. De-Oliveira e A. Milech (Ed.). Diabetes Mellitus. Clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar. São Paulo: Atheneu, 2004. Conceito, classificação e diagnóstico do diabetes mellitus, p.7-18

194. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO. 1999. 65 p.
195. STUMVOLL, M., B. J. GOLDSTEIN, *et al.* Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet, v.365, n.9467, Apr 9-15, p.1333-46. 2005.
196. GOLDSTEIN, B. J. N., G.A. e C. H. WYSHAM. Type 2 diabetes: the latest research. 2006. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewprogram/5920_pnt> Acesso em: 10 set, 2006.
197. MILECH, A. e M. C. PEIXOTO. Quadro Clínico. In: J. E. P. Deoliveira e A. Milech (Ed.). Diabetes Mellitus. Clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar. Rio de Janeiro: Atheneu, 2004. Quadro Clínico, p.33-43
198. ZIMMET, P., K. G. ALBERTI, *et al.* Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature, v.414, n.6865, Dec 13, p.782-7. 2001.
199. FRANCO, L. J. Epidemiologia do Diabetes Mellitus. In: I. Lessa (Ed.). O adulto brasileiro e as doenças da modernidade: epidemiologia das doenças crônicas não-transmissíveis. Rio de Janeiro: Hucitec, 1998. Epidemiologia do Diabetes Mellitus, p.123-137
200. IBGE. Censos Demográficos. 2000. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/>> Acesso em: set 28, 2006.
201. OPAS. La diabetes en las Americas. Boletim Epidemiológico, v.22, n.2. 2001.
202. GOMES, M. B. [Glitazones and the metabolic syndrome: mechanism of action, pathophysiology and therapeutic indications]. Arq Bras Endocrinol Metabol, v.50, n.2, Apr, p.271-80. 2006.
203. IDF. Diabetes Atlas: International Diabetes Federation, v.2006. 2003

204. MALERBI, D. A. e L. J. FRANCO. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Diabetes Care, v.15, n.11, Nov, p.1509-16. 1992.
205. Estrategias para reducir la morbilidad y mortalidad de la diabetes. Rev Panam Salud Publica, v.10, n.5, p.354-57. 2001.
206. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Prevention of diabetes mellitus. Geneva: WHO. 1994
207. GRAY, A., M. RAIKOU, *et al*. Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Bmj, v.320, n.7246, May 20, p.1373-8. 2000.
208. STANDL, E. Cardiovascular risk in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab, v.1 Suppl 2, Sep, p.S24-36. 1999.
209. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Implications of the diabetes control and complications trial. Diabetes Care, v.26 Suppl 1, Jan, p.S25-7. 2003.
210. DCCT GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med, v.329, n.14, Sep 30, p.977-86. 1993.
211. FRANCO, L. J., C. MAMERI, *et al*. [Diabetes as primary or associated cause of death in the state of Sao Paulo, Brazil, 1992]. Rev Saude Publica, v.32, n.3, Jun, p.237-45. 1998.
212. HANIS, C. L., H. H. CHU, *et al*. Mortality of Mexican Americans with NIDDM. Retinopathy and other predictors in Starr County, Texas. Diabetes Care, v.16, n.1, Jan, p.82-9. 1993.

213. STANDL, E. Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. Diabetologica, v.39, p.1540-45. 1996.
214. GIMENO, S. G., S. R. FERREIRA, *et al.* [Increase in mortality associated with the presence of diabetes mellitus in Japanese-Brazilians]. Rev Saude Publica, v.32, n.2, Apr, p.118-24. 1998.
215. COELI, C. M., L. G. FERREIRA, *et al.* [Diabetes mellitus mortality among elderly as an underlying or secondary cause of death]. Rev Saude Publica, v.36, n.2, Apr, p.135-40. 2002.
216. MARIN, N. O. Assistência farmacêutica para gerentes municipais. Rio de Janeiro: OPAS/OMS. 2003. 334 p.
217. BRASIL e MINISTÉRIO-DA-SAÚDE. Portaria n.º 235/GM em 20 de fevereiro de 2001. Estabelece diretrizes para a reorganização da atenção aos segmentos populacionais expostos e portadores de hipertensão arterial e de diabetes mellitus: DOU. 235 2001.
218. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus: hipertensão arterial e diabetes mellitus / Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: MS. 2001
219. BRASIL e MINISTÉRIO-DA-SAÚDE. Portaria n.º. 371 de 4 de março de 2002: DOU mar-05 2002.
220. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Atenção Básica. Hipertensão e Diabetes. Relatório de capacitação 2006. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/dab/hipertensaodiabetes/capacitacao.php> Acesso em: set 25, 2006.
221. _____. Relatórios do Hiperdia. 2006. Disponível em: <http://hiperdia.datasus.gov.br/relatorio.asp> Acesso em: 2006.

222. CHACRA, A. R., J. A. DAVIDSON, *et al.* An algorithm for the treatment of type 2 diabetes in Latin America. Diabetes Obes Metab, v.7, n.2, Mar, p.148-60. 2005.
223. SKYLER, J. S. Diabetes mellitus: pathogenesis and treatment strategies. J Med Chem, v.47, n.17, Aug 12, p.4113-7. 2004.
224. DE FRONZO, R. A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Med Clin North Am, v.88, n.4, Jul, p.787-835, ix. 2004.
225. CRUZ, M., E. VELASCO, *et al.* Señales intracelulares que intervienen en el control de la glucosa. Gac Med Mex, v.137, n.2, p.135-46. 2001.
226. REAVEN, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, v.37, n.12, Dec, p.1595-607. 1988.
227. _____. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. Annu Rev Med, v.44, p.121-31. 1993.
228. ECKEL, R. H., S. M. GRUNDY, *et al.* The metabolic syndrome. Lancet, v.365, n.9468, Apr 16-22, p.1415-28. 2005.
229. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Atualização Brasileira sobre Diabetes 2006. Rio de Janeiro: Diographic. 2005
230. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, *et al.* I Diretriz Brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. 2005. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2005/sindromemetabolica.asp> Acesso em: set 25, 2006.
231. EXPERT PANEL ON DETECTION, E. A. T. O. H. B. C. I. A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Jama, v.285, n.19, May 16, p.2486-97. 2001.

232. IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Bruxelas: IDF. 2005. 7 p.
233. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus - Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Rio de Janeiro: Diagraphic. 2007. 168 p. (Diretrizes SBD)
234. COSTA, B., J. J. CABRE, *et al.* [Metabolic syndrome, resistance to insulin and diabetes. What is hidden beneath the tip of the iceberg?]. Aten Primaria, v.31, n.7, Apr 30, p.436-45. 2003.
235. BOZZA, A., A. P. R. VELLOSO, *et al.* Macroangiopatia. In: J. E. P. Deoliveira e A. Milech (Ed.). Diabetes Mellitus. Clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar. Rio de Janeiro: Ateneu, 2004. Macroangiopatia, p.125-141
236. GAEDE, P., P. VEDEL, *et al.* Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet, v.353, n.9153, Feb 20, p.617-22. 1999.
237. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med, v.329, n.14, Sep 30, p.977-86. 1993.
238. OLANSKY, L. Advances in diabetes for the millennium: chronic microvascular complications of diabetes. MedGenMed, v.6, n.3 Suppl, p.14. 2004.
239. IDF. Clinical guidelines task force. Global guideline for type 2 diabetes. Bruxelas: International Diabetes Federation. 2005. 82 p.
240. MATTHEWS, D. R. The natural history of diabetes-related complications: the UKPDS experience. United Kingdom Prospective Diabetes Study. Diabetes Obes Metab, v.1 Suppl 2, Sep, p.S7-13. 1999.

241. BRANCHTEIN, L. e M. C. G. MATOS. Antidabéticos. In: F. D. Fuchs, L. Wannmacher, *et al.* (Ed.). Farmacologia Clínica - Fundamentos da terapêutica racional. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2004. Antidabéticos, p.832-844
242. COORDENADORES DO PROJETO COMBO. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Diabetes y la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Endocr Nutric, v.48, n.3, p.82-97. 2001.
243. PINTO, J. E. S. S. e J. E. P. DE OLIVEIRA. Insulinas. In: J. E. P. De Oliveira e A. Milech (Ed.). Diabetes Mellitus. Clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar. São Paulo: Atheneu, 2005. Insulinas, p.93-98
244. NOVO NORDISK. Diabetes para profissionais farmacêuticos. São Paulo: Novo Nordisk. 2001. 20 p.
245. GREEN, G. B., I. S. HARRIS, *et al.* The Washington Manual. Manual de Terapêutica Clínica. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. 2005. 762 p.
246. ROLLA, A. R. Developments in Insulin Therapy: How and Why? 2005. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewprogram/4619_pnt> Acesso em: 20 nov, 2006.
247. DAVIS, S. N. e D. K. GRANNER. Insulina, hipoglicemiantes orais e farmacologia do pâncreas endócrino. In: J. G. Hardman e L. E. Limbird (Ed.). Goodman & Gilman - As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. Insulina, hipoglicemiantes orais e farmacologia do pâncreas endócrino, p.1263-90
248. CAMPBELL, R. K. e J. R. WHITE, JR. Insulin therapy in type 2 diabetes. J Am Pharm Assoc (Wash), v.42, n.4, Jul-Aug, p.602-11. 2002.
249. NORDISK, N. Levemir FlexPen (Bula de Medicamento). 2006. Disponível em: <http://www.novocare.com.br/bulas/bula_levemir_flexpen.pdf> Acesso em: 13 nov, 2006.

250. ELI LILLY. Humalog Mix 25 (Bula de Medicamento). 2006. Disponível em: <[http://www.lilly.com.br/adm/upload/HumalogMix25%20\(completa\).pdf](http://www.lilly.com.br/adm/upload/HumalogMix25%20(completa).pdf)> Acesso em: 13 nov, 2006.
251. ABRAHAMSON, M., R. BEASER, *et al.* Joslin Diabetes Center & Joslin Clinic - Clinical Guideline for Pharmacological Management of Type 2 Diabetes. 2006. Disponível em: <http://www.joslin.org/Files/Pharm_ClinGuide9706final.pdf> Acesso em: 13 nov, 2006.
252. DAUGHERTY, K. K. Review of insulin therapy. J Pharm Practice, v.17, n.1, p.10-19. 2004.
253. ARAGÓN ALONSO, A., B. OLIVÁN PALACIOS, *et al.* Las nuevas insulinas: Revisión. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud, v.28, n.2, p.41-49. 2004.
254. GIRISH, C., S. MANIKANDAN, *et al.* Newer insulin analogues and inhaled insulin. Indian J Med Sci, v.60, n.3, Mar, p.117-23. 2006.
255. HEISE, T., L. NOSEK, *et al.* Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. Diabetes, v.53, n.6, Jun, p.1614-20. 2004.
256. SALEH, M. e G. GRUNBERGER. Hypoglycemia: An Excuse for Poor Glycemic Control? Clinical Diabetes, v.19, n.4, p.161-167. 2001.
257. KOSKI, R. R. Oral antidiabetic agents: a comparative review. Journal of Pharmacy Practice, v.17, n.1, p.39-48. 2004.
258. _____. Practical review of oral antihyperglycemic agents for type 2 diabetes mellitus. Diabetes Educ, v.32, n.6, Nov-Dec, p.869-76. 2006.
259. FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, I. Actualización en antidiabéticos orales. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 25: 33-45 p. 2001.

260. BELL, D. S. Practical considerations and guidelines for dosing sulfonylureas as monotherapy or combination therapy. Clin Ther, v.26, n.11, Nov, p.1714-27. 2004.
261. SHEEHAN, M. T. Current therapeutic options in type 2 diabetes mellitus: a practical approach. Clin Med Res, v.1, n.3, Jul, p.189-200. 2003.
262. CHENG, A. Y. e I. G. FANTUS. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. Cmaj, v.172, n.2, Jan 18, p.213-26. 2005.
263. RODACKI, M., J. E. P. DE OLIVEIRA, *et al.* Hipoglicemiantes orais: tratamento farmacológico do diabetes tipo 2. In: J. E. P. De Oliveira e A. Milech (Ed.). Diabetes Mellitus - Clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar. São Paulo: Atheneu, 2004. Hipoglicemiantes orais: tratamento farmacológico do diabetes tipo 2, p.77-92
264. SAENZ CALVO, A., I. FERNANDEZ ESTEBAN, *et al.* [Metformin for type-2 diabetes mellitus. Systematic review and meta-analysis]. Aten Primaria, v.36, n.4, Sep 15, p.183-91. 2005.
265. ARREGUI, B. L. Manejo práctico de los antidiabéticos orales. Aula de la farmacia. Abril: 42-48 p. 2004.
266. MERCK SHARP & DOHME. JANUVIA (fosfato de sitagliptina, MSD)(Bula de Medicamento). 2006. Disponível em: <http://www.msd-brazil.com/msdbrazil/corporate/products/br_produtos.html> Acesso em: 05 dez, 2006.
267. NOVARTIS. Atualização Galvus® (vildagliptina) e Galvus® Met (vildagliptina e metformina). 2007. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/cartas/carta_50.pdf> Acesso em: 09 set., 2008.
268. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, *et al.* V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. São Paulo: SBC. 2006. 48 p.

269. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA e SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Diabetes Mellitus: Tratamento da Hipertensão Arterial: AMB-CFM. 2004. 8 p. (Projeto Diretrizes)
270. DOBESH, P. P. Managing hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Health Syst Pharm, v.63, n.12, Jun 15, p.1140-9. 2006.
271. SEVER, P. New hypertension guidelines from the National Institute for Health and Clinical Excellence and the British Hypertension Society. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, v.7, n.2, Jun, p.61-3. 2006.
272. REICHLEY, R. M., T. C. BAILEY, *et al.* Adherence to dyslipidemia treatment guidelines in diabetic patients. AMIA Annu Symp Proc, p.1071. 2006.
273. IRONS, B. K. e L. A. KROON. Lipid management with statins in type 2 diabetes mellitus. Ann Pharmacother, v.39, n.10, Oct, p.1714-9. 2005.
274. GOTTO, A. M., JR. e J. C. LAROSA. The benefits of statin therapy--what questions remain? Clin Cardiol, v.28, n.11, Nov, p.499-503. 2005.
275. BERSOT, T., S. HAFFNER, *et al.* Hypertriglyceridemia: management of atherogenic dyslipidemia. J Fam Pract, v.55, n.7, Jul, p.S1-8. 2006.
276. SOLANO, M. P. e R. B. GOLDBERG. Management of dyslipidemia in diabetes. Cardiol Rev, v.14, n.3, May-Jun, p.125-35. 2006.
277. VERGES, B. Diabetic dyslipidaemia: insights for optimizing patient management. Curr Med Res Opin, v.21 Suppl 1, p.S29-40. 2005.
278. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Aspirin Therapy in Diabetes. Diabetes Care, v.27, n.supl 1, p.S72-S73. 2004.
279. HARRIS, M. I., R. KLEIN, *et al.* Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. Diabetes Care, v.15, n.7, p.815-819. 1992.

280. NATHAN, D. M., J. B. BUSE, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care, v.29, n.8, Aug, p.1963-72. 2006.
281. PONTE, C. D. Monitoring diabetes mellitus: the pharmacist's role. Am Pharm, v.NS32, n.1, Jan, p.61-5. 1992.
282. JABER, L. A., H. HALAPY, *et al.* Evaluation of a pharmaceutical care model on diabetes management. Ann Pharmacother, v.30, n.3, Mar, p.238-43. 1996.
283. COAST-SENIOR, E. A., B. A. KRONER, *et al.* Management of patients with type 2 diabetes by pharmacists in primary care clinics. Ann Pharmacother, v.32, n.6, Jun, p.636-41. 1998.
284. ACQUADRO, C., R. BERZON, *et al.* Incorporating the patient's perspective into drug development and communication: an ad hoc task force report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001. Value Health, v.6, n.5, Sep-Oct, p.522-31. 2003.
285. SADUR, C. N., N. MOLINE, *et al.* Diabetes management in a health maintenance organization. Efficacy of care management using cluster visits. Diabetes Care, v.22, n.12, Dec, p.2011-7. 1999.
286. CHATKIN, J. M., C. MARIANTE DE ABREU, *et al.* Abstinence rates and predictors of outcome for smoking cessation: do Brazilian smokers need special strategies? Addiction, v.99, n.6, Jun, p.778-84. 2004.
287. BERRINGER, R., M. C. SHIBLEY, *et al.* Outcomes of a community pharmacy-based diabetes monitoring program. J Am Pharm Assoc (Wash), v.39, n.6, Nov-Dec, p.791-7. 1999.
288. CIOFFI, S. T., M. F. CARON, *et al.* Glycosylated hemoglobin, cardiovascular, and renal outcomes in a pharmacist-managed clinic. Ann Pharmacother, v.38, n.5, May, p.771-5. 2004.

289. CRANOR, C. W., B. A. BUNTING, *et al.* The Asheville Project: long-term clinical and economic outcomes of a community pharmacy diabetes care program. J Am Pharm Assoc (Wash), v.43, n.2, Mar-Apr, p.173-84. 2003.
290. CRANOR, C. W. e D. B. CHRISTENSEN. The Asheville Project: factors associated with outcomes of a community pharmacy diabetes care program. J Am Pharm Assoc (Wash), v.43, n.2, Mar-Apr, p.160-72. 2003.
291. _____. The Asheville Project: short-term outcomes of a community pharmacy diabetes care program. J Am Pharm Assoc (Wash), v.43, n.2, Mar-Apr, p.149-59. 2003.
292. ARMOUR, C. L., S. J. TAYLOR, *et al.* Implementation and evaluation of Australian pharmacists' diabetes care services. J Am Pharm Assoc (2003), v.44, n.4, Jul-Aug, p.455-66. 2004.
293. KRASS, I., S. J. TAYLOR, *et al.* Impact on medication use and adherence of Australian pharmacists' diabetes care services. J Am Pharm Assoc (2003), v.45, n.1, Jan-Feb, p.33-40. 2005.
294. ROTHMAN, R. L., R. MALONE, *et al.* A randomized trial of a primary care-based disease management program to improve cardiovascular risk factors and glycosylated hemoglobin levels in patients with diabetes. Am J Med, v.118, n.3, Mar, p.276-84. 2005.
295. SUPPAPITIPORN, S., B. CHINDAVIJAK, *et al.* Effect of diabetes drug counseling by pharmacist, diabetic disease booklet and special medication containers on glycemic control of type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. J Med Assoc Thai, v.88 Suppl 4, Sep, p.S134-41. 2005.
296. SHOJANIA, K. G., S. R. RANJI, *et al.* Effects of quality improvement strategies for type 2 diabetes on glycemic control: a meta-regression analysis. Jama, v.296, n.4, Jul 26, p.427-40. 2006.

297. MACHADO, M., J. BAJCAR, *et al.* Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part I: systematic review and meta-analysis in diabetes management. Ann Pharmacother, v.41, n.10, Oct, p.1569-82. 2007.
298. FLORES, C. M. Avaliação da atenção farmacêutica ao paciente diabético tipo 2 (DMNID) no município de Ponta Grossa. (Mestrado Profissionalizante). Faculdade de Farmacia, UFRGS, Porto Alegre, 2005. 59 p.
299. ANDRADE, R. C. G. A importância do farmacêutico na assistência ao paciente portador de diabetes mellitus tipo 2 em duas Unidades Municipais de Saúde de Ribeirão Preto - SP. (Mestrado). Faculdade de Farmácia, USP, Ribeirão Preto, 2002. 137 p.
300. CHARLSON, M. E., P. POMPEI, *et al.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis, v.40, n.5, p.373-83. 1987.
301. GEORGE, J., Y. T. PHUN, *et al.* Development and validation of the medication regimen complexity index. Ann Pharmacother, v.38, n.9, Sep, p.1369-76. 2004.
302. LARSON, L. N., J. P. ROVERS, *et al.* Patient satisfaction with pharmaceutical care: update of a validated instrument. J Am Pharm Assoc (Wash), v.42, n.1, Jan-Feb, p.44-50. 2002.
303. MELCHIORS, A. C., C. J. CORRER, *et al.* Translation and validation into Portuguese language of the medication regimen complexity index. Arq Bras Cardiol, v.89, n.4, Oct, p.210-8. 2007.
304. ROCHE DIAGNOSTICS. Accu-Chek Active. Manual del usuario. Indianapolis: Roche Diagnostics Corporation. 2003. 56 p.
305. KATAL BIOTECNOLÓGICA IND COM LTDA. Instruções de uso: Glico-Teck - Glicohemoglobina. Disponível em: <<http://www.katal.com.br/bio.htm#>> Acesso em: 20 jan, 2005.

306. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. São Paulo: SBC. 2002
307. SINDIFAR-PR. Convenção coletiva de trabalho 2006-2007. 2006. Disponível em: <http://www.sindifar-pr.org.br/pgconvctba0607.htm> Acesso em: 20 Abr, 2007.
308. FAUS DÁDER, M. J. e F. MARTÍNEZ ROMERO. La Atención Farmacéutica en farmacia comunitaria: evolución de conceptos, necesidades de formación, modalidades y estrategias para su puesta en marcha. Pharm Care Esp, v.1, n.52, p.52-61. 1999.
309. CUBERO-CABALLERO, S., M. TORRES, *et al.* [Drug-related problems in the emergency department observation area of a third-level hospital]. Farm Hosp, v.30, n.3, May-Jun, p.187-92. 2006.
310. CORRER, C. J., A. C. MELCHIORS, *et al.* Aplicabilidad del estado de situación en el cálculo de complejidad de la medicación en pacientes diabéticos. Seguim Farmacoter, v.3, n.2, p.103-111. 2005.
311. DE CASTRO, M. S., F. D. FUCHS, *et al.* Pharmaceutical care program for patients with uncontrolled hypertension. Report of a double-blind clinical trial with ambulatory blood pressure monitoring. Am J Hypertens, v.19, n.5, May, p.528-33. 2006.
312. GARCAO, J. A. e J. CABRITA. Evaluation of a pharmaceutical care program for hypertensive patients in rural Portugal. J Am Pharm Assoc (Wash), v.42, n.6, Nov-Dec, p.858-64. 2002.
313. STRATTON, I. M., A. I. ADLER, *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. Bmj, v.321, n.7258, Aug 12, p.405-12. 2000.
314. DE SOUZA, W. A., J. C. YUGAR-TOLEDO, *et al.* Effect of pharmaceutical care on blood pressure control and health-related quality of life in patients with resistant hypertension. Am J Health Syst Pharm, v.64, n.18, Sep 15, p.1955-61. 2007.

315. MION JR, D. A MAPA (monitorização ambulatorial da pressão arterial) modifica o diagnóstico e o tratamento da hipertensão arterial? Rev Assoc Med Bras, v.53, n.1, p.4. 2007.
316. FELICIO, J. S., J. T. PACHECO, *et al.* Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. Arq Bras Cardiol, v.88, n.2, p.206-211. 2007
317. SIMPSON, S. H., J. A. JOHNSON, *et al.* Greater effect of enhanced pharmacist care on cholesterol management in patients with diabetes mellitus: a planned subgroup analysis of the Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacists (SCRIP). Pharmacotherapy, v.24, n.3, Mar, p.389-94. 2004.
318. PANEL DE CONSENSO AD HOC. Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos. Pharm Care Esp, v.1, p.107-112. 1999.
319. ALVAREZ-DE-TOLEDO, F., A. DAGO, *et al.* Comment: drug-related problem classification systems. Ann Pharmacother, v.38, n.9, Sep, p.1543-4; author reply 1544-5. 2004.
320. CULBERTSON, V. L. Comment: drug-related problem classification systems. Ann Pharmacother, v.38, n.9, Sep, p.1543; author reply 1544-45. 2004.
321. FERNANDEZ-LLIMOS, F. e M. J. FAUS. Comment: drug-related problem classification systems. Ann Pharmacother, v.38, n.9, Sep, p.1542-3; author reply 1544-45. 2004.
322. VAN MIL, J. W., L. O. WESTERLUND, *et al.* Drug-related problem classification systems. Ann Pharmacother, v.38, n.5, May, p.859-67. 2004.
323. CIPOLLE, R. J., L. M. STRAND, *et al.* The outcomes of pharmaceutical care practice. Pharm Care Esp, v.2, p.94-106. 2000.
324. SHOEMAKER, S. J. e D. RAMALHO DE OLIVEIRA. Understanding the meaning of medications for patients: The medication experience. Pharm World Sci, Jul 26. 2007.

325. MIRAGAYA, L. C., T. E. RIERA, *et al.* Evaluación económica de la atención farmacéutica (AF) en oficinas de farmacia comunitarias (Proyecto TOMCOR). Rev Esp Econ Salud, v.1, n.4, p.45-59. 2002.
326. ETEMAD, L. R. e J. W. HAY. Cost-effectiveness analysis of pharmaceutical care in a medicare drug benefit program. Value Health, v.6, n.4, Jul-Aug, p.425-35. 2003.
327. DIAS DA COSTA, J. S., S. C. FUCHS, *et al.* Cost-effectiveness of hypertension treatment: a population-based study. Sao Paulo Med J, v.120, n.4, Jul 4, p.100-4. 2002.
328. GEORG, A. E., B. B. DUNCAN, *et al.* [Economic analysis of a screening program for diabetes mellitus in Brazil]. Rev Saude Publica, v.39, n.3, Jun, p.452-60. 2005.
329. KIM, S. Burden of hospitalizations primarily due to uncontrolled diabetes: implications of inadequate primary health care in the United States. Diabetes Care, v.30, n.5, May, p.1281-2. 2007.
330. BRASIL e MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS. Informações de saúde. Morbidade hospitalar. 2006. Disponível em: <<http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php>> Acesso em: 29 jan, 2008.
331. STEPHENS, J. M., M. F. BOTTEMAN, *et al.* Economic impact of antidiabetic medications and glycemic control on managed care organizations: a review of the literature. J Manag Care Pharm, v.12, n.2, Mar, p.130-42. 2006.
332. COUTINHO, M. [Principles of clinical epidemiology applied to cardiology]. Arq Bras Cardiol, v.71, n.2, Aug, p.109-16. 1998.

APÊNDICES

Apêndice A. Relação de farmácias e farmacêuticos participantes da pesquisa

Apêndice B. Caderno de pesquisa “Atenção Farmacêutica em Diabetes”

Apêndice C. Cartaz (banner) de divulgação da pesquisa e chamada de pacientes

Apêndice D. Consentimento livre e esclarecido

Apêndice E. Procedimento padronizado para medida da PA e glicemia

Apêndice F. Método e Resultados dos ensaios de validade interna da glicemia e HbA1

Apêndice G. Formulário de caracterização de pacientes

Apêndice H. Requisição de exames laboratoriais

Apêndice I. Prontuário “História Farmacoterapêutica”

Apêndice J. Exemplo de informe terapêutico ao médico

Apêndice K. Formulário “calendário de registros clínicos”

Apêndice L. Antidiabéticos utilizados pelos pacientes participantes do estudo

Apêndice M. Antihipertensivos utilizados pelos pacientes participantes do estudo

Apêndice A. Relação de farmácias e farmacêuticos participantes da pesquisa

FARMÁCIAS QUE INTEGRARAM O GRUPO INTERVENÇÃO:

- a) **Farmácia Apparenza.** Rua Cândido Lopes, 128 6.º andar Centro (em frente à Biblioteca Pública) Curitiba – Paraná. Farmacêutica: Cláudia Boscheco
- b) **Farmácia Santa Maria.** Av. Augusto Teixeira, 2012. Colombo – Paraná. Farmacêutica: Noemia Liege Maria Bernardo Bueno.
- c) **Farmácia Avenida.** Av Bento Rocha, 2001. Paranaguá – Paraná. Farmacêutica: Marcia Merony C. Pinheiro
- d) **Farmácia Universitária PUC-PR.** Avenida Marechal Floriano Peixoto, 2509. Curitiba – Paraná. Farmacêutica: Fernanda Ostrovski

FARMÁCIAS QUE INTEGRARAM O GRUPO CONTROLE:

- a) **Farmácia Confiança.** Rua Xavier Silva, 868. Campo Largo – Paraná. Farmacêutica: Paola Barrichelo
- b) **Farmácia Unidade de Saúde Camargo.** R. Pedro Violani, 364. Bairro Cajuru. Curitiba – Paraná;

Apêndice B. Caderno do pesquisador

Atenção farmacêutica em pacientes com diabetes tipo 2

OBJETIVO GERAL DA PESQUISA:

Avaliar o efeito do acompanhamento farmacoterapêutico sobre resultados de saúde em pacientes com diabetes tipo 2

PASSOS A SEGUIR:

PASSO 1. Recrutamento de pacientes

Para conseguir pacientes para a pesquisa é necessário saber exatamente quem poderemos convidar, em que momento e como faremos o convite.

Quem deve ser convidado para a pesquisa?

Podem ser convidados pacientes com mais de 30 anos que estejam utilizando qualquer hipoglicemiante oral ou insulina para tratamento de diabetes tipo 2. Pacientes com diabetes tipo 1 (normalmente jovens em uso de insulina) ou diabetes gestacional não podem participar da pesquisa. Importante: TODOS os pacientes que participarem da pesquisa na farmácia farão parte do grupo intervenção, isto é, receberão acompanhamento farmacoterapêutico método Dáder pelo farmacêutico de forma integral.

Em que momento o paciente deve ser convidado?

O paciente pode ser convidado para participar da pesquisa na farmácia ou fora dela em qualquer momento da prestação de um serviço comum da farmácia (dispensação, aplicação de injetável, visita domiciliar, etc.). Qualquer pessoa pode divulgar ao paciente a participação da farmácia na pesquisa (por exemplo, os balconistas), mas somente o farmacêutico deverá explicar-lhe as condições do estudo e cadastrá-lo efetivamente.

Como o convite deve ser feito ao paciente?

O convite pode ser feito ao paciente enfocando, num primeiro momento, os objetivos e aspectos positivos da participação na pesquisa para o paciente. Um exemplo de fala pode ser o seguinte:

“Senhor(a)... , nossa farmácia está participando de um pesquisa da Universidade Federal do Paraná com pacientes que têm diabetes. A pesquisa está estudando como o farmacêutico pode acompanhar pessoas com diabetes na farmácia e o quanto isso pode ajudar essas pessoas e melhorar o seu tratamento e sua qualidade de vida. O que vamos fazer é acompanhar seu tratamento aqui na farmácia e ver como podemos ajuda-lo a melhorar os resultados dos medicamentos que toma. Caso o senhor aceite participar, todos os exames e procedimentos que faremos nesse período serão pagos integralmente pela universidade. O senhor não precisa pagar nada para participar...”

Num segundo momento, caso o paciente aceite participar, o farmacêutico deverá esclarecer algumas exigências do pesquisa. Isso porque há uma tendência de que muitas pessoas aceitem participar num primeiro momento, porém depois abandonem o estudo pela metade. Isso para nós é muito ruim. Por isso, devemos esclarecer as “condições do contrato” de participação do paciente no projeto e, caso o paciente aceite participar sob essas condições, poderá ser incluído. Um exemplo de fala nesse segundo momento pode ser o seguinte:

“Que bom que o(a) senhor(a) aceita participar! Uma coisa importante da pesquisa é que o senhor deverá comparecer à farmácia em alguns dias e horas marcadas, de acordo com sua conveniência, e deverá fazer alguns exames conosco. Isso porque precisamos dessas informações para podermos ajudá-lo e avaliar seu tratamento. É importante que o senhor saiba que poderá continuar indo ao seu médico normalmente. O acompanhamento do(a) senhor(a) durará 12 meses e depois disso, quando a pesquisa acabar, o senhor poderá continuar se consultando conosco sem problemas. Nosso objetivo é melhorar seu tratamento, mas para isso é muito importante que o senhor não abandone a pesquisa durante os próximos 12 meses. O que acha?”

Caso o paciente concorde com tudo isso e a farmacêutica se sinta segura da inclusão desse paciente, deverá marcar a data em que fará a primeira entrevista e deverá preencher imediatamente:

CARACTERIZAÇÃO DO PACIENTE

PASSO 2. PRIMEIRA ENTREVISTA (início do acompanhamento)

Na primeira entrevista, a farmacêutica deverá seguir os passos normais do Método Dáder de acompanhamento. Isso inclui levantar TODOS os problemas de saúde e TODOS os medicamentos que utiliza o paciente, preocupando-se em iniciar uma boa relação de vínculo e colaboração com o paciente. A farmacêutica pode usar como ficha do paciente a ficha normal que utiliza em sua farmácia. Para efeito da pesquisa, durante a primeira entrevista, a farmacêutica deve preencher os seguintes dados:

PA

PESO E ALTURA

CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA E DO QUADRIL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caso não seja possível preencher toda a informação na primeira entrevista deve se dar prioridade à PA, porém o ideal é que todos os dados sejam coletados nessa visita. Caso contrário, a complementação dos dados não deveria passar da segunda visita, para evitar desvios nos resultados.

Ao final da primeira entrevista e, em alguns casos, da segunda visita, a farmacêutica já deve ter em mãos, além de todos os dados citados acima, o ESTADO SITUACIONAL inicial do paciente. Por outro lado, durante a primeira entrevista pode-se fazer, se quiser, a glicemia do paciente, porém esse valor não terá utilidade (para a pesquisa), pois precisamos da GLICEMIA DE JEJUM.

Não podemos esquecer, no entanto, que nosso foco principal é o acompanhamento dos valores de glicemia de jejum e hemoglobina glicada do paciente. A glicemia capilar de jejum será sempre feita pelo Glucosímetro (Roche), pela manhã, em jejum de pelo menos 8 horas. Para fazer a HbA1c precisamos coletar sangue total do paciente, pois o exame é feito em laboratório de análises clínicas. Assim, ainda no primeiro mês de acompanhamento do paciente, é preciso marcar um dia para coletar sangue em jejum para o exame do laboratório e para fazer a glicemia capilar de jejum. O procedimento de coleta do sangue e envio para análise vai depender da farmácia, por isso não será descrito aqui. Para fazer a glicemia capilar de jejum, no entanto, a farmacêutica deve seguir a protocolo de procedimento padrão estabelecido.

PASSO 3. CONTINUIDADE DO ACOMPANHAMENTO

A continuidade do acompanhamento segue normalmente o método Dáder (estado situacional – estudo – avaliação – intervenção - resultado). A coleta de parâmetros deve seguir o calendário estabelecido (Registros Clínicos e Humanísticos), de modo que a cada mês, cada farmácia fornecerá ao pesquisador as seguintes folhas atualizadas:

REGISTROS CLÍNICOS E HUMANÍSTICOS

FOLHAS DE INTERVENÇÕES REALIZADAS

ESTADO SITUACIONAL (REFERENTES ÀS INTERVENÇÕES)

Essas folhas podem ser cópias (xerox) das folhas originais preenchidas, de modo que o farmacêutico fique com todas as informações necessárias ao acompanhamento.

IMPORTANTE: Todas as informações do paciente são confidenciais, de modo que ninguém mais além da farmacêutica pode saber o nome do paciente, cujos dados serão passados. Para isso, todas as folhas usadas no projeto só terão o NÚMERO DO PACIENTE. O único local onde constará o nome do paciente será a capa da pasta (fornecida pelo projeto) onde serão arquivadas as folhas do paciente. Essa pasta pertence à farmacêutica.

PACIENTE ANALBAFETOS (INSTRUÇÕES)

Para pacientes analfabetos os questionários deverão ser lidos ao paciente e preenchidos pela(o) própria(o) farmacêutica(o). O principal cuidado é na indução de respostas. Deve-se ter cuidado para não tendenciar a opinião dos pacientes.

Se você tem diabetes, Fale conosco!

**Nossa Farmácia está participando de um
projeto da Universidade Federal do Paraná
que pode ajudar você a cuidar melhor
da sua saúde.**

Realização:



Apoio:



Apêndice D. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você, que tem um tipo de doença denominado de Diabetes *Mellitus*, está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “Avaliação do Impacto do Acompanhamento Farmacoterapêutico em Farmácia Comunitária sobre indicadores Clínicos, Humanísticos e Econômicos em Pacientes com Diabetes *Mellitus* Tipo 2”. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina e nos serviços de saúde, e sua participação é de fundamental importância.

O objetivo desta pesquisa é avaliar se a participação de um farmacêutico, lhe auxiliando em seu tratamento e em colaboração com seu médico, pode efetivamente melhorar os resultados do uso de medicamentos e, conseqüentemente, de saúde.

Caso você participe da pesquisa, será necessário fazer exames de sangue como glicemia capilar e HbA1, além de verificação da PA. Não será necessário nenhuma mudança na sua rotina de consultas com seu médico.

Como em qualquer tratamento, você poderá experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados à coleta de sangue para exames (feitas no laboratório) e coleta de sangue capilar, por meio de um pequeno furo no dedo feito pelo farmacêutico na farmácia. Caso haja muito desconforto, você poderá solicitar ao farmacêutico a realização do procedimento em outro dia ou, ainda, que sejam tomadas medidas e fim de minimizar esse problema.

Sua participação nessa pesquisa não envolve risco nenhum, pois não estaremos testando nenhum novo medicamento ou esquema terapêutico. O que pretendemos é melhorar o processo de atendimento na farmácia.

Para tanto você deverá comparecer na farmácia para encontros de acompanhamento, verificação de PA e teste de glicemia, além de periodicamente, realizar alguns exames em laboratório. A frequência dessas visitas será agendada de acordo com suas necessidades e você poderá discutir com o farmacêutico quantas vezes poderá comparecer à farmácia mensalmente. Recomenda-se, porém, uma frequência não inferior a 1 visita por mês. A duração total desse acompanhamento dependerá também de você, mas, para obtenção de resultados satisfatórios, deverá ser de no mínimo 12 meses.

Os benefícios esperados são: melhora nos níveis do açúcar em seu sangue (glicemia), melhora no valor da PA e satisfação com o serviço prestado pelo farmacêutico. Espera-se, com isso, uma melhora na expectativa de evolução de sua saúde e uma melhor qualidade de vida.

O farmacêutico Cassyano Januário Correr, tel. (41) 9186-6676, poderá ser contatado caso seja necessário e poderá lhe dar todo suporte e encaminhamento. Ele é o responsável por esta pesquisa, na qual colaboram outros farmacêuticos e médicos, conforme padrão Ético vigente no Brasil.

Estão garantidas todas as informações que você queira, antes durante e depois do estudo.

A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar participar, poderá retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento usual, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos farmacêuticos e médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que sua identidade seja mantida em sigilo.

As despesas necessárias com exames e procedimentos para a realização da pesquisa não são da responsabilidade do paciente. Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Durante o estudo, você não deverá abandonar

seu tratamento médico habitual e, sob hipótese alguma, deverá deixar de consultá-lo em caso de qualquer problema.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Eu entendi o que não posso fazer durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Assinatura do paciente

Nome do pesquisador
Ou responsável legal

Data: ____/____/____

Apêndice E. Procedimento padronizado para medida da PA e glicemia

PROCEDIMENTO TÉCNICO PADRÃO PARA TESTE DE GLICEMIA

O glucosímetro Accu-Check® Active® é o equipamento padrão para determinação da glicemia durante a pesquisa.

Na verificação da glicemia capilar de jejum, os seguintes passos devem ser tomados pelo farmacêutico:

1. Certifique-se que o paciente está em jejum de pelo menos oito horas. Certifique-se, ainda, que ele está tomando seus medicamentos para diabetes, pois alguns pacientes acreditam que necessitam parar o medicamento antes do exame.
2. Lavar e secar bem as mãos, pedir também para que o paciente lave suas mãos (Não utilizar álcool para anti-sepsia local, pois o mesmo poderá alterar os valores de glicemia).
3. Inserir delicadamente a tira-teste com as barras de contato voltadas para cima na abertura de inserção do sensor até parar.
4. O sensor automaticamente mostrará que já se pode colocar a gota de sangue
5. Obter uma amostra de sangue adequada usando um dispositivo de lancetagem recomendado.
6. Tocar a gota de sangue na área alvo da tira-teste (a análise começará imediatamente).
7. Observar o resultado após alguns segundos.

PROCEDIMENTO TÉCNICO DE VERIFICAÇÃO DA PA

O Esfigmomanômetro tipo aneróide é o instrumento padrão para verificação durante a pesquisa.

São requisitos gerais para uma adequada mensuração:

1. Lugar confortável;
2. Braço apoiado a nível equivalente ao coração;
3. Paciente em repouso por 5 min, no mínimo, sentado em uma cadeira;
4. Manômetro calibrado e de fácil visualização;
5. Manguito que cubra 40% do perímetro da circunferência do braço (usar manguito de 16 cm de largura para braço com 33 cm ou mais de circunferência);
6. Inflar o manguito até aproximadamente 20 ou 30 mmHg acima dos valores de sistólica anteriormente verificados;
7. Caso não se conheça os valores aproximados de sistólica, inflar o manguito rapidamente até 30mmHg acima do desaparecimento do pulso arterial distal;
8. Desinflar o manguito a uma velocidade de 2-4mmHg/s;
9. Considerar o aparecimento dos sons (fase I de Korotkoff) para identificação da pressão sistólica (PAS) e o desaparecimento (fase V de Korotkoff) para identificação da pressão diastólica (PAD);
10. Desinflar totalmente o manguito após a aferição e aguardar pelo menos 1-2min para nova medida.
11. Informar o paciente os valores obtidos, verbalmente e por escrito;

Apêndice F. Método e Resultados dos ensaios de validade interna da glicemia e HbA1

9.1 Métodos

A glicemia capilar (Glucosímetro Accu-Check Active – Roche®) foi comparada à glicemia laboratorial (método glicose-oxidase – Automação Cobas Mira – Roche®). Em uma sub-população do estudo formada por 66 pacientes alocados nos grupos intervenção e controle as coletas de sangue para laboratório foram feitas simultaneamente ao teste capilar. A escolha dos pacientes deu-se por conveniência, em uma das farmácias participantes do estudo e em duas ocasiões de reunião com pacientes do grupo controle. Foram feitos testes estatísticos de linearidade (coeficiente de Pearson) e comparadas as médias das diferenças entre os resultados (Teste t de Student) a fim de avaliar sua confiabilidade.

Os resultados de hemoglobina glicada tiveram sua precisão (repetibilidade) analisada. Para quatro pacientes do grupo controle foram coletadas três amostras consecutivas (Tubos com EDTA) para exame de HbA1. Um dos tubos foi identificado com o nome verdadeiro do paciente e os outros foram codificados (nomes fictícios) e enviados ao laboratório. O laboratório esteve, portanto, cego à realização do teste de precisão. Os resultados emitidos foram analisados em termos de desvio-padrão e coeficiente de variação (CV). Foram consideradas aceitáveis variações não superiores a 5% entre as amostras.

9.2 Resultados

A glicemia capilar encontrada nos pacientes participantes do estudo de validação da glicemia (n=66) foi de 166,8 mg/dl (DP = 62,2, mínimo = 74mg/dl, máximo = 336 mg/dl) e a glicemia laboratorial em jejum foi de 171,5 (DP=73,0, mínimo = 69mg/dl, máximo = 437 mg/dl). Os dados apresentaram distribuição normal e não foram estatisticamente diferentes (p=0,156). A diferença média entre os valores foi de 4,6mg/dl (DP=26,4) o que representou uma variação média de -0,2%. A correlação entre os dois métodos (Pearson) foi de 0,936 (p<0,001). A Tabela 1 deste Apêndice traz a porcentagem de pacientes contida dentro de cada faixa de erro. Observa-se que 80,3% das amostras apresentaram uma diferença entre a glicemia capilar e laboratorial inferior ou igual a 10%.

Tabela 1. Diferença entre valores de glicemia capilar e glicemia laboratorial em jejum em 66 pacientes participantes do estudo

Diferença	n	% cumulativo
<=5%	43	65,2
<=10%	53	80,3
<=20%	60	90,9
<=30%	64	97,0

Testes realizados em amostras coletadas num mesmo momento para cada paciente; Os valores de n e % são cumulativos.

A Tabela 2 deste Apêndice traz os resultados detalhados de HbA1 da análise de repetibilidade, expressos como em média observada das três amostras de cada paciente, desvio-padrão e coeficiente de variação. A média de variação observada foi de 3,2% e todas as amostras ficaram abaixo de 5% de variação.

Tabela 2. Resultados do teste de precisão para exames de HbA1

Paciente	A	B	C	D
HbA1 n°1 (%)	6,32	5,87	7,56	6,36
HbA1 n°2 (%)	6,26	6,39	7,25	6,39
HbA1 n°3 (%)	6,39	6,36	7,25	5,87
Média (%)	6,32	6,21	7,35	6,21
DP (%)	0,07	0,29	0,18	0,29
CV (%)	1,03	4,70	2,43	4,70

HbA1, Hemoglobina Glicada; DP, desvio-padrão; CV, coeficiente de variação, expresso como porcentagem de variação.

Apêndice G. Formulário de caracterização de pacientes

Paciente nº 5541/_____/_____/_____ Data de início no pesquisa: ____/____/____

1. Sexo: (1) Masc. (2) Fem.	2. Idade:
3. Bairro:	4. Cidade:
5. Diabético diagnosticado há quantos anos:	
6. Tipo de acesso ao serviço de saúde: (1) Somente Público (2) Somente Privado (3) Público e privado	7. Escolaridade: (1) 1º grau incompleto (2) 1º grau completo (3) 2º grau incompleto (4) 2º grau completo (5) 3º grau incompleto (6) 3º grau completo
8. Última consulta ao médico antes da pesquisa: (1) <3 meses (2) 3-6 meses (3) > 6 meses (4) > 1 ano (5) Não sabe/ não lembra	9. A última vez que fez exame de glicemia/HbA1 antes da pesquisa: (1) <3 meses (2) 3-6 meses (3) > 6 meses (4) > 1 ano (5) Não sabe/ não lembra
10. Além do médico, outros profissionais da saúde atendem o paciente? (1) Não (2) Sim. Quais: _____	
14. Realiza auto-monitorização da glicemia em casa? (1) Sim (2) Não	
15. Participa de algum grupo de diabéticos? (1) Sim (2) Não	
16. Quem atua como cuidador: (1) O próprio paciente (2) Alguém da família: _____ (3) Outros: _____	
17. É fumante atualmente? (1) Sim (2) Nunca Fumou (3) Parou. Tempo _____	
18. Utiliza alguma planta medicinal para a diabetes? (1) Sim (2) Não	
Qual(is): _____	

Apêndice H. Requisição de exames laboratoriais



REQUISIÇÃO DE EXAME LABORATORIAL		
Nome do Paciente:	Sexo: () Masc () Fem	Idade:

Solicitante: UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Projeto de pesquisa: Avaliação do Impacto do
Acompanhamento Farmacoterapêutico nos resultados

de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

Pesquisador Responsável

Exame Solicitado:
DOSAGEM DE HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1)

GLICEMIA DE JEJUM

Laboratório: Clinilabor- Laboratório de Análises Clínicas Ltda.

CNPJ: 85.070.340-0001/41

Postos de Coleta:		
<p>Unidade Seminário Rua Rodrigues Alves, 246 - Seminário Fone: 343-0798</p>	<p>Unidade Paciornik Rua Lourenço Pinto, 61 – Centro Fone: 232-3313</p>	<p>Unidade Pinhais Rod. João Leopoldo Jacomel, 12066 - Pinhais Fone: 266-0875</p>

Apêndice I. Prontuário Farmacoterapêutico



1 HISTÓRIA FARMACOTERAPÊUTICA

1. DADOS PESSOAIS

Nome:			
Endereço:			
Tel (s)			
D.N. / /	Altura (m):	Peso (Kg):	IMC(kg/m2):

2. PROBLEMAS DE SAÚDE (O PACIENTE RELATA OS PROBLEMAS DE SAÚDE QUE MAIS O PREOCUPAM)

Problemas de saúde Controlado: (S) ou (N) Data início

1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		

3. MEDICAMENTOS QUE UTILIZA (CONTÍNUOS E ESPORÁDICOS)

Nome Medicamento:	1.	2.	3.	4.
1. Está usando?				
2. Quem receitou?				
3. Para que usa?				
4. Está melhor?				
5. Desde quando?				
6. Quanto usa?				
7. Como usa?				
8. Até quando?				
9. Alguma dificuldade?				
10. Algo estranho?				
Cumpre:	() Sim () Não			
Segue precauções:	() Sim () Não			

Nome Medicamento:	5.	6.	7.	8.
1. Está usando?				
2. Quem receitou?				
3. Para que usa?				
4. Está melhor?				
5. Desde quando?				
6. Quanto usa?				
7. Como usa?				
8. Até quando?				
9. Alguma dificuldade?				
10. Algo estranho?				
Cumpre:	() Sim () Não			
Segue precauções:	() Sim () Não			

Nome Medicamento:	9.	10.	11.	12.
1. Está usando?				
2. Quem receitou?				
3. Para que usa?				
4. Está melhor?				
5. Desde quando?				
6. Quanto usa?				
7. Como usa?				
8. Até quando?				
9. Alguma dificuldade?				
10. Algo estranho?				
Cumpre:	() Sim () Não			
Segue precauções:	() Sim () Não			

5. MEDICAÇÃO ANTERIOR (ANOTAR MEDICAMENTOS UTILIZADOS ANTERIORMENTE QUE SEJAM RELEVANTES PARA A CONDIÇÃO

Nome Medicamento:	1.	2.	3.	4.
1. Ainda Usa?				
3. Para que usa?				
4. Está melhor?				
10. Algo estranho?				

Alergias:

RAMs:

Médicos que atendem o paciente (nome, especialidade, telefone):

Observações:

Apêndice J. Exemplo de informe terapêutico

Prezada Doutora,

O Sr. [REDACTED] vem recebendo atendimento em nosso serviço de atenção farmacêutica, sendo orientado e avaliado quanto aos resultados de pressão arterial, glicemia e uso de medicamentos.

Informamos abaixo os valores encontrados:

Data	Hora	PA (mmHg)	Glicemia (mg/dL)
03/11	10h30	131/78	405 (3h)
<i>2hpp = 2 horas pós-prandial.</i>			

O paciente apresenta ainda exames laboratoriais da hemoglobina glicada=9,3% e glicemia em jejum =169 mg/dL.

O paciente foi orientado sobre o modo de utilização da insulina Novolin N a fim de otimizar sua ação, pois vinha cometendo alguns pequenos erros no armazenamento do medicamento e no procedimento de aplicação. Os medicamentos em uso no momento são:

- Novolin N, 12U pela manhã e 22U à noite
- Metformina 850mg 1 cpr no almoço e jantar
- Fluoxetina 20mg 1cpr de manhã e à noite
- Melleril 100mg à noite
- Lexotan 6mg à noite

Tendo em vista que o uso da insulina se iniciou em agosto e os resultados de novembro (3 meses depois) de HbA1 e glicemia continuam acima do desejável, encaminhamos este informe para que possa considerar a possibilidade de elevação da dose de insulina.

Manteremos o trabalho de acompanhamento da adesão ao tratamento e educação do paciente e, caso haja mudanças na terapia, nos colocamos à disposição para continuar a mantendo informada da evolução do uso de medicamentos pelo paciente.

Para outras informações, estamos no telefone: [REDACTED]

Cordialmente,

**Apêndice L. Antidiabéticos utilizados pelos pacientes participantes do estudo
(n=96)**

Tratamento	Grupo Intervenção n=50	Grupo Controle n=46	Total n=96
Sulfoniluréias n(%)	38 (76,0)	30 (65,2)	68 (70,8)
Glibenclamida	29 (58,0)	27 (58,7)	56 (58,3)
Gliclazida	5 (10,0)	3 (6,5)	8 (8,3)
Glimepirida	2 (4,0)	2 (4,3)	4 (4,1)
Clorpropramida	2 (4,0)	0 (0,0)	2 (2,0)
Glipizida	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
Biguanidas n(%)	29 (58,0)	26 (56,5)	55 (57,2)
Metformina	29 (58,0)	26 (56,5)	55 (57,2)
Insulinas n(%)	7 (14,0)	7 (15,2)	14 (14,5)
Insulina NPH	3 (6,0)	5 (10,9)	8 (8,3)
Insulina NPH + Insulina R	4 (8,0)	2 (4,3)	6 (6,2)
Inibidores da alfa-glucosidase n(%)	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
Acarbose	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
Glitazonas n(%)	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
Rosiglitazona	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
Glinidas n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Como existem pacientes que fazem uso de mais de um medicamento simultaneamente, a soma das células não é igual ao número de pacientes do grupo e da porcentagem não é igual a 100%.

Apêndice M. Antihipertensivos utilizados pelos pacientes participantes do estudo (n=59)

Tratamento	Grupo Intervenção n=29	Grupo Controle n=30	Total n=59
Diuréticos n(%)	9 (31,0)	15 (50,0)	24 (40,6)
Hidroclorotiazida	3 (10,3)	9 (30,0)	12 (20,3)
Furosemida	4 (13,8)	6 (20,0)	10 (16,9)
Indapamida	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (1,7)
Clortalidona	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (1,7)
Inibidores da ECA n(%)	18 (62,0)	23 (76,6)	41 (69,4)
Captopril	12 (41,4)	22 (73,3)	34 (57,6)
Enalapril	6 (20,7)	1 (3,3)	7 (11,9)
Beta-bloqueadores n(%)	6 (20,6)	7 (23,3)	13 (22,0)
Propranolol	3 (10,3)	6 (20,0)	9 (10,3)
Carvedilol	1 (3,4)	1 (3,3)	2 (3,4)
Atenolol	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (1,7)
Metoprolol	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (1,7)
Bloqueadores de Canais de Cálcio n(%)	8 (27,5)	6 (20,0)	14 (23,7)
Nifedipino (retard)	4 (13,8)	6 (20,0)	10 (16,9)
Diltiazem	2 (7,7)	0 (0,0)	2 (3,4)
Lercanidipino	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (1,7)
Anlodipino	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (1,7)
Antagonistas AT ₁ n(%)	4 (13,8)	1 (3,3)	5 (8,4)
Losartana	4 (13,8)	0 (0,0)	4 (6,8)
Candesartana	0 (0,0)	1 (3,3)	1 (1,7)
Antagonista alfa-adrenérgico n(%)	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (1,7)
Clonidina	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (1,7)

Como existem pacientes que fazem uso de mais de um medicamento simultaneamente, a soma das células nas colunas não é igual ao número de pacientes no grupo e da porcentagem não é igual a 100%. ECA, Enzima conversora de angiotensina; AT₁, receptor da angiotensina II.

ANEXOS

Anexo A. Aprovação do comitê de ética em pesquisa da UFPR

Anexo B. Índice de Co-morbidade de Charlson

Anexo C. Índice de complexidade da farmacoterapia (ICFT)

Anexo D. Formulário de Estado Situacional

Anexo E. Formulário de registro de Intervenção Farmacêutica

Anexo A. Aprovação do comitê de ética em pesquisa da UFPR



Curitiba, 29 de agosto de 2003.

Ilmo (a) Sr. (a)
Dr. Cassyano Januário Correr
Nesta

Prezado(a) Senhor(a):

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "AVALIAÇÃO DO IMPACTO DO ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA SOBRE INDICADORES CLÍNICOS, HUMANÍSTICOS E ECONÔMICOS EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 26 de agosto de 2003, o referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96 e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.

Protocolo CEP-HC Nº 092ext046/2003-08

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 29 de fevereiro de 2004.

Atenciosamente,



Prof. Dr. Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em
Serres Humanos do Hospital de Clínicas – UFPR

Anexo B. Índice de Co-morbidade de Charlson

Instruções. O índice avalia o prognóstico do paciente com base na idade e condições de co-morbidade, dando um score de co-morbidade e a perspectiva de sobrevida nos próximos dez anos. Para calcular o índice, circule as opções referentes ao seu paciente, some os valores correspondentes e aplique na tabela de resultados.

1. Qual a idade do paciente em anos?

<49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	100-109
0	1	2	3	4	5	6

2. O paciente apresenta:

	SIM	NÃO
AIDS? Considerar também pacientes com exame HIV positivo, sob tratamento ou não.	(6)	(0)
Doença cerebrovascular? Considerar também pacientes com história de acidente vascular cerebral, com ou sem seqüelas, e ataque isquêmico transitório.	(1)	(0)
Doença crônica pulmonar? Considerar também pacientes com asma, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, enfisema pulmonar, etc.	(1)	(0)
Insuficiência cardíaca congestiva? Considerar também pacientes com sintomas de dispnéia ou edema que responderam ao uso de digitálicos, diuréticos ou outros agentes. Não incluir pacientes medicados, mas sem melhora sintomática ou de sinais físicos.	(1)	(0)
Doença do tecido conectivo? Considerar também pacientes com lupus eritematoso sistêmico, polimiosite, polimialgia reumática, artrite reumatóide ou doença mista do tecido conectivo.	(1)	(0)
Demência? Considerar também pacientes com déficit cognitivo crônico.	(1)	(0)
Paralisia? Considerar também pacientes com hemiplegia ou paraplegia, como consequência de AVC ou outra condição.	(2)	(0)
Leucemia? Considerar também pacientes com leucemia mielocítica aguda ou crônica, leucemia linfocítica crônica e Policitemia Vera.	(2)	(0)
Linfoma maligno? Considerar também pacientes com doença de Hodgkins, linfossarcoma, macroglobulinemia de Waldenstroms, mieloma e outros linfomas.	(2)	(0)
Infarto do miocárdio? Considerar também pacientes com um ou mais infartos do miocárdios definitivos ou prováveis. Pacientes hospitalizados com mudanças enzimáticas ou eletrocardiográficas.	(1)	(0)
Doença vascular periférica? Considerar também pacientes com varizes, claudicação intermitente ou com by-pass devido insuficiência arterial. Aqueles com gangrena ou aneurisma abdominal ou torácico.	(1)	(0)
Úlcera gástrica ou duodenal? Considerar também pacientes que requereram tratamento para úlcera ou que tiveram sangramentos devido a úlceras.	(1)	(0)

3. Circule a resposta apropriada para cada condição (só uma resposta por pergunta).

Diabetes <i>Mellitus</i>	Não	S/ complicações crônicas	C/ complicações crônicas
	0	1	2
Complicações crônicas do diabetes incluem neuropatia, nefropatia ou retinopatia.			
Doença Hepática	Não	Leve	Moderada ou Grave
	0	1	3
Hepatopatia leve inclui cirrose sem hipertensão portal ou hepatite crônica. Hepatopatia moderada consiste em cirrose com hipertensão portal, mas sem sangramento. Hepatopatia grave consiste em cirrose, com hipertensão portal e sangramento visceral.			
Doença Renal	Não	Leve	Moderada ou Grave
	0	0	2
Nefropatia leve inclui creatinina sérica entre 2-3 mg/dL. Nefropatia moderada, creatinina > 3mg/dL. Nefropatia grave inclui pacientes em hemodiálise ou transplantados.			
Tumor maligno sólido	Não	Sem metástase	Com metástase
	0	2	6

Com metástase consiste em tumores com metástase incluindo mama, intestino, colo e outros tumores. Sem metástase quando não há documentação de metástase, mas iniciou o tratamento nos últimos cinco anos.

SOMA DOS PONTOS

(Score de risco combinando idade e co-morbidades)

Considere a soma dos pontos conforme tabela abaixo,
circulando o resultado referente a esse paciente.

Score	Chance de sobrevivência em 10 anos (%)	Chance de sobrevivência daqui a 10 anos (%)
0	99	99
1	97	96
2	87	90
3	79	77
4	47	53
5	34	21

Obs. Pontuações acima de 5 podem subestimar a chance de sobrevivência, por isso as projeções são feitas só até este score.

Anexo C. Índice de complexidade da farmacoterapia (ICFT)

Paciente: _____

Data: ____/____/____ Número total de medicamentos em uso: _____

$$\text{ICFT} = \text{Total (A)} + \text{Total (B)} + \text{Total (C)} =$$

Instruções:

- O ICFT é aplicável somente a medicações prescritas. Todas as informações devem ser adicionadas exclusivamente com base nas informações disponíveis na prescrição, monografia/bula ou rótulo do produto (no momento da dispensação). Não devem ser feitas suposições com base no julgamento clínico de quem está avaliando o tratamento.
- Há três seções na escala. Complete cada seção antes de proceder à próxima. No final, some as pontuações obtidas em cada seção para ter a pontuação total.
- Se a mesma medicação (mesma marca e mesma forma de dosagem) estiver presente mais que uma vez em diferentes concentrações/potências em um regime (ex. Marevan 5mg, 3mg e 1mg) deverá ser considerada como uma mesma medicação.
- Nos casos em que a dosagem for opcional, escolha a orientação de dosagem com a menor dose/frequência (ex. Aerolin spray 1-2 jatos, 2-3 vezes ao dia deverá ser anotado em "Sprays de dose medida (bombinha)", "2 x dia" e "doses variáveis", e não em "múltiplas unidades de uma vez").
- Para alguns casos a frequência de tomada deverá ser calculada (ex. Ranitidina 1 de manhã e 1 à noite é igual a 2 x dia).
- É possível que em alguns casos de instruções "Uso conforme indicado", o regime não receba pontuação no item "frequência de dosagem" (ex. Prednisolona 5 mg uso como indicado).
- Se for recomendado mais de uma possibilidade de frequência de dosagem, elas devem ser contadas como mais de uma frequência (ex. Aerolin spray, 2 jatos à noite e quando necessário, deverá ser registrado como "Sprays de dose medida (bombinha)", "Múltiplas unidades de uma vez", "2 x dia" e "S/N").
- Situações em que dois ou mais medicamentos são mutuamente exclusivos, eles precisarão ser contados duas ou mais vezes conforme necessário com relação à frequência de dosagem recomendada (Ex. Berotec spray ou Berotec gts para nebulização duas vezes ao dia, serão contados como "Sprays de dose medida (bombinha)" e "nebulizador" do ponto de vista da forma de dosificação, mas precisarão ser contados duas vezes como "2 x dia S/N").
- Nos casos em que não se encontre a opção exata a marcar, escolha a opção lógica (ex. seis vezes ao dia deve ser considerada como 4/4 h).

A) Circule o peso correspondente a cada forma de dosificação (SOMENTE UMA VEZ) presente no regime medicamentoso:

Forma de dosificação		Peso
ORAL	Cápsulas / Comprimidos	1
	Gargarejos/líquidos de limpeza bucal	2
	Gomas/pastilhas	2
	Líquidos para uso oral	2
	Pós para uso oral/grânulos	2
	Comprimido/spray sublingual	2
TÓPICO	Cremes/géis/pomadas	2
	Emplastros	3
	Tinturas/soluções de uso tópico	2
	Pastas	3
	Adesivos/Patches	2
	Sprays de uso tópico	1
OUVIDO, OLHOS & NARIZ	Gotas/cremes/pomadas otológicas	3
	Colírios/gotas oftálmicas	3
	Géis/pomadas oftálmicas	3
	Gotas/cremes/pomadas nasais	3
	Spray nasal	2
INALAÇÃO	Accuhalers (pó seco para inalação/ diskus)	3
	Aerolizers (cápsulas para inalação)	3
	Sprays de dose medida (bombinha)	4
	Nebulizador (ar comprimido/ultra-sônico)	5
	Oxigênio/concentrador	3
	Turbuhalers (pó seco para inalação)	3
	Outros inaladores de pó-seco	3
OUTROS	Fluido para diálise	5
	Enemas	2
	Injeções: Seringa Preenchida	3
	Ampolas/frasco-ampola	4
	Supositórios/comprimidos vaginais	3
	Analgesia controlada pelo paciente	2
	Supositórios	2
	Cremes vaginais	2

Soma total da seção A:

- B) Para cada medicamento no regime, marque um X correspondente à sua frequência de dosagem. Então, some o número de x marcados para cada categoria (anote o total) e multiplique pelo peso relativo a essa categoria. Nos casos em que você não tenha uma opinião exata, escolha sua melhor opinião.

Frequência de dosagem	Medicações												Total	Peso	Total x Peso
1 x dia														1	
1 x dia S/N														0.5	
2 x dia														2	
2 x dia S/N														1	
3 x dia														3	
3 x dia S/N														1.5	
4 x dia														4	
4 x dia S/N														2	
12/12h														2.5	
12/12 h S/N														1.5	
8/8h														3.5	
8/8h S/N														2	
6/6h														4.5	
6/6h S/N														2.5	
4/4h														6.5	
4/4 h S/N														3.5	
2/2h														12.5	
2/2h S/N														6.5	
S/N														0.5	
Em dias alternados (ou menor frequência)														2	
Oxigênio S/N														1	
Oxigênio < 15h														2	
Oxigênio > 15h														3	

Soma Total da Seção B:

- C) Marque um X correspondente às instruções adicionais, caso esteja presentes no regime. Então, some o número e x marcados e multiplique pelo peso da categoria.

Instruções adicionais	Medicações												Total	Peso	Total x Peso
Partir ou triturar o comprimido														1	
Dissolver o comprimido/pó														1	
Múltiplas unidades de uma vez (ex. 2 compr., 2 puffs)														1	
Doses variáveis (ex. 1-2 cáps, 2-3 puffs)														1	
Tome/use em horários específicos (ex. manhã, noite, às 8h00 AM)														1	
Relação com comida (antes, durante ou depois da alimentação)														1	
Tomar com um fluido específico														1	
Usar conforme indicado														2	
Reduzir ou aumentar a dose progressivamente														2	
Doses alternadas (ex. 1 de manhã e 2 à noite, um/dois em dias alternados)														2	

Soma total da Seção C:

Anexo D. Formulário de Estado Situacional “Método Dáder”

PACIENTE	DATA:
----------	-------

SEXO:	IDADE:	IMC:	ALERGIAS:
-------	--------	------	-----------

ESTADO ATUAL								AVALIAÇÃO				I.F.
PROBLEMAS DE SAÚDE				MEDICAMENTOS				N	E	S	Suspeita de PRM	Data
Problemas de saúde	Desde	Controlado?	Preocupa	Medicamento	Posologia	Início	Cu/Co					

OBSERVAÇÕES:	Data	Hora	PA			OBS

Anexo E. Formulário de Intervenção Farmacêutica

Paciente n° **5541** _____ / _____ Data início _____

PRM tipo:

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

PRM: Risco de PRM:

Medicamento(s):

Problema de saúde:

Descrição do PRM: (começar com Necessidade ou não, Inefetividade ou Insegurança)

Causa:

1. Interação
2. Incumprimento
3. Duplicidade
4. Outra: _____

O que se pretende fazer para resolver o PRM:

Via de comunicação:

1. Verbal farmacêutico-paciente
2. Escrita farmacêutico-paciente
3. Verbal farmacêutico-paciente-médico
4. Escrita farmacêutico-paciente-médico

Resultado:

	P. Saúde resolvido	P.saúde não resolvido
Intervenção aceita		
Intervenção não aceita		

O que aconteceu?

N° Medicamentos que estava tomando (na data da intervenção): _____

N° de visitas durante a intervenção: _____

Data fim da intervenção: _____