



Rui Santos Cruz

Adesão à Terapêutica, Tolerabilidade aos Antidiabéticos Orais e Qualidade de Vida na Diabetes Mellitus Tipo 2

Tese de Doutoramento do Programa de Doutoramento em Ciências da Saúde, ramo de Tecnologias da Saúde, orientada pelo Professor Doutor Carlos Alberto Fontes Ribeiro e pelo Professor Doutor Luiz Miguel de Mendonça Soares Santiago apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Capa:

A imagem da capa, inspirada no modelo conceptual deste trabalho, foi concebida pela jovem mas brilhante designer Mariana Alfafar, especificamente para este trabalho.

A Faculdade de Medicina não aceita qualquer responsabilidade em relação à doutrina e à forma desta dissertação (Regimento da Faculdade de Medicina de Coimbra, 1931, Artigo 108, parágrafo único).

Rui Santos Cruz

Adesão à Terapêutica, Tolerabilidade aos Antidiabéticos Orais e Qualidade de Vida na Diabetes Mellitus Tipo 2

Tese de Doutoramento do Programa de Doutoramento em Ciências da Saúde,
ramo de Tecnologias da Saúde, orientada pelo Professor Doutor Carlos Alberto
Fontes Ribeiro e pelo Professor Doutor Luiz Miguel de Mendonça Soares
Santiago apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

“A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez.”

George Bernard Show (1997)

“Drugs don’t work in patients who don’t take them.”

C. Everett Koop, M.D.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais... afinal foi onde tudo isto começou.

Às minhas filhas e à minha mulher, pois viveram e sentiram tanto este trabalho quanto eu. Em especial pelo isolamento a que as votei durante largos momentos deste percurso. Mesmo assim, sempre me rodearam de tolerância e compreensão.

À minha irmã e restante família, que sempre me fizeram sentir mais do que realmente sou.

AGRADECIMENTOS

No final deste longo percurso é de elementar justiça reconhecer e manifestar a minha profunda gratidão a quem nos acompanhou neste caminho e contribuiu decisivamente para o seu epílogo. Esta dissertação é o resultado de muitos contributos, apoios e incentivos, uns de forma contínua, outros de forma mais pontual, mas todos importantes e sem os quais não se teria tornado uma realidade.

À Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, na pessoa do seu Presidente, Professor Doutor Jorge Manuel dos Santos Conde, agradeço pelo apoio e por proporcionar as condições possíveis para a realização desta formação.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, por me ter recebido e pela oportunidade de concretizar este trabalho de doutoramento. Agradeço em particular à Senhora Professora Doutora Catarina Resende de Oliveira, Diretora deste Programa de Doutoramento em Ciências da Saúde, pela forma dedicada, frontal, verdadeira, sensível e paciente que sempre demonstrou, foram para mim uma referência de honestidade intelectual e ética científica profundamente marcantes.

Agradeço em especial ao meu orientador, Professor Doutor Carlos Alberto Fontes Ribeiro, que desde o primeiro momento se disponibilizou sem hesitar para me guiar e apontar o caminho. A maneira como me acompanhou durante este percurso fez-me sentir seguro e protegido. Pela competência científica, pelo saber transmitido em cada reunião de orientação, pelas opiniões e críticas que contribuíram para clarificar dúvidas e resolver problemas que foram surgindo ao longo do trabalho, pelo total apoio às minhas ideias, mas sobretudo pela confiança que em mim depositou. Agradeço-lhe a proximidade, os seus ensinamentos, a amizade e o respeito que tanto estimo e prezo.

Estou também especialmente agradecido ao Professor Doutor Luiz Miguel de Mendonça Soares Santiago, meu co-orientador, pelo saber, pela frontalidade, pela paciência, pelo entusiasmo e disponibilidade permanentemente demonstrados. A sua dedicação e incansável

apoio na orientação foram um desafio constante por vezes difícil de acompanhar. Agradeço-lhe a forma como acreditou em mim e como sempre me motivou, em especial nos momentos mais difíceis. A sua competência científica, a dedicação, o carinho, o zelo médico e a grande humanidade para com os seus doentes, que tantas vezes testemunhei, foram para mim um estímulo e motivo de grande admiração, tendo daqui resultado, também, uma genuína amizade.

À Professora Doutora Ana Paula Amaral, pela disponibilidade, ajuda e atenção no acompanhamento desta investigação, fazendo jus a uma amizade de longa data.

Ao Professor Doutor Pedro Lopes Ferreira, pelo inestimável apoio na preparação, aplicação e análise estatística dos questionários específicos para os diabéticos, pela competência científica, pela disponibilidade e pela amizade.

Ao Professor José Manuel, pelo valioso apoio no tratamento estatístico, cujo rigor científico e seriedade intelectual contribuíram em muito para a execução desta tese.

Às Professoras, Doutora Margarida Tenente Pocinho, Doutora Maria Clara Rocha e Doutora Isabel Maria Andrade, pelo apoio e colaboração prestada em diferentes fases do trabalho e pela paciência demonstrada para esclarecer dúvidas que sempre surgem ao longo desta caminhada.

Ao Dr. João Gonçalves, pela amabilidade, bondade e disponibilidade para interromper o seu merecido descanso de aposentado e voltar ao ativo, para generosamente ler o meu manuscrito e presentear-me com o trabalho de revisão da redação.

À Professora Doutora Catarina Elisabete Leitão e ao Professor Doutor Paulo Queirós, pela colaboração, apoio e partilha científica desprendida de interesses, demonstrativa de uma amizade digna de registo.

Aos meus colegas de departamento, Professoras Paula Fonseca, Zélia Barbosa e Sofia Viana, aos Professores Jorge Balteiro e João Joaquim, pela amizade, pelo companheirismo, força e incentivo em todos os momentos, foram um apoio determinante para concluir esta empreitada.

Aos companheiros e amigos que comigo iniciaram este longo percurso, Filipa Cardoso, Andreia Figueiredo, Fernando Mendes, Joaquim Pereira e Graciano Paulo, pelo apoio e força particularmente nos momentos mais difíceis. Juntos ultrapassámos dificuldades e inseguranças, partilhámos tristezas e alegrias. No final, fica a certeza de que cada um de nós contribuiu para o crescimento do outro.

À Patrícia Martins, Vânia Neves, Ana Rita e Sandra Rodrigues, pela prestimosa colaboração na difícil tarefa do trabalho de campo.

Aos Coordenadores das Unidade de Saúde Familiar e Centros de Saúde onde se realizou o estudo, aos médicos, enfermeiros e restante pessoal, por me permitirem e facilitarem o acesso aos doentes, pelo profissionalismo e apoio demonstrado. Muito obrigado.

A todos os doentes que participaram de forma desinteressada e verdadeira neste estudo, sem os quais não teria sido possível a sua realização, agradeço sentidamente.

A terminar não posso deixar de expressar os meus agradecimentos póstumos ao Professor Doutor João Neves Gil, inesquecível colega, pela forte influência exercida na minha orientação metodológica do trabalho, pelo estímulo e motivação que jamais esquecerei.

Por último, agradeço a todos os meus familiares e amigos que sempre me apoiaram e acreditaram nas minhas capacidades. Saibam que sem vocês eu não teria chegado até aqui...

A todos, com sinceridade, o meu MUITO OBRIGADO!

RESUMO

Introdução: A diabetes mellitus é uma epidémica causa de morbilidade crónica e de perda de qualidade de vida, na maioria dos países desenvolvidos. Em 2015, a prevalência média mundial estimada era de cerca de 415 milhões de pessoas, podendo este número atingir os 642 milhões em 2040. Em Portugal, a sua prevalência estimada na população entre os 20 e os 79 anos é de mais de 1 milhão de pessoas. Dos vários tipos de diabetes, a de tipo 2 (DM2) é a mais frequente (90% dos casos).

As diferentes estratégias terapêuticas para reduzir as complicações micro e macro vasculares da diabetes passam pela intervenção ao nível da dieta, da atividade física e da medicação. Apesar do avanço verificado nas opções terapêuticas hoje disponíveis, a adesão à terapêutica na DM2 continua a ser um problema difícil de solucionar, sendo sugerido que 50% dos doentes não aderem aos regimes medicamentosos e 80% não segue o programa de tratamento aconselhado de forma a obterem-se benefícios terapêuticos e melhores consequências em saúde. Apenas um terço das pessoas que sofrem de DM2 têm uma adesão adequada à terapêutica.

Vários estudos têm mostrado que a adesão à terapêutica, a persistência, a satisfação do tratamento, as preferências do doente e bem-estar psicológico estão interligados, e direta ou indiretamente, afetam a qualidade de vida da pessoa que sofre de DM2.

Está evidenciado que a adesão à terapêutica é complexa, envolvendo interações de fatores biológicos, psicológicos, comportamentais, sociais e de regime terapêutico, como por exemplo, o tipo de medicamento e os seus efeitos, o número de medicamentos administrados e a sua posologia.

Na terapêutica da DM2 uma fonte de não-adesão ao tratamento com antidiabéticos orais está relacionada com o tipo de medicamento, o número de comprimidos por dose, a polifarmacoterapia e os eventos adversos, entre outros.

Os eventos adversos mais conhecidos e associados aos antidiabéticos orais têm sido sobretudo relatados no contexto de ensaios clínicos. Desconhece-se se este conhecimento se reflete no impacto destas questões no mundo real e na qualidade de vida dos doentes diabéticos no seu quotidiano.

Face à necessidade de otimizar a gestão e controlo da DM2 ao nível dos cuidados de saúde primários, é importante compreender a problemática da adesão à terapêutica associada à tolerabilidade relacionada com os antidiabéticos orais e a qualidade de vida relacionada com a saúde em indivíduos com DM2.

Objetivos: Analisar a prevalência dos eventos adversos das diferentes classes de antidiabéticos orais e compreender a sua relação com a adesão terapêutica, com o controlo metabólico e a qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS).

Material e Métodos: Estudo de desenho não-experimental, do tipo observacional, descritivo e correlacional de coorte transversal, em 357 doentes com diabetes tipo 2, não-insulinotratados, de seis unidades de saúde em Cuidados de Saúde Primários [Unidade de Saúde Familiar (USF) e Centro de Saúde (CS)] do Agrupamento de Centros de Saúde Baixo Mondego – Coimbra. O protocolo de recolha de dados, aprovado por Comissão de Ética, incluiu um Questionário de Eventos Adversos (QEA) e o Perfil de Saúde do Diabético (DHP-18), preliminarmente validados e, ainda, a Medida de Adesão aos Tratamentos (MAT) e o EQ-5D-3L.

Resultados: Como resultados verificou-se que a prevalência de eventos adversos é muito semelhante em todas as principais classes terapêuticas de antidiabéticos orais, situando-se entre 93,7% na classe das sulfonilureias e 97,7% na associação das classes biguanidas+inibidores DPP-4. Apesar de em geral se ter verificado um elevado nível de adesão à terapêutica, constatou-se que os doentes que manifestaram maior número de eventos adversos evidenciaram pior adesão à terapêutica ($p<0,05$). Em particular, os doentes medicados com a associação “Metformina+Sitagliptina” foram os que evidenciaram piores níveis de adesão à terapêutica ($p<0,05$).

Verificou-se global bom controlo metabólico destes doentes, embora aqueles a realizar uma terapia tripla de antidiabéticos orais apresentassem pior controlo metabólico ($p<0,05$).

Verifica-se pior QVRS na pessoa que sofre de DM2 e que manifestou maior número de eventos adversos, em todas as dimensões da qualidade de vida analisadas ($p<0,05$). Os doentes medicados com a associação “Metformina+Sitagliptina” e com terapia tripla de antidiabéticos orais evidenciaram pior perfil de saúde medido pelo DHP-18, ($p<0,05$).

Há melhores níveis de QVRS (DHP-18 e EQ-5D-3L) nos doentes com melhor adesão à terapêutica ($p<0,05$) e nos doentes tratados com medicamentos da classe das Sulfonilureias ($p<0,05$).

Conclusões: O número de eventos adversos a medicamentos antidiabéticos orais, apesar de semelhante prevalência entre as diferentes classes, influencia negativamente a adesão à terapêutica e a QVRS. A adesão à terapêutica, independentemente do tipo de medicamento ou número de medicamentos administrados por dia, é boa, sendo os doentes em monoterapia quem evidencia melhor adesão, melhor controlo metabólico e melhor QVRS.

Palavras-chave: *Diabetes mellitus tipo 2; antidiabéticos orais; eventos adversos aos medicamentos; qualidade de vida, medição em saúde.*

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus is an epidemic cause of chronic morbidity and loss of quality of life in most developed countries. In 2015, the estimated average global prevalence was about 415 million people and this number is expected to reach 642 million by 2040. In Portugal, its estimated prevalence in the population between 20 and 79 years of age is over 1 million people. Of the different types of diabetes, the type 2 (T2DM) is the most common form (90% of cases).

The different therapeutic strategies to reduce the microvascular and macrovascular complications in diabetes include interventions addressing diet, physical activity and medication. Despite the benefits of the therapies currently available, adherence to therapy in T2DM continues to be a challenging problem; additionally, available data indicates that adherence to drug regimens is not achieved by 50% of patients and 80% do not follow the recommended treatment program to support therapeutic benefits and improved health outcomes. Only a third of people suffering from T2DM show adequate adherence.

Several studies have shown that adherence to therapy, persistence, treatment satisfaction, preferences of the patient and psychological well-being are linked, and directly or indirectly affect a person's quality of life suffering from T2DM.

Reasons for nonadherence are complex, involving multifactorial interactions of biological, psychological, behavioral, and social origin, besides the therapeutic regimen, such as the type of drug and its effects, the number of administered drugs and their dosage.

In the T2DM therapy a reason for non-adherence to treatment with oral antidiabetics is related to the type of medicine, the number of tablets per dose, polypharmacy and adverse events, among others.

The most common adverse events associated with oral antidiabetic agents have been reported primarily in the context of clinical trials. It is unknown whether this knowledge has an impact in the real world and in the quality of life of diabetic patients in their daily lives.

Given the need to optimize the T2DM management and control at the primary healthcare system, it is important to take into account adherence issues associated with tolerability of oral antidiabetics and health-related quality of life in individuals with T2DM.

Aims: To analyse the prevalence of adverse events resulting from different classes of oral antidiabetic agents and study its association with adherence, metabolic control and health related quality of life (HRQoL).

Methods: This is a non-experimental, observational, descriptive and correlational cross-sectional study, in 357 T2DM patients, taking non-insulin treatments, recruited in six health units of Primary Health Care [Family Health Unit (USF) and Health Center (CS)] in Baixo Mondego Health Centers Grouping – Coimbra. The data collection protocol was approved by the Ethics Committee and included an Adverse Event Questionnaire (AEQ) and the Diabetic Health Profile (DHP-18), preliminarily validated, and also the Treatment Adherence Measure (MAT) and the EQ-5D-3L questionnaire.

Results: Results showed that the prevalence of adverse events is very similar in all major therapeutic classes of oral antidiabetic agents, reaching as high as 93,7% for sulfonylureas and 97,7% for the combination of biguanide+inhibitors DPP-4 class. Although, in general, a high level of adherence was found, patients with a higher number of adverse events showed poorer adherence to therapy ($p < 0,05$). In particular, patients treated with the association of "Metformin+Sitagliptin" were those showing the poorer level of adherence to therapy ($p < 0,05$).

Overall, an adequate metabolic control was found in these patients, although those in triple therapy of oral antidiabetic had worse metabolic control ($p < 0,05$). The lower result in HRQoL in persons suffering from T2DM corresponded to those with higher number of adverse events, in all dimensions of quality of life ($p < 0,05$). Patients treated with the combination "Metformin+Sitagliptin" and the triple therapy of oral antidiabetic agents evidenced worse

health profile measured by the DHP-18 ($p < 0,05$). Higher levels of HRQoL (DHP-18 and EQ-5D-3L) were found in patients with better adherence to therapy ($p < 0,05$) and in patients treated with medications of the sulfonylureas ($p < 0,05$) class.

Conclusions: The number of adverse events to oral antidiabetic agents, although similar prevalence between different classes, negatively influences adherence and HRQoL. Adherence to therapy, regardless of the type of drug or number of drugs administered per day, is adequate, being the patients on monotherapy those who show higher adherence, improved metabolic control and better HRQoL.

Keywords: *Type 2 diabetes mellitus; oral antidiabetic agents; adverse events to medications; health related quality of life; health measurement.*

ÍNDICE GERAL

DEDICATÓRIA.....	VII
AGRADECIMENTOS.....	IX
RESUMO.....	XIII
ABSTRACT.....	XVII
ÍNDICE GERAL.....	XXI
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XXV
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	XXV
ÍNDICE DE QUADROS.....	XXV
ÍNDICE DE TABELAS.....	XXVII
LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS.....	XXIX
CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO GERAL.....	1
1.1 INTRODUÇÃO.....	3
1.2 OBJETIVOS DO ESTUDO.....	11
1.3 HIPÓTESES DO ESTUDO.....	12
1.4 JUSTIFICAÇÃO DO ESTUDO.....	13
1.5 ESTRUTURAÇÃO DA DISSERTAÇÃO.....	15
CAPÍTULO 2 – ENQUADRAMENTO TEÓRICO.....	17
2.1 DIABETES MELLITUS.....	19
2.1.1 <i>Epidemiologia</i>	22
2.1.2 <i>Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus</i>	24
2.1.2.1 Diabetes mellitus tipo 1.....	26
2.1.2.2 Diabetes mellitus tipo 2.....	27
2.1.2.3 Diabetes gestacional.....	31
2.1.3 <i>Predisposição genética</i>	31
2.1.3.1 Diabetes mellitus Tipo 1.....	33
2.1.3.2 Diabetes mellitus Tipo 2.....	34
2.1.3.3 DM1, DM2, LADA: semelhanças genéticas.....	35
2.1.4 <i>Autoimunidade</i>	37
2.1.4.1 Imunidade humoral.....	37
2.1.4.2 Imunidade celular.....	39

2.1.4.3	Insulinorresistência	40
2.1.4.4	Disfunção da célula beta.....	42
2.1.5	<i>Inflamação e Diabetes</i>	44
2.1.6	<i>Consequências dos efeitos da Diabetes Mellitus</i>	46
2.2	ADESÃO À TERAPÊUTICA	51
2.2.1	<i>Evolução do conceito de Adesão à Terapêutica</i>	51
2.2.2	<i>Métodos de Adesão à Terapêutica: Vantagens e Desvantagens</i>	64
2.2.3	<i>Adesão à Terapêutica na Diabetes Mellitus Tipo 2</i>	66
2.3	EFICÁCIA E SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS.....	76
2.3.1	<i>Introdução</i>	76
2.3.2	<i>Segurança dos Antidiabéticos Orais</i>	82
2.3.2.1	Biguanidas	84
2.3.2.2	Sulfonilureias	87
2.3.2.3	Tiazolidinedionas	90
2.3.2.4	Inibidores da alfa-glicosidase	92
2.3.2.5	Incretinomiméticos e Inibidores da DPP-4	93
2.3.2.6	Inibidores dos transportadores SGLT2	98
2.3.3	<i>Evolução dos eventos adversos</i>	101
2.4	QUALIDADE DE VIDA	108
2.4.1	<i>Evolução do Conceito</i>	108
2.4.2	<i>Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde</i>	111
2.4.3	<i>Avaliação da Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde</i>	114
CAPÍTULO 3 - METODOLOGIA GERAL		123
3.1	INTRODUÇÃO.....	125
3.2	VALIDAÇÃO DO PERFIL DE SAÚDE DO DIABÉTICO – DHP-18	127
3.2.1	<i>O Perfil de Saúde do Diabético – DHP-18</i>	127
3.2.3	<i>Procedimentos para a Validação do DHP-18</i>	129
3.2.3.1	Caracterização da amostra	131
3.2.3.2	Aceitabilidade e Distribuição	134
3.2.3.3	Fiabilidade	135
3.2.3.4	Validade de constructo.....	136
3.2.3.5	Validade de conteúdo.....	137
3.2.3.6	Validade de critério	139
3.2.3.7	Conclusões.....	141
3.3	CONSTRUÇÃO E VALIDAÇÃO DO QUESTIONÁRIO DE EVENTOS ADVERSOS	143
3.3.1	<i>Construção do Questionário de Eventos Adversos - QEA</i>	143
3.3.2	<i>Estudo Piloto do Questionário de Eventos Adversos</i>	146

3.3.2.1	Caracterização da amostra	147
3.3.2.2	Aceitabilidade e Distribuição	148
3.3.2.3	Fiabilidade.....	150
3.3.2.4	Validade	152
3.3.2.5	Conclusões	158
3.4.	METODOLOGIA DO ESTUDO OBSERVACIONAL	161
3.4.1	<i>Desenho do Estudo</i>	161
3.4.2	<i>Local de Estudo</i>	162
3.4.3	<i>População do Estudo</i>	162
3.4.4	<i>Dimensão da Amostra</i>	162
3.4.5	<i>Seleção dos doentes participantes no estudo</i>	163
3.4.5.1	CrITÉRIOS de Inclusão:.....	163
3.4.5.2	CrITÉRIOS de Exclusão:	163
3.4.6	<i>Variáveis em Estudo</i>	163
3.4.7	<i>Métodos de Recolha de Dados</i>	164
3.4.7.1	Questionário de Eventos Adversos - QEA	164
3.4.7.2	Medida de Adesão aos Tratamentos - MAT	165
3.4.7.3	Perfil de Saúde do Diabético – DHP-18	166
3.4.7.4	EuroQol - EQ-5D-3L	167
3.4.7.5	Perfil Sociodemográfico, Clínico e Terapêutico	168
3.4.8	<i>Procedimento da recolha de dados</i>	168
3.4.9	<i>Questões Éticas</i>	170
3.4.10	<i>Análise estatística</i>	171
CAPÍTULO 4 - RESULTADOS DO ESTUDO	173	
4.1	APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS.....	175
4.1.1	<i>Caracterização sociodemográfica da amostra</i>	175
4.1.2	<i>Perfil clínico da amostra</i>	177
4.1.3	<i>Perfil terapêutico da amostra</i>	182
4.1.4	<i>Prevalência e caracterização dos eventos adversos</i>	186
4.1.5	<i>Adesão ao tratamento da diabetes tipo 2</i>	189
4.1.6	<i>Adesão ao tratamento por classes de antidiabéticos orais</i>	193
4.1.7	<i>Relação entre a adesão ao tratamento e os eventos adversos</i>	194
4.1.8	<i>Perfil de saúde dos diabéticos – DHP-18</i>	195
4.1.9	<i>Estado de saúde geral dos diabéticos – EQ-5D-3L</i>	197
4.1.10	<i>Relação entre a qualidade de vida e os eventos adversos</i>	197
4.1.11	<i>Relação entre a qualidade de vida e a adesão ao tratamento</i>	198
4.1.12	<i>Relação entre a qualidade de vida e as classes de antidiabéticos orais</i>	199

4.1.13	<i>Relação entre a qualidade de vida e o controlo metabólico da diabetes</i>	201
4.1.14	<i>Relação do tratamento em monoterapia, terapia dupla e tripla com os eventos adversos, adesão, qualidade de vida e controlo metabólico</i>	202
4.1.15	<i>Relação entre as variáveis do modelo conceptual do estudo</i>	204
CAPÍTULO 5 - DISCUSSÃO DOS RESULTADOS		207
5.1	PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DA AMOSTRA.....	209
5.2	PERFIL CLÍNICO E CONTROLO METABÓLICO DA AMOSTRA	212
5.3	PERFIL TERAPÊUTICO DA AMOSTRA.....	217
5.4	OS EVENTOS ADVERSOS PERCEBIDOS	222
5.5	MEDIDA DE ADESÃO AOS TRATAMENTOS - MAT.....	223
5.6	QUALIDADE DE VIDA DAS PESSOAS COM DIABETES	225
CAPÍTULO 6 - CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS.....		233
6.1	CONCLUSÕES	235
6.1.1	<i>Limites do estudo</i>	237
6.2	PERSPETIVAS FUTURAS	238
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS		241
PUBLICAÇÕES RELACIONADAS COM A TESE.....		283
ANEXOS		313

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: MODELO CONCEPTUAL DAS RELAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS DO ESTUDO	14
FIGURA 2: PROCESSO DE ADEÇÃO À MEDICAÇÃO E O PROCESSO DE GESTÃO DE ADEÇÃO	61
FIGURA 3: MECANISMO DA AÇÃO DA METFORMINA	84
FIGURA 4: MECANISMO MOLECULAR PROPOSTO PARA A METFORMINA NAS CÉLULAS CANCERÍGENAS.....	85
FIGURA 5: MECANISMO DE AÇÃO DAS SULFONILUREIAS	88
FIGURA 6: MECANISMO DE AÇÃO MOLECULAR DAS TZDS E ATIVAÇÃO DO PPAR γ	90
FIGURA 7: AÇÃO FARMACOLÓGICA DE ACARBOSE	93
FIGURA 8: TECIDOS-ALVO E EFEITOS PRODUZIDOS PELA AÇÃO DOS AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1	94
FIGURA 9: MECANISMO DE AÇÃO DOS INIBIDORES DA DPP-4	95
FIGURA 10: EFEITOS PLEIOTRÓPICOS DOS INIBIDORES DA DPP-4 SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR	97
FIGURA 11: PROCESSAMENTO DA GLICOSE A NÍVEL RENAL	99
FIGURA 12: QUESTIONÁRIO EVENTOS ADVERSOS (QEA)	145
FIGURA 13: QUESTIONÁRIO FINAL DE EVENTOS ADVERSOS.....	160
FIGURA 14: RELAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS DO MODELO CONCEPTUAL	204

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1: NÚMERO DE MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS POR DIA	183
GRÁFICO 2: NÚMERO DE EVENTOS ADVERSOS MENCIONADOS PELOS ELEMENTOS DA AMOSTRA	188
GRÁFICO 3: DISTRIBUIÇÃO DA ADEÇÃO À TERAPÊUTICA POR QUESTÃO.....	192

ÍNDICE DE QUADROS

QUADRO 1: DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS DA AMOSTRA	131
QUADRO 2: DADOS CLÍNICOS DA AMOSTRA	132
QUADRO 3: CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA QUANTO AOS DOMÍNIOS DE QUALIDADE DE VIDA.....	134
QUADRO 4: DISTRIBUIÇÃO DAS RESPOSTAS ÀS PERGUNTAS QUE CONSTITUEM O DHP-18.....	135
QUADRO 5: TESTES DE FIABILIDADE DO DHP-18.....	136
QUADRO 6: VALORES DAS DIMENSÕES DO DHP-18 PARA AS VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS.....	138
QUADRO 7: COMPARAÇÃO ENTRE AS DIMENSÕES DO DHP-18 E DO SF-12	138
QUADRO 8: DETERMINANTES SOCIODEMOGRÁFICOS QUE MAIS INFLUENCIAM AS DIMENSÕES DO DHP-18.....	139

QUADRO 9: VALORES DAS DIMENSÕES DO DHP-18 PARA VARIÁVEIS CLÍNICAS	140
QUADRO 10: DISTRIBUIÇÃO DOS DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS.....	147
QUADRO 11: PERFIL DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS PELOS DOENTES.....	148
QUADRO 12: DISTRIBUIÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS.....	149
QUADRO 13: CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA QUANTO AOS EVENTOS ADVERSOS	150
QUADRO 14: AVALIAÇÃO DA CONSISTÊNCIA INTERNA DO QUESTIONÁRIO PROVISÓRIO	152
QUADRO 15: VARIÂNCIA TOTAL EXPLICADA DOS ITENS DE EVENTOS ADVERSOS	154
QUADRO 16: MATRIZ DE ANTI-IMAGEM DOS 31 ITENS DE EVENTOS ADVERSOS	155
QUADRO 17: RESULTADOS DA ANÁLISE FATORIAL EXPLORATÓRIA PARA OS 31 ITENS DE EVENTOS ADVERSOS	156
QUADRO 18: DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO E DA AMOSTRA EM ESTUDO POR USF E CS.....	162
QUADRO 19: DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA POR CENTRO DE SAÚDE/UNIDADE DE SAÚDE FAMILIAR.....	175
QUADRO 20: CARATERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA DA AMOSTRA GLOBAL	176
QUADRO 21: TEMPO DE DIAGNÓSTICO, ESTADO PONDERAL, COMORBILIDADES E PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA.....	177
QUADRO 22: CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL GLICÉMICO, PERFIL LIPÍDICO E PRESSÃO ARTERIAL DA AMOSTRA.....	179
QUADRO 23: TIPO E NÚMERO DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS PELOS ELEMENTOS DA AMOSTRA.....	182
QUADRO 24: DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA SEGUNDO AS CLASSES TERAPÊUTICAS DE ADO, DE DISL E HTA.....	184
QUADRO 25: DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA SEGUNDO A UTILIZAÇÃO DE ADO EM MONOTERAPIA.....	184
QUADRO 26: DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA SEGUNDO A UTILIZAÇÃO DE DISL, ISOLADOS OU EM COMBINAÇÃO	185
QUADRO 27: DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA SEGUNDO A UTILIZAÇÃO MEDICAMENTOS PARA A HTA, ISOLADOS E EM COMBINAÇÃO ..	185
QUADRO 28: PREVALÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS SEGUNDO AS PRINCIPAIS CLASSES TERAPÊUTICAS DE ADO.....	186
QUADRO 29: DISTRIBUIÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS PELA ESCALA DE LIKERT	187
QUADRO 30: INTENSIDADE DE EVENTOS ADVERSOS MENCIONADOS PELOS ELEMENTOS DA AMOSTRA	188
QUADRO 31: EVENTOS ADVERSOS, CLASSIFICADOS SEGUNDO O SISTEMA MEDDRA EM PORTUGUÊS	189
QUADRO 32: CONSISTÊNCIA INTERNA DA MEDIDA DE ADESÃO AOS TRATAMENTOS (MAT).....	190
QUADRO 33: ADESÃO AO TRATAMENTO PARA A DIABETES DE ACORDO COM A MAT	191
QUADRO 34: COMPARAÇÃO DO NÚMERO DE EVENTOS ADVERSOS E DA ADESÃO AO TRATAMENTO EM FUNÇÃO DAS PRINCIPAIS CLASSES TERAPÊUTICAS DE ADO	193
QUADRO 35: CORRELAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO COM O NÚMERO DE EVENTOS ADVERSOS	195
QUADRO 36: PERFIL DE SAÚDE (DHP-18) DOS ELEMENTOS DA AMOSTRA	196
QUADRO 37: ESTADO DE SAÚDE GERAL (EQ-5D-3L) DOS ELEMENTOS DA AMOSTRA	197
QUADRO 38: CORRELAÇÃO DO PERFIL DE SAÚDE E DO ESTADO DE SAÚDE GERAL COM O NÚMERO DE EVENTOS ADVERSOS.....	198
QUADRO 39: CORRELAÇÃO DO PERFIL DE SAÚDE E QUALIDADE DE VIDA COM A ADESÃO AO TRATAMENTO.....	198
QUADRO 40: COMPARAÇÃO DO PERFIL DE SAÚDE (DHP-18) EM FUNÇÃO DAS PRINCIPAIS CLASSES TERAPÊUTICAS DE ADO.....	199
QUADRO 41: COMPARAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA (EQ-5D-3L) EM FUNÇÃO DAS PRINCIPAIS CLASSES TERAPÊUTICAS DE ADO...200	
QUADRO 42: CORRELAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA COM O IMC, HBA1C E GLICÉMIA PLASMÁTICA	201
QUADRO 43: CORRELAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA COM O PERFIL LIPÍDICO	202

QUADRO 44: COMPARAÇÃO DO NÚMERO DE EVENTOS ADVERSOS, DA ADESÃO AO TRATAMENTO, DA QUALIDADE DE VIDA EM FUNÇÃO DO NÚMERO DE CLASSES TERAPÊUTICAS DE ADO	203
QUADRO 45: CORRELAÇÃO DOS RESULTADOS DA HBA1C, GLICÉMIA PLASMÁTICA E PERFIL LIPÍDICO EM FUNÇÃO DO NÚMERO DE CLASSES TERAPÊUTICAS DE ADO.....	204

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1: CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DA DIABETES MELLITUS	25
TABELA 2: TAXONOMIA DE TERMOS E DEFINIÇÕES.....	61
TABELA 3: MÉTODOS DIRETOS PARA MEDIR A ADESÃO À TERAPÊUTICA.....	64
TABELA 4: MÉTODOS INDIRETOS PARA MEDIR A ADESÃO À TERAPÊUTICA	65
TABELA 5: MEDIÇÃO DA ADESÃO À TERAPÊUTICA ATRAVÉS DO REGISTO DE RECEITAS MÉDICAS	68
TABELA 6: MEDIÇÃO DA ADESÃO ATRAVÉS DO DISPOSITIVO DE MONITORIZAÇÃO ELETRÔNICA E CONTAGEM DE COMPRIMIDOS	72
TABELA 7: MEDIÇÃO DA ADESÃO ATRAVÉS DO QUESTIONÁRIO DE AUTORRELATO	74
TABELA 8: INCIDÊNCIA DE TOLERABILIDADE INERENTE AOS ANTIDIABÉTICOS ORAIS EM MONOTERAPIA	101
TABELA 9: INCIDÊNCIA DE TOLERABILIDADE INERENTE AOS ANTIDIABÉTICOS ORAIS EM ASSOCIAÇÃO TERAPÊUTICA	106
TABELA 10: TABELA DE CONVERSÃO DHP-18/DHP-1	128
TABELA 11: MODELO CONCEPTUAL DO DHP-18	129
TABELA 12: IDENTIFICAÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DAS VARIÁVEIS EM ESTUDO	164

LISTA DE SIGLAS E ACRÓNIMOS

ADA	American Diabetes Association
ADO	Antidiabéticos Oraís
AGEs	Advanced Glycation End-products
APCs	Antigen-presenting cells
ATP	Adenosine Triphosphate
CEISUC	Centro de Estudos e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra
CS	Centro de Saúde
DDP-4	Dipeptidyl Peptidase-4
DHP-1	Diabetes Health Profile – 32-items
DHP-18	Diabetes Health Profile – 18-items
DISL	Dislipidémicos
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DMNID	Diabetes Mellitus Não Insulino-Dependente
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D-3L	EuroQoI- 5 Dimensions- 3 Levels
FDA	Food and Drug Administration
GIP	Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1
GLUT2	Glucose Transporter 2
GLUT4	Glucose Transporter 4
HbA1c	Hemoglobina glicada A1c
HDL	High Density Lipoprotein
HLA	Human Leukocyte Antigen
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance
HSP	Heat Shock Protein
HTA	Hipertensão Arterial
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IDDM1	Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 1
IDDM2	Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 2
IDF	International Diabetes Federation
IMC	Índice de Massa Corporal
KDa	Kilodalton

KMO	Kaiser-Meyer-Olkin
LADA	Latent Autoimmune Diabetes of Adults
LDL	Low Density Lipoprotein
MAT	Medida de Adesão aos Tratamentos
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEMS®	Medication Event Monitoring System
MET	Metformina
MHC	Major Histocompatibility Complex
MRP	Medication Possession Ratio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PPAR	Peroxisome Proliferation Activated Receptor
PTGO	Prova de Tolerância à Glicose Oral
QEA	Questionário de Eventos Adversos
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RSG	Rosiglitazona
SF-12	Short Form Health Survey
SGLT2	Sodium-Glucose cotransporter 2
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SOC	System Organ Classes
SUL	Sulfonilureia
SUR1	Sulphonylurea Receptors Type 1
SUR2	Sulphonylurea Receptors Type 2
TAP1	Transporter associated with Antigen Processing 1
TAP2	Transporter associated with Antigen Processing 2
TCR	T cell receptor
TNF	Tumor necrosis factor
TSC2	Tuberous Sclerosis Complex 2
TZDs	Tiazolidinedionas
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
USF	Unidade de Saúde Familiar
VNTR	Variable Number of Tandem Repeat

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO GERAL

1.1 INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é uma doença conhecida há milhares de anos. Desde o período do antigo Egito testemunhado no famoso papiro de Ebers (1500 a.C.), passando por Areteu da Capadócia (Grécia, século V a.C.) que lhe deu o nome de Diabetes, continuando na completa descrição e classificação no século XVI e XVII como entidade nosológica singular, chegou até aos nossos dias como síndrome metabólica (Ahmed, 2002; Olokoba, Obateru, & Olokoba, 2012).

Ao longo deste percurso histórico muitos milhões de pessoas sofreram e padeceram desta doença silenciosa que, apesar dos enormes desenvolvimentos científicos entretanto verificados ao nível da prevenção, diagnóstico e tratamento, continua sem uma cura definitiva.

Atualmente a diabetes é uma das principais causas de morte e de incapacidade em todo o mundo. Em 2012, causou a morte a 1,5 milhões de pessoas, mais do que o VIH/SIDA. Quanto à incapacidade por diabetes, esta tem crescido substancialmente desde 1990, com particular incremento em pessoas com idades entre os 15 e os 69 anos (Krug, 2016).

Em 2014, as estimativas apontavam para 422 milhões de pessoas em todo o mundo a viver com diabetes. Isto significa que o número de pessoas com diabetes quadruplicou entre 1980 e 2014 (NCD Risk Factor Collaboration, 2016).

Esta tendência de aumento da prevalência a nível global irá manter-se, calculando-se que apenas alguns países, principalmente na Europa Ocidental, têm ainda possibilidades de atingir a meta imposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que é travar o aumento da diabetes até 2025, (Krug, 2016).

A diabetes é, de fato, uma das principais causas de morbilidade crónica e perda de qualidade de vida, na maioria dos países desenvolvidos ou em desenvolvimento. As pessoas com diabetes estão em risco de desenvolver uma série de complicações que podem pôr em

perigo a sua saúde e sobrevivência. Mas também colocam em risco os sistemas de saúde devido aos altos custos dos cuidados de saúde necessários e todas as despesas associadas. A título de exemplo citamos os Estados Unidos da América, em que os custos atribuídos à diabetes, por aumento do uso de recursos em saúde e perda de produtividade, atingiram a cifra de 245 biliões de dólares em 2012 (Menke, Casagrande, Geiss, & Cowie, 2015).

Estes números são verdadeiramente alarmantes à escala mundial, e mostram uma pandemia que alguns autores designam por “Tsunami diabetes mellitus”, como forma de chamar à atenção para a dimensão deste problema (Yates & Khunti, 2016).

Apesar dos esforços da Organização Mundial da Saúde para sensibilizar e desencadear uma dinâmica de ação à escala global para tentar travar este flagelo, recomendando uma abordagem multidisciplinar, como a educação do doente, medicação e acompanhamento constante, os resultados têm sido pouco impactantes (The Lancet, 2016).

O aumento incessante do número de pessoas com diabetes ao longo do tempo, em particular da diabetes mellitus tipo 2 (DM2), e sem que se vislumbre qualquer alteração a esta trajetória, permite estimar que em 2025 o número de adultos com diabetes irá superar 700 milhões (NCD Risk Factor Collaboration, 2016).

Perante tudo isto, a diabetes continua no centro das atenções de investigadores, indústria médica e farmacêutica, decisores políticos, doentes e público em geral. O desafio imediato passa por responder não só à redução da saúde global e ao impacto económico da diabetes mas especialmente à crescente epidemia de diabetes mellitus tipo 2 registada na última década (Ning, 2015). Dos vários subtipos da diabetes a mais frequente é de facto a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), presente em cerca de 80% a 90% dos casos (Scully, 2012).

Apesar da DM2 se manifestar mais frequentemente em adultos, tem sido cada vez mais diagnosticada em crianças, adolescentes e adultos jovens. As causas desta verdadeira epidemia de DM2 podem separar-se em dois grandes grupos de fatores de risco, os modificáveis e os não-modificáveis. O grupo dos fatores de risco modificáveis incluem principalmente a obesidade, o sedentarismo, a inatividade física, a dieta, o tabagismo, entre outros. Nos fatores de risco não-modificáveis incluem-se o sexo, a idade, os genéticos e

epigenéticos, etc.. Estes fatores na sua totalidade interagem no interior de um quadro social e ambiental igualmente complexos que determina o comportamento do indivíduo e da doença (Chen, Magliano, & Zimmet, 2012; Ning, 2015).

As diferentes estratégias terapêuticas para reduzir as complicações da diabetes mellitus tipo 2, designadamente, a retinopatia, a neuropatia e a nefropatia (lesões microvasculares), assim como a doença coronária, doença cerebral e doença vascular periférica (lesões macrovasculares), passam pela intervenção ao nível da dieta, da atividade física e da medicação. O grande objetivo destas estratégias é conseguir um *status* glicémico dentro dos valores recomendados, ou seja, hemoglobina glicada A1c (HbA1C) inferior a 7% (American Diabetes Association, 2015b; Qaseem et al., 2007; Rydén et al., 2013).

Os diferentes estudos realizados vêm demonstrando a necessidade e importância de um controlo intensivo da glicémia, associado igualmente ao controlo da pressão arterial e dos lípidos, como forma de prevenir e reduzir os riscos microvasculares e macrovasculares (Balk et al., 2015; Fisher, 2015).

No que diz respeito à terapêutica farmacológica para a DM2, os antidiabéticos orais, de uma forma geral, têm demonstrado uma elevada eficácia no controlo dos níveis de glicose no plasma, contribuindo para uma diminuição do risco das complicações anteriormente referidas (Bailey et al., 2005; Chou et al., 2008; Mathieu et al., 2013).

Todavia, a não-adesão à terapêutica farmacológica, seja na diabetes ou noutra qualquer doença crónica, é uma preocupação crescente para clínicos, sistemas de saúde e outras partes interessadas, por exemplo, seguradoras e instituições pagadoras, uma vez que, para além de diminuir a eficácia do tratamento, a não-adesão aumenta o risco de complicações e morbilidade para os doentes, aumentando os custos humanos e económicos da doença (Cobden, Niessen, Rutten, & Redekop, 2010; Ho, Bryson, & Rumsfeld, 2009; White, 2009; Yang et al., 2009).

No contexto específico da DM2, a não-adesão à terapêutica é prevalente na generalidade dos doentes e está associada a resultados clínicos negativos que levam muitas

vezes à hospitalização e consequente aumento da taxa de mortalidade (Ho et al., 2006; Seng & Jong, 2008).

Este problema e a sua dimensão já não são recentes o que levou inclusivamente a OMS em 2003, a chamar à atenção para a não-adesão à terapêutica farmacológica em doenças crónicas de declaração não obrigatória, das suas consequências e dos seus custos. A adesão à terapêutica de longo prazo para doenças crónicas como a diabetes situava-se nos 50% nos países desenvolvidos, podendo a percentagem ser mais baixa nos países em desenvolvimento (World Health Organization, 2003).

Contudo, para intervir é necessário primeiro avaliar, e a verdade é que estudar a adesão à terapêutica não tem sido tarefa fácil, porquanto os diversos métodos de medição da adesão utilizados são muito diferentes e, como não existe um método padrão (*gold standard*), os resultados são difíceis de comparar.

Refere-se a propósito o estudo publicado por Cramer em 2004, onde surgem valores de adesão à terapêutica com os antidiabéticos orais que variam de 36 a 93% e 67 a 85%, dependendo do tipo de método utilizado para avaliar a adesão (Cramer, 2004).

Num outro estudo, realizado em contexto social bem diferente do anterior, foram reportados valores na ordem de 78% de adesão ao tratamento para a diabetes (Gimenes, Zanetti, & Haas, 2009).

O designado ENTRED Study, realizado em França em 2007, com larga base epidemiológica, encontrou 35% diabéticos com boa adesão ao tratamento, 49% com média adesão e 12% com baixa adesão ao regime medicamentoso aconselhado (Tiv et al., 2012).

Enfim, num ponto os diversos investigadores parecem estar de acordo: consideram que a adesão aos regimes terapêuticos na DM2 é complexa, uma vez que envolve interações entre fatores biológicos, psicológicos, aspetos comportamentais, sociais e outros como o tipo e o número de medicamentos e a sua posologia (Donnan, MacDonald, & Morris, 2002; Maria Graça Pereira & Silva, 2002; Murray et al., 2004; Odegard & Capoccia, 2007; Cabral & Silva, 2010; Theofilou, 2012).

A adesão à terapêutica, a persistência, a satisfação do tratamento, as preferências do doente e o bem-estar psicológico estão interligados e direta ou indiretamente afetam a qualidade de vida das pessoas com diabetes mellitus (Martínez, Prado-Aguilar, Rascón-Pacheco, & Valdivia-Martínez, 2008; Cobden, Niessen, Barr, Rutten, & Redekop, 2010; Saatci et al., 2010).

Os resultados destes estudos destacam particularmente a importância de fatores psicológicos e comportamentais na relação da adesão e manutenção terapêutica e qualidade de vida. Por isso, para alguns autores a avaliação da adesão à terapêutica deve ser incorporada na rotina dos cuidados de saúde primários como forma de melhorar os resultados em saúde (Ho et al., 2006).

Outros autores entendem mesmo, que a avaliação da adesão à terapêutica nos cuidados de saúde primários pode ter um valor de prognóstico na mortalidade da DM2 (Rothenbacher, Rüter, & Brenner, 2006).

Mas, para além destes fatores de ordem psicológica e comportamental, parece provável que uma fonte de não-adesão ao tratamento com antidiabéticos orais está relacionada com os próprios regimes terapêuticos, designadamente: tipo de medicamento, segurança, tolerabilidade, complexidade do regime de administração, polimedicação e custo (García-Pérez, Alvarez, Dilla, Gil-Guillén, & Orozco-Beltrán, 2013; Gellad, Grenard, & Marcum, 2011; Heisler et al., 2010; Ingersoll & Cohen, 2008).

No que diz respeito à segurança e tolerabilidade dos antidiabéticos orais, as reações adversas são conhecidas e aparentemente bem documentadas, como sejam: a dor abdominal, a diarreia, as náuseas, os vômitos, a dispepsia, a hipoglicemia, as tonturas, as dores de cabeça, os edemas e o aumento de peso, entre outras (Carl V Asche, McAdam-Marx, Shane-McWhorter, Sheng & Plauschinat, 2008; Bolen et al., 2007; Deacon, 2011; Philippe & Raccah, 2009; Stein, Lamos, & Davis, 2013).

No entanto, apesar de todo este conhecimento, é crescente a preocupação da comunidade científica, não só pelo gigantesco número de pessoas que utilizam diariamente estes medicamentos mas, principalmente, pela exposição a longo prazo dos doentes aos medicamentos antidiabéticos orais.

A este propósito, os resultados publicados chegam a ser contraditórios, como é o caso da associação entre o uso da pioglitazona com o cancro da bexiga. Estudos anteriores ao realizado por Neumann et al. (2012) sugeriram um aumento do risco de cancro da bexiga com a exposição à pioglitazona. Neste estudo, realizado com diabéticos em França, a exposição à pioglitazona também foi significativamente associada ao aumento do risco de cancro da bexiga (Neumann et al., 2012).

Resultados diferentes foram obtidos por Levin et al. (2014), onde o uso cumulativo de pioglitazona e rosiglitazona não foi associado com a incidência de cancro da bexiga (Levin et al., 2014).

Mas, além dos medicamentos já existentes há largos anos no mercado, dos quais já se detém significativo conhecimento acerca do seu perfil de segurança, têm surgido novas moléculas para a diabetes tipo 2, como os agonistas do GLP-1 (do inglês, *Glucagon-like peptide-1*), os inibidores dos DPP-4 (do inglês, *dipeptidyl peptidase 4*) e os inibidores dos transportadores SGLT-2 (do inglês, *Sodium-glucose co-transporter 2*). Na verdade, estes agentes terapêuticos mais recentes têm benefícios exclusivos na gestão da diabetes tipo 2, mas eles também estão associados com novos efeitos adversos e, por isso, novas questões de segurança também se colocam (Akiyode & Adesoye, 2015).

Os desafios da gestão da diabetes tipo 2, no que à terapêutica medicamentosa diz respeito, não se ficam por aqui. A doença continuará a ser um desafio, não só por causa da sua elevada prevalência e progressão própria da doença mas, principalmente, pela elevada multimorbilidade associada (Fonseca, 2014).

A prevalência de doentes adultos dos cuidados de saúde primários a sofrerem de multimorbilidade é muito elevado, ultrapassando nalguns casos mesmo os 70% (Prazeres & Santiago, 2015).

Ora, a elevada prevalência de multimorbilidades, em particular em populações envelhecidas, conduz inevitavelmente à polimedicação do doente diabético (Lipska et al., 2015; Lipska, Krumholz, Soones, & Lee, 2016).

Neste contexto de novos medicamentos para o doente diabético, adulto envelhecido, com multimorbilidades associadas, novas abordagens devem ser encontradas para ajudar a melhorar o controlo glicémico e reduzir as complicações a longo prazo.

Por isso os desafios colocados pela DM2 nos cuidados de saúde primários vai exigir mudanças a nível individual e social, dos profissionais de saúde e do próprio sistema de saúde. Impõe-se uma mudança de paradigma na gestão farmacológica da diabetes tipo 2, de modo que os doentes adiram à medicação e possam tirar o melhor benefício das terapêuticas prescritas (White, 2009).

Cientes de que a adesão à terapêutica é um fenómeno multidimensional determinado pela interação conjunta de vários fatores, este trabalho centra-se apenas numa das cinco dimensões do modelo preconizado pela Organização Mundial de Saúde (World Health Organization, 2003). A dimensão analisada é a que diz respeito aos fatores relacionados com o tratamento farmacológico, em que se incluem o tipo de medicamento, o número de medicamentos administrados e os eventos adversos relacionados com a terapêutica oral da diabetes tipo 2.

Sabemos que o regime terapêutico em si desempenha um papel fundamental na adesão do indivíduo ao tratamento. Regimes terapêuticos menos complexos, com menos comprimidos estão associados a maiores taxas de adesão. Frequência e dose única diária está associada a maiores taxas de adesão do que a dosagem duas vezes ao dia para medicamentos anti-hiperglicémicos (Nau, 2012).

Por outro lado, os dados sobre prevalência de eventos adversos e problemas de tolerabilidade entre os doentes diabéticos tratados com antidiabéticos orais, associados com a adesão à terapêutica e o seu impacto na qualidade de vida das pessoas, são escassos (Heisler et al., 2010; Pollack, Purayidathil, Bolge, & Williams, 2010)

Isto levou-nos a admitir que é necessário um modelo de abordagem da prática clínica centrada na pessoa com diabetes tipo 2, de modo a melhor compreender esta problemática no mundo real.

Face à necessidade de otimizar a gestão e controlo da diabetes mellitus tipo 2, é essencial quantificar a prevalência de eventos adversos aos antidiabéticos orais, determinar a tolerabilidade relacionada com este tipo de medicamentos, e verificar a sua associação à adesão terapêutica e o seu impacto na qualidade de vida dos doentes seguidos nos cuidados de saúde primários.

1.2 OBJETIVOS DO ESTUDO

Objetivos Gerais

- Compreender o impacto do regime terapêutico na adesão e na percepção da qualidade de vida dos doentes com diabetes tipo 2;
- Analisar a prevalência dos eventos adversos das diferentes classes de antidiabéticos orais, a sua relação com o grau de adesão terapêutica e a qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS).

Objetivos Específicos

Objetivos descritivos:

- Caracterizar as variáveis sociodemográficas, como a idade, o sexo, as habilitações literárias, situação profissional, entre outras, dos doentes com DM2 no Concelho de Coimbra;
- Caracterizar o perfil clínico, como o Índice de Massa Corporal (IMC), HbA1c, Pressão arterial, ficha lipídica, entre outros dados, dos doentes com DM2 no Concelho de Coimbra;
- Determinar a prevalência de eventos adversos por classe terapêutica de antidiabéticos orais (ADO);
- Determinar a adesão à terapêutica por classes de antidiabéticos orais;
- Identificar o perfil de saúde específico e o estado de saúde genérico dos doentes com DM2;
- Avaliar a qualidade de vida relacionada com a saúde dos doentes com DM2.

Objetivos analíticos:

- Verificar se existe associação entre a adesão à terapêutica e a prevalência de eventos adversos;
- Verificar se existe associação entre a adesão à terapêutica e as diferentes classes de antidiabéticos orais;

- Verificar se existe associação entre a qualidade de vida relacionada com a saúde e a adesão à terapêutica;
- Verificar se existe associação entre a qualidade de vida relacionada com a saúde e as diferentes classes de antidiabéticos orais;
- Verificar se existe associação entre a qualidade de vida relacionada com a saúde e os resultados do controlo metabólico de doentes com DM2 do Concelho de Coimbra.

1.3 HIPÓTESES DO ESTUDO

Tendo por base a literatura consultada, formulámos as seguintes predições:

H1- Os doentes com DM2 (não-insulino-tratados) do Concelho de Coimbra apresentam um nível de adesão terapêutica aos antidiabéticos orais considerado satisfatório, independentemente da classe dos medicamentos antidiabéticos;

H2- Os doentes com DM2 (não-insulino-tratados) do Concelho de Coimbra percecionam eventos adversos associados aos antidiabéticos orais, particularmente os doentes que fazem medicamentos da classe das biguanidas e sulfonilureias;

H3- Os níveis de adesão terapêutica observados nestes doentes têm uma reduzida influência no seu estado de saúde genérico e no seu perfil de saúde específico;

H4- Os eventos adversos associados aos antidiabéticos orais percecionados pelos doentes influenciam o seu estado de saúde genérico e o seu perfil de saúde específico;

H5- Os níveis de adesão terapêutica observados influenciam positivamente o controlo metabólico dos diabéticos;

H6- Os doentes com melhor controlo metabólico apresentam melhor estado de saúde genérico e perfil de saúde específico.

1.4 JUSTIFICAÇÃO DO ESTUDO

Este trabalho nasce da necessidade e interesse em estudarmos a influência dos eventos adversos dos antidiabéticos orais na adesão à terapêutica e o seu impacto na qualidade de vida relacionada com a saúde em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, em contexto dos cuidados de saúde primários.

Ao optarmos pelo estudo da adesão à terapêutica em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, estávamos conscientes das dificuldades e da complexidade de um estudo desta natureza, pois a adesão à terapêutica em doenças crónicas é de etiologia multifatorial (Brown & Bussell, 2011; Cabral & Silva, 2010; Heisler et al., 2010; Klein & Gonçalves, 2005; Theofilou, 2012; World Health Organization, 2003).

A problemática da adesão à terapêutica tem sido objeto de ampla investigação em diferentes patologias crónicas, nas mais diferentes realidades e contextos sociais, quer económicos quer políticos. Todavia, dada a multiplicidade de fatores que influenciam a adesão aos medicamentos e apesar dos diferentes métodos que têm sido utilizados pelos investigadores para avaliar a adesão, os resultados continuam a denunciar elevadas taxas de não-adesão. Por isso muitos doentes crónicos continuam a usar inadequadamente os seus medicamentos e a não obterem os respetivos benefícios (Yang et al., 2009; Tiv et al., 2012; García-Pérez et al., 2013; Arulmozhi & Mahalakshmy, 2014; Bruce, Acheampong, & Kretchy, 2015).

Assim, na impossibilidade de abarcar holisticamente a adesão à terapêutica, centrámos o nosso estudo apenas num dos fatores que a pode influenciar, designadamente, o medicamento. Admitindo que uma causa de não-adesão à terapêutica são os eventos adversos dos medicamentos, afigurou-se pertinente investigar os problemas de tolerabilidade relacionados com os antidiabéticos orais percecionados e relatados pelos doentes.

Os eventos adversos mais conhecidos e associados aos antidiabéticos orais têm sido mais relatados no contexto de ensaios clínicos. Ora, este conhecimento muitas vezes não reflete o impacto destas questões no mundo real nem na qualidade de vida dos doentes diabéticos no seu quotidiano (Pollack, Purayidathil, Bolge, & Williams, 2010).

A existência de escassos trabalhos em Portugal que abordassem os eventos adversos dos antidiabéticos orais e as suas relações com a adesão à terapêutica e a qualidade de vida relacionada com a saúde das pessoas com diabetes tipo 2 em contexto dos cuidados de saúde primários funcionou como motivação para a realização desta investigação.

Por outro lado, o facto da medição dos resultados em saúde ser realizada através da aplicação de um instrumento genérico e de um instrumento específico para doentes diabéticos, nunca antes usados em simultâneo, foi também um estímulo para encetar esta investigação.

Assim, para operacionalizar este estudo concebemos o modelo conceptual esquematizado na Figura 1.

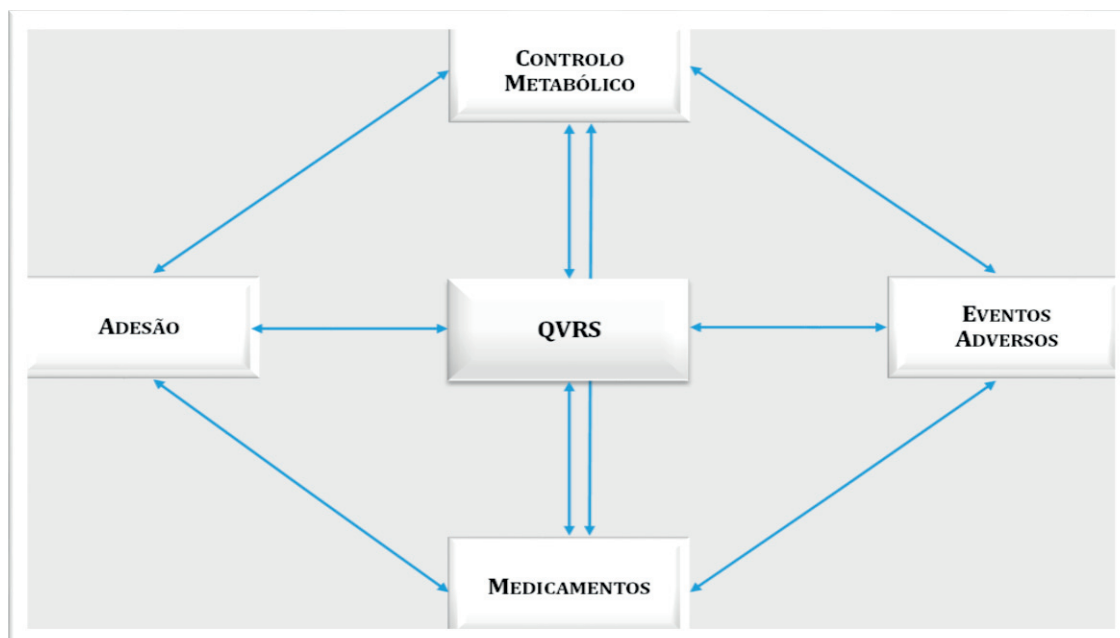


Figura 1: Modelo conceptual das relações entre as variáveis do estudo

Este modelo conceptual tem por base um racional em que as diferentes variáveis estudadas relacionam-se entre si, influenciando-se mutuamente e interferindo indelevelmente na qualidade de vida dos doentes com diabetes.

Apesar da complexidade deste modelo, a nossa preocupação vai no sentido de nos aproximarmos cada vez mais do real concreto. Esperamos contribuir para uma melhor compreensão da problemática da adesão à terapêutica farmacológica em indivíduos com DM2 acompanhados nos Cuidados de Saúde Primários.

Neste nível de prestação de cuidados de saúde, uma gestão de medicamentos bem sucedida requer uma parceria eficaz entre os prestadores de cuidados de saúde e os doentes. Assumir comportamentos de adesão à terapêutica é particularmente importante para os doentes que têm que tomar medicamentos durante toda a vida, ou seja, os doentes crónicos.

1.5 ESTRUTURAÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Neste contexto e de acordo com os objetivos traçados, estruturámos a dissertação em cinco grandes capítulos.

No primeiro capítulo fazemos uma introdução geral ao trabalho. Com ela pretendemos apresentar e caracterizar de um modo sintético o tema abordado e a sua contextualização com a realidade. Apresentamos ainda os objetivos e hipóteses da pesquisa, bem como a razão de ser do próprio estudo.

O segundo capítulo é dedicado à revisão da literatura sobre o assunto abordado. Num primeiro momento caracterizamos a diabetes mellitus e as suas implicações fisiopatológicas. Em seguida enquadrámos a evolução do conceito de adesão e descrevem-se os métodos de medir e monitorizar a adesão à terapêutica. Num terceiro momento abordamos a problemática da eficácia e segurança dos antidiabéticos orais e por fim desenvolvemos a temática da medição da qualidade de vida relacionada com a saúde.

No terceiro capítulo apresentamos a metodologia seguida, designadamente, o desenho do estudo, os objetivos, as hipóteses de investigação, a seleção da amostra utilizada, bem como os procedimentos adotados para a recolha de informação. Neste capítulo destacamos a apresentação detalhada do processo de validação de um questionário específico para a diabetes, bem como o processo de construção e validação das qualidades psicométricas de um questionário elaborado especificamente para a identificação de eventos adversos relacionados com os antidiabéticos orais percecionados e reportados pelos próprios doentes.

O quarto capítulo destina-se exclusivamente a mostrar os resultados que foram alcançados, de uma forma objetiva e com uma análise dos dados importantes e percepções mais relevantes.

No quinto e último capítulo, analisam-se e discutem-se os resultados e tiram-se as devidas conclusões.

Finalmente, evidenciamos as principais conclusões e lançamos algumas pistas para investigações futuras.

CAPÍTULO 2 – ENQUADRAMENTO TEÓRICO

2.1 DIABETES MELLITUS

A diabetes mellitus (DM) é provavelmente uma das doenças mais antigas conhecidas pelo homem. A primeira referência a uma doença que se caracterizava por emissão frequente e abundante de urina foi encontrada no papiro de Ebers, um manuscrito egípcio datado de 1500 anos antes de Cristo. No entanto, foi na Grécia antiga (século V a.C) que a doença foi identificada e designada como “Diabetes”. Foi necessário esperar até ao século II da nossa era para Areteo da Capadócia fazer a primeira descrição clínica da diabetes, caracterizando-a com uma clarividência impressionante que hoje sabemos verdadeira (Duarte & Lisboa, 2002).

No século XVII, o médico Thomas Willis constatou a existência de melitúria nestes doentes, mas foi W. Cullen em 1769, 100 anos depois, que acrescentou ao termo diabetes o adjetivo “mellitus”, para distinguir a doença da diabetes “insípida” (Duarte & Lisboa, 2002).

A distinção entre a diabetes tipo 1 e tipo 2 ocorre em 1936 e em 1988 a hiperglicémia (excesso de glicose no sangue) é descrita pela primeira vez como um componente da síndrome metabólica (Olokoba et al., 2012).

Um marco determinante na história da diabetes foi o isolamento da insulina e o seu uso clínico por Banting e Best (Canadá) em 1921. Depois deste grande evento, sucederam-se os ensaios para preparar um agente hipoglicemiante oral, terminando com sucesso na comercialização de dois antidiabéticos orais tolbutamida e carbutamida em 1955 (Ahmed, 2002).

Desde então os avanços terapêuticos não pararam, resultando em 1978 na produção de insulina humana sintética pela *Escherichia coli*. As técnicas de bioengenharia conseguem através do DNA (do inglês, *Deoxyribonucleic acid*) recombinante reproduzir insulina idêntica à produzida pelo homem e começa a produção em massa de insulina. Em meados dos anos noventa, a estrutura da insulina humana foi modificada, alterando a sequência de aminoácidos (adição, supressão, ou troca de aminoácidos) para produzir insulinas com

melhores propriedades farmacocinéticas, que veio a ser conhecido como "insulina moderna" (Das & Shah, 2011).

Atualmente a diabetes mellitus é vista como um conjunto de disfunções fisiológicas, caracterizadas por hiperglicemia diretamente resultante da resistência à insulina, da secreção insuficiente de insulina ou da secreção excessiva de glucagon (Blair, 2016).

A diabetes mellitus é classificada em 4 subtipos etiologicamente distintos, designadamente, diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), diabetes gestacional e outros tipos de diabetes (Powers, 2006).

Na prática clínica a diabetes mellitus assume-se maioritariamente sob a forma de diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2. A diabetes de tipo 1 é principalmente um distúrbio autoimune que conduz à destruição das células beta do pâncreas. A diabetes de tipo 2, que é muito mais comum, é essencialmente um problema de regulação da glicose prejudicada progressivamente devido a uma combinação de células beta do pâncreas disfuncionais e resistência à insulina (American Diabetes Association, 2013).

A existência de uma forma de diabetes autoimune no adulto, denominada “Latent Autoimmune Diabetes in Adults” (LADA) sugere a possibilidade de uma continuidade fisiopatológica entre estas duas entidades. Desta forma, a existência de fatores imunológicos, genéticos e metabólicos, que se podem associar simultaneamente à DM1 e à DM2, permite fundamentar a hipótese de um «*continuum*» fisiopatológico dos diferentes subtipos de diabetes tradicionalmente definidos (Guelho, Paiva, & Carvalheiro, 2013). O estilo de vida bem como a predisposição genética contribuem para o rápido crescimento do número de doentes com diabetes mellitus (Guelho et al., 2013).

A diabetes mellitus é uma doença crónica que compromete o metabolismo dos hidratos de carbono, proteínas e gorduras, caracterizada pela elevação dos níveis de glicose no sangue (hiperglicémia) e pela excessiva excreção de glicose na urina (glicosúria). Apresenta-se como uma síndrome metabólica que, devido à ineficiência do pâncreas em produzir insulina ou pela sensibilidade reduzida das células à insulina, origina uma elevada taxa de glicose plasmática (Guyton et al., 2006).

A pressão osmótica aumentada nos líquidos intercelulares causa a transferência da água para fora das células e, além do efeito direto da desidratação celular, a perda de glicose na urina causa diurese aumentada. O efeito global é a grande perda de líquido na urina, verificando-se, então, um aumento relativo do número das células sanguíneas, o que pode induzir uma leucocitose fisiológica (Guyton et al., 2006; Oliveira et al., 2007).

A glicose é a molécula mais importante para a manutenção energética do organismo humano e, por isso, a manutenção do seu transporte é fundamental para o metabolismo energético celular. A glicose é transportada para dentro da maioria das células contra um grande gradiente de concentração. A glicose não pode difundir-se através dos poros da membrana, visto que o seu peso molecular é de 180 KDa, e o máximo das partículas permeáveis é cerca de 100 KDa. Existem dois mecanismos de transporte de glicose através da membrana celular: transporte facilitado, mediado por transportadores de membrana específicos (GLUT, do inglês *glucose transporter*) e o co-transporte com o ião sódio (SGLT, do inglês *sodium-glucose transporter*) (Powers, 2006).

Quando se ingerem os hidratos de carbono através da alimentação, dar-se-á logo de seguida, no intestino delgado, a digestão e a absorção da glicose. Na corrente sanguínea, essa glicose circulante segue para as células onde será metabolizada e, quando em excesso, é transformada em glicogénio no fígado, sendo este um depósito de utilização rápida. A presença da glicose na corrente sanguínea estimula as células beta pancreáticas, na presença do cálcio, a libertarem a insulina para a circulação. Em todas as células, principalmente nas musculares esqueléticas, a insulina tem a sua entrada facilitada, na qual é fosforilada, permitindo assim a ativação do principal transportador de glicose, o GLUT4. Uma vez dentro da célula, a glicose é transformada em glicogénio ou é transformada em piruvato. O piruvato é então metabolizado na mitocôndria através do ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa e liberta energia em forma de ATP (Nelson & COX, 2014).

Na DM ocorre um desequilíbrio entre os mecanismos reguladores da insulina, do glucagon e da glicose, onde há uma falta total ou relativa de insulina ou uma falta de transportadores nas células, levando, assim, a um excesso de glicose na corrente sanguínea.

Esse quadro de hiperglicémia crónica é o que caracteriza a DM, resultando em lesões de médio ou longo prazo que conseqüentemente causam alterações sistémicas (Nelson & COX, 2014).

Como a DM é causada pela ausência de secreção de insulina ou por redução da sensibilidade dos tecidos à insulina, este distúrbio afeta não só o metabolismo dos hidratos de carbono como também afeta o metabolismo das gorduras e das proteínas. Outro aspeto característico desta doença, decorrente da resposta secretora defeituosa ou deficiente de insulina que se manifesta na utilização inadequada da glicose com a sua conseqüente acumulação no sangue, é a hiperglicémia e a subsequente formação de produtos finais de glicação avançados (AGE, do inglês *advanced glycation end-products*) que há muito são reconhecidos como mediadores essenciais na patogénese da diabetes (Brownlee, 2005).

Mais ainda, este estímulo diabético promove um aumento da expressão de quimiocinas adesivas, que são proteínas importantes na capacidade de controlo da adesão, quimiotaxia e ativação leucocitária (Braunersreuther, Mach, & Steffens, 2007). Hoje sabe-se que as quimiocinas estão também envolvidas noutras funções biológicas igualmente importantes, como a angiogénese, a hematopoiese, o desenvolvimento embriológico, o desenvolvimento de linfócitos T e B, a maturação de células dendríticas, inflamação e infeção, crescimento tumoral e metástases (Guerreiro, Santos-Costa, & Azevedo-Pereira, 2011).

2.1.1 EPIDEMIOLOGIA

A diabetes mellitus é uma doença crónica com grande prevalência em todo o mundo e de proporções verdadeiramente epidémicas. As estimativas apontam para 387 milhões de pessoas a viver com diabetes, 8,3% da população mundial, podendo este valor sofrer um aumento de 55% até 2035, afetando então 592 milhões de indivíduos (International Diabetes Federation, 2014).

A maioria destas pessoas, 77 a 80%, vivem em países de baixo ou médio nível económico e têm idades compreendidas entre os 40 e os 59 anos de idade. Isto significa que a diabetes afeta principalmente a população ativa. Estes números são ainda mais alarmantes, quando se estima que entre 175 a 179 milhões de pessoas com diabetes não estão diagnosticadas, sendo

a diabetes responsável por 5,1 milhões de mortes em 2013 e 4,9 milhões em 2014. Para além das perdas de vidas humanas, os custos associados à diabetes correspondem em média a 11% do total das despesas globais em saúde (International Diabetes Federation, 2013).

Os países com maior número de diabéticos adultos, entre os 20 e os 79 anos de idade, são a China com 98,4 milhões, a Índia com 65,1 milhões, os Estados Unidos da América com 24,4 milhões, o Brasil com 11,9 milhões e a Rússia com 10,9 milhões. Os maiores aumentos ocorrerão nos países com economias em desenvolvimento (International Diabetes Federation, 2013).

Na última década já se perspectivava que o Continente Africano e o Médio Oriente seriam os locais onde se poderia registar o maior aumento na taxa de prevalência desta patologia nas próximas décadas (Shaw, Sicree, & Zimmet, 2010).

Portugal posiciona-se entre os países europeus que registam uma das mais elevadas taxas de prevalência desta patologia. Em 2008 a prevalência da diabetes mellitus era de 11,7% da população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos de idade, no total de cerca de 905 mil indivíduos. Mais de um quarto da população portuguesa integrada no escalão etário dos 60 aos 79 anos tinham o diagnóstico de diabetes, registando-se a maior prevalência no sexo masculino em idades mais jovens, inferior a 60 anos de idade (Correia et al., 2009).

Em 2009 e 2010 a prevalência da diabetes mellitus nesta faixa etária atingiu os 12,3% e 12,4%, representando 983 mil e 991 mil indivíduos, respetivamente. Mais preocupante ainda era o facto de 44% destes indivíduos ainda não terem sido diagnosticados (Correia et al., 2010; Boavida et al., 2011).

A partir de 2011, a prevalência estimada da diabetes mellitus em Portugal atinge pela primeira vez a cifra de 1 milhão (12,7%) de indivíduos, mantendo-se praticamente o mesmo valor em 2012 (12,9%) (Correia et al., 2013).

Os dados publicados referentes a 2013 estimam a prevalência da diabetes mellitus na população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos em 13,0%, isto é, mais de 1 milhão de portugueses neste grupo etário tem diabetes. Verifica-se a existência de

uma diferença estatisticamente significativa na prevalência da diabetes entre os homens (15,6%) e as mulheres (10,7%), continuando a existir cerca de 44% de indivíduos por diagnosticar. Constata-se também a existência de um forte aumento da prevalência da diabetes com a idade (Correia et al., 2014).

Em 2014 a prevalência estimada da diabetes mellitus na população portuguesa (idades entre os 20 e os 79 anos) foi de 13,1%, ou seja, seguramente mais de 1 milhão de portugueses dentro desta faixa etária tem diabetes (Correia et al., 2015).

Em suma, entre o ano de 2008 e o ano de 2015, verificou-se em Portugal um aumento da taxa de prevalência da diabetes de 11,7% para 13,1%, respetivamente. O envelhecimento da população portuguesa parece ser um dos principais fatores que levaram a este incremento. De referir, no entanto, que uma percentagem significativa destes dados são extrapolados e não reais.

Os dados epidemiológicos divulgados permitem constatar que a diabetes apresenta variações de incidência e prevalência nas várias regiões do mundo, com um crescimento progressivo em todas elas. Na região europeia, a diabetes, as doenças cardiovasculares, o cancro e as doenças respiratórias, constituem o grupo das doenças de declaração não obrigatória responsáveis por quase 86% da mortalidade prematura (World Health Organization, 2014).

2.1.2 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DA DIABETES MELLITUS

A diabetes mellitus pertence a um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicémia resultante de insuficiente secreção de insulina, defeitos de ação de insulina ou de ambos. A elevada concentração sérica de glicose pode levar a graves efeitos nas células e nos tecidos. A longo prazo estes danos induzem lesões nos vasos sanguíneos e a insuficiência de diversos órgãos especialmente os olhos, os rins, os nervos, o coração e os vasos sanguíneos (Kahn, 2004).

Para além da hiperglicémia existem outros fatores presentes na DM que podem causar estas lesões. Por isso a deteção dos indivíduos em fase ainda pré-diabética ou o diagnóstico precoce é especialmente decisivo para evitar ou retardar este quadro clínico irreversível.

Quanto ao diagnóstico da diabetes propriamente dito, este geralmente inclui medidas dos níveis de glicose tanto de curto prazo como dos níveis de glicose a longo prazo. As medidas a curto prazo incluem a determinação da glicose no sangue em jejum ou da glicose no sangue de duas horas tirada durante uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO). A medição da glicose no longo prazo é através da determinação da hemoglobina glicada A1C. Os critérios de diagnóstico de diabetes vigentes em Portugal são os internacionalmente aceites e estão inscritos na Tabela1.

Tabela 1: Critérios de Diagnóstico da Diabetes Mellitus

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

(Direcção-Geral da Saúde, 2011).

A classificação da diabetes mellitus estabelece a existência de quatro tipos clínicos distintos segundo o processo patogénico que causa a hiperglicémia, designadamente: diabetes tipo 1 (dependente de insulina); diabetes tipo 2 (Insulinotratado ou não Insulinotratado); diabetes gestacional e outros tipos específicos de diabetes (American Diabetes Association, 2013a; Rydén et al., 2013a).

Estes critérios de diagnóstico e classificação da diabetes emanam das recomendações internacionais de grupos de peritos de entidades como American Diabetes Association (ADA), da European Association for the Study of Diabetes (EASD) e da International Diabetes Federation (IDF). Face à evolução do conhecimento científico dos últimos anos, em áreas como a genética, a imunologia e a epidemiologia da diabetes, estes critérios são permanentemente revistos e atualizados por estas instituições (American Diabetes Association, 2015a; International Diabetes Federation, 2014; Rydén et al., 2014).

2.1.2.1 Diabetes mellitus tipo 1

A diabetes mellitus tipo 1 é o subtipo mais agressivo da doença, surge em geral até aos 30 anos, atingindo particularmente crianças e adolescentes, mas pode ocorrer em qualquer idade. Tem como causa a destruição autoimune das células beta dos ilhéus de Langerhans do pâncreas, através do desenvolvimento de autoanticorpos contra estas células beta, contra a insulina, contra a descarboxilase do ácido glutâmico e contra a tirosina fosfatase (Powers, 2006).

Sob o ponto de vista etiopatogénico pode-se dizer que na DM1 ocorre uma autoagressão imunitária determinando a destruição das células beta pancreáticas, produtoras e secretoras de insulina. Há muito que se conhece que este processo de autoimunidade está presente na DM1, embora não totalmente esclarecido, apontando-se fatores genéticos e ambientais como os mais determinantes. No lado dos fatores ambientais, as infeções virais, bacterianas e parasitárias constituem as causas mais reconhecidas da doença (Lesavre & Bach, 1993; Notkins & Lernmark, 2001).

A alteração da frequência de determinados antígenos do sistema de histocompatibilidade HLA (do inglês, *Human leukocyte antigen*), somada a infeções virais (agressão ambiental), em respostas imunes inadequadas, determina a destruição autoimune das células beta pancreáticas. Haverá, no entanto, uma predisposição genética, relacionada com o sistema de histocompatibilidade HLA. Qualquer que seja a causa na diabetes tipo 1, mais de 90% das células produtoras de insulina (células beta) do pâncreas são destruídas de modo permanente (Nelson & COX, 2014; Powers, 2006).

Este processo leva a que o indivíduo não tenha produção de insulina e a glicose não entre nas células, permanecendo no sangue e em circulação. Perante o excesso de glicose no sangue, o nosso metabolismo fisiológico tenta eliminar pela urina esse excesso. Isto origina uma perda de líquidos corporais por excesso de micção e uma das consequências mais conhecidas é a manifestação de sede do indivíduo diabético. Também é notada a modificação do apetite e o indivíduo sente mais fome (Grossi, Cianciarullo, & Manna, 2003).

Esta forma representa 10 a 20% dos casos de diabetes diagnosticados e caracteriza-se, então, por deficiência absoluta da produção de insulina no pâncreas. A principal função da insulina é promover o anabolismo, ou seja, sintetizar e armazenar os nutrientes ingeridos principalmente no fígado, tecido muscular e adiposo. No fígado, a insulina estimula o armazenamento de glicogénio, no músculo promove a síntese de proteínas e glicogénio. No tecido adiposo, promove o armazenamento de triglicéridos, estimulando a lipase lipoproteica e o transporte de glicose, e inibindo a lipólise intracelular (Sartorelli & Franco, 2003).

A consequente deficiência de insulina é grave e, para sobreviver, o indivíduo com diabetes tipo I precisa de recorrer a injeções diárias de insulina exógena. Os sintomas desta disfunção de falta de insulina e excesso de glicose acumulada no sangue são sobretudo: sede excessiva, micção frequente, perda súbita de peso, aumento da fome, visão turva, fadiga, entre outros (Powers, 2006).

2.1.2.2 Diabetes mellitus tipo 2

A diabetes mellitus tipo 2 é a forma mais comum da diabetes, afeta cerca de 80 a 95% dos doentes e normalmente estas pessoas são não-insulino dependentes (DMNID) (Lopez, Bailey, Rupnow, & Annunziata, 2014; Scully, 2012).

A DM2 é especificamente definida como uma condição caracterizada por hiperglicémia resultante da incapacidade do organismo de usar a glicose em circulação no sangue para a obtenção de energia, ou o pâncreas não produz insulina suficiente ou o organismo não é capaz de utilizar a insulina corretamente (American Diabetes Association, 2014).

Este processo, em que o organismo não responde adequadamente à insulina produzida pelo ele próprio, é conhecido como resistência à insulina. Esta insuficiência orgânica leva à hiperglicémia, hipertrigliceridemia e elevação das frações do colesterol, sendo uma causa da DM2 (Oliveira et al., 2007). Uma das consequências da resistência à insulina é à disfunção do endotélio da artéria, que é a camada mais interna de um vaso sanguíneo. O endotélio é um órgão endócrino de grande potencial, produz uma série de substâncias que atuam tanto na própria artéria, como longe dela (Grossi et al., 2003).

A incapacidade funcional das células beta e a resistência à insulina são as primeiras características de intolerância a glicose, que constituem a base para o desenvolvimento da DM 2. Uma vez que o processo de disfunção das células beta começa antes do aparecimento da redução de tolerância à glicose, a função dessas células já está substancialmente reduzida, cerca de 50%, quando a DM 2 é diagnosticada. Mas não é só a função das células beta que está reduzida, também a massa das células está diminuída, o que contribui para a fisiopatologia da diabetes tipo 2. A histologia das células beta de indivíduos com diabetes tipo 2 mostra um processo inflamatório, caracterizado por a presença de citocinas, células em apoptose, a infiltração de células imunitárias, depósitos amiloides, e, eventualmente, fibrose. Este processo inflamatório é provavelmente a consequência combinada de dislipidemia e hiperglicemia (Donath et al., 2008; Lupi & Del Prato, 2008).

A evidência mostra que na diabetes tipo 2, há uma redução do número efetivo de células beta e da massa celular que contém a insulina. Neste processo a perda de células beta pancreáticas por apoptose parece desempenhar um papel importante no desenvolvimento da deficiência de insulina e o aparecimento e/ou progressão da doença. Parece existir um desequilíbrio de replicação de células beta e apoptose, cujos mecanismos ao nível molecular ainda se desconhecem (Lupi & Del Prato, 2008).

O que realmente se sabe é que a diabetes de tipo 2 é a forma mais comum de diabetes na população mundial, e geralmente desenvolve-se em pessoas com fatores de risco conhecidos e predisposição genética, e a sua patogénese parece também estar relacionada com causas ambientais (Jonietz, 2012).

Na atualidade, o principal fator de risco para diabetes tipo 2 é a obesidade, em especial a obesidade abdominal. A obesidade é frequentemente associada a dietas com alto teor de gorduras, carboidratos e falta de atividade física. A obesidade promove uma redução da sensibilidade dos tecidos-alvo ao efeito da insulina. Essa sensibilidade diminuída à insulina é frequentemente descrita como resistência à insulina. Outros fatores de risco predisponentes incluem baixos níveis de HDL (do inglês *High Density Lipoprotein*), considerado o “bom colesterol” e o estilo de vida sedentário (Blair, 2016; Ismail-Beigi, 2012).

Sendo uma patologia característica da idade adulta, ultimamente assiste-se a um desenvolvimento preocupante que é o aumento da diabetes tipo 2 em crianças e jovens. Muito provavelmente este aumento da incidência nesta faixa etária está relacionado com o aumento da obesidade infantil. A idade, a etnia e a hereditariedade são fatores de risco não-modificáveis, mas que também contribuem para a predisposição da diabetes tipo 2 (Blair, 2016).

Os sintomas da diabetes tipo 2 como a poliúria, a polidipsia e a polifagia são também frequentemente observados na diabetes tipo 1. A grande diferença é que na pessoa com diabetes tipo 2 estes sinais relacionados com a hiperglicémia, desenvolvem-se mais lentamente e podem passar despercebidos por meses e anos. Para além dos sintomas clássicos atrás mencionados, incluem-se ainda outros mais vagos como a fadiga, ganho de peso, feridas que cicatrizam muito lentamente, infeções frequentes, como, por exemplo, as infeções fúngicas vaginais e na bexiga, alterações visuais e alterações na sensibilidade com sensação de “formigamento” e “alfinetadas” nos pés (Powers, 2006).

Com o decorrer do tempo, a constante concentração elevada de glicose sérica induz lesão nos vasos sanguíneos, nos nervos e noutras estruturas internas. Substâncias complexas derivadas da glicose acumulam-se nas paredes dos pequenos vasos sanguíneos, provocando espessamento e rutura dos mesmos. Ao espessarem, esses vasos transportam cada vez menos sangue, especialmente para a pele e para os nervos. O mau controlo da concentração sérica de glicose tende a produzir aumento da concentração sérica de substâncias lipídicas, acarretando a formação acelerada de placas nos vasos sanguíneos, vulgo, aterosclerose. A aterosclerose é 2 a 6 vezes mais comum nos indivíduos diabéticos que nos não diabéticos e ocorre igualmente em homens e mulheres (Guyton et al., 2006).

A má circulação, seja através dos pequenos vasos sanguíneos seja através dos grandes vasos, pode lesar o coração, o cérebro, os membros inferiores, os olhos, os rins, os nervos e a pele. O mau suprimento sanguíneo para a pele também pode acarretar a formação de úlceras e todas as feridas cicatrizam mais lentamente. As úlceras dos pés podem tornar-se tão profundas e infetadas e cicatrizar tão mal que pode ser necessária a amputação de uma parte do membro inferior. As evidências revelam que as complicações da diabetes podem ser

evitadas ou retardadas através do controlo da concentração sérica de glicose (Guyton et al., 2006).

Assim, as complicações da diabetes podem ser classificadas em duas categorias: microvasculares e macrovasculares. As complicações microvasculares são devidas a danos de pequenos vasos sanguíneos. As complicações macrovasculares são devidas a danos nos vasos sanguíneos de maior calibre (Powers, 2006).

As complicações microvasculares envolvem danos nos rins causando a nefropatia diabética, levando à insuficiência renal. Nos olhos causa a retinopatia, levando à cegueira, e nos nervos originam a neuropatia, que causa, entre outros, o distúrbio conhecido por pé diabético, podendo resultar em infeções e amputações. As complicações macrovasculares incluem doenças cardiovasculares, tais como o acidente vascular cerebral, o enfarte do miocárdio e a insuficiência cardíaca e redução do fluxo sanguíneo para as pernas, o que também contribuiu para pé diabético. Por isso as amputações de membros inferiores são aproximadamente 10 vezes mais frequentes em pessoas com diabetes do que em indivíduos sem diabetes em países desenvolvidos. As complicações macrovasculares são mais intensas em indivíduos com diagnóstico de diabetes tipo 2 em idades precoces (American Diabetes Association, 2014, 2015a).

A DM está associada a taxas de morbilidade e mortalidade significativas. Por exemplo, o risco de morte entre as pessoas com diabetes mellitus tipo 2 é cerca de duas vezes mais do que em pessoas da mesma idade sem DM2, sendo a sétima principal causa de morte nos Estados Unidos da América. Além disso, a DM2 é a principal causa de insuficiência renal, de amputações não traumáticas de membros inferiores e de novos casos de cegueira entre os adultos nos Estados Unidos, e é, também, uma das principais causas de doença cardíaca e de acidente vascular cerebral (Molitch, 2013).

2.1.2.3 *Diabetes gestacional*

A diabetes gestacional é definida como a tolerância diminuída aos hidratos de carbono, de graus variados de intensidade, diagnosticado pela primeira vez durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto (American Diabetes Association, 2013).

Os fatores de risco associados à diabetes gestacional são semelhantes aos descritos para a DM2, incluindo, ainda, idade superior a 35 anos, ganho excessivo de peso na gravidez atual, deposição central excessiva de gordura corporal, baixa estatura, crescimento fetal excessivo (macrossomia), hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual, antecedentes obstétricos de morte fetal ou neonatal (American Diabetes Association, 2013).

2.1.3 PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA

Têm vindo a ser descoberto os múltiplos genes que contribuem para a DM humana. Foram descritos mais de vinte *loci* que conferem suscetibilidade à DM, estando os mais importantes estão localizados nos cromossomas 1, 2, 6 e 11 (Kelly et al., 2003; Srikanta, Ganda, Rabizadeh, Soeldner, & Eisenbarth, 1985; Xie, Chang, & Zhou, 2014).

Os genes do complexo major de histocompatibilidade (MHC do inglês *Major Histocompatibility Complex*) conferem maior risco relativo para desenvolver DM1. Há entre 3 e 50 para o maior número de haplótipos predisponentes e genótipos de predisposição em comparação com menos de 3 para outros genes não-MHC (Kantárová & Buc, 2007) além de várias outras doenças autoimunes (Barker, 2006; Jahromi & Eisenbarth, 2007).

A região do sistema HLA, localizada no MHC, situa-se numa região que se estende por 3.600 kpb no braço curto do cromossoma 6 (6p21.3) e constitui o principal *locus* de suscetibilidade para DM1 (40% a 50% de risco genético para DM tipo 1). Cerca de 30% da população geral apresenta algum grau de predisposição genética, mas apenas 0,5% evolui para DM1 (Eisenbarth G. S., 2004; Kelly et al., 2003).

A região MHC, altamente polimórfica, compreende genes agrupados em classe I (teloméricos) e classe II (centroméricos), separada pelos genes classe III. As moléculas de classe I e II estão envolvidas com a apresentação de peptídeos patogénicos aos linfócitos T e a resposta imune adaptativa. Na região classe II estão também localizados genes que codificam diversas proteínas citosólicas, associadas ao transporte e ao processamento de antígenos (TAP1 e TAP2). Já a região classe III é responsável por proteínas importantes na resposta imune, como a proteína do choque térmico 70 (HSP do inglês *heat shock protein*), o complemento (C2 e C4) e o fator de necrose tumoral (TNF) (Eisenbarth G. S., 2004; Kelly et al., 2003; Reveille, 2006).

As moléculas de classe I do sistema HLA, expressas na maioria das células somáticas, estão relacionadas ao processamento e à apresentação de antígenos intracelulares. São compostas por duas cadeias polipeptídicas ligadas não co-valentemente, codificadas pelos genes A, B e C do cromossoma 6 (cadeia α) e o gene do cromossoma 15 (cadeia β 2-microglobulina) (Kelly et al., 2003; Srikanta et al., 1985).

As moléculas de classe II do sistema HLA são expressas num grupo de células do sistema imune, que incluem monócitos, macrófagos, células dendríticas, epiteliais tímicas, linfócitos B e linfócitos T ativados, e atuam no processamento e na apresentação de proteínas extracelulares. São compostas de duas cadeias polipeptídicas alfa e beta associadas não co-valentemente, ambas codificadas por genes do MHC (Jahromi & Eisenbarth, 2007). Os segmentos aminoterminais alfa 1 e beta 1 interagem para formar a fenda de ligação peptídica. As proteínas extracelulares, capturadas pelas células apresentadoras de antígenos (APCs, do inglês *Antigen-presenting cells*), são degradadas, e os peptídeos resultantes ligam-se às fendas de ligação peptídica das moléculas de classe II. Tais complexos serão reconhecidos como próprios ou não próprios pelos recetores dos linfócitos T (TCR, do inglês *T-cell receptor*), determinando a resposta imunológica a ser desenvolvida (Kantárová & Buc, 2007; Kelly et al., 2003).

2.1.3.1 Diabetes mellitus Tipo 1

O locus IDDM1 (do inglês, *Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 1*) da região HLA Classe II, no braço curto do cromossoma 6 (6p21), codifica múltiplos genes envolvidos na função e regulação da resposta imune e constitui o principal determinante genético da DM1 (Kantárová & Buc, 2007). O risco associado ao genótipo HLA é definido pela combinação de alelos de suscetibilidade e de proteção. O maior risco é conferido pelos haplótipos de predisposição: HLA-DQA1*0501-DQB1*0201 (DQ2) (geralmente herdado com o DRB1*0301 [DR3]) e HLA-DQA1*0301-DQB1*0302 (DQ8) (geralmente herdado com DRB1*0401 ou DRB1*0405 [DR4]). Os alelos de proteção são: HLA DRB1*1501/DQA1*0102- DQB1*0602 (DR2-DQ6) (Kantárová & Buc, 2007; Kantarova, Vrlik, & Buc, 2012).

Um indivíduo portador de genótipo HLA de elevada predisposição para a DM1 contabiliza um risco absoluto de apenas 5% para desenvolver a doença pelos 15 anos de idade. Esse risco quadruplica na presença de história familiar de DM1, sugerindo o efeito aditivo de outros genes (Kantárová & Buc, 2007; Kantarova et al., 2012).

Os 3 principais loci não-HLA estabelecidos na DM1 são: o número variável de frequências repetidas (VNTR do inglês, *variable number of tandem repeat*) do gene da insulina (IDDM2), o gene cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen (CTLA4) e o gene protein tyrosine phosphatase nonreceptor-type 22 (PTPN22) (Silva, Mory, & Davini, 2008).

O locus IDDM2 (do inglês, *Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 2*) constitui o segundo maior locus de suscetibilidade para DM1. Localiza-se no gene da insulina, no braço curto do cromossoma 11 (11p15.5) e contribui com 10% da suscetibilidade genética para a doença. A associação mais forte foi definida para a região VNTR, extremamente polimórfica, que compreende 3 classes de alelos de acordo com o seu tamanho, sendo este determinado pelo número de repetições. Com distribuição bimodal, os alelos tendem a agrupar-se em intervalos de 30-60 repetições (alelos classe I) ou de 120-170 repetições (alelos classe III), sendo os alelos classe II, com um número intermédio de repetições, extremamente raros (Lucassen et al., 1993; Owerbach & Aagaard, 1984).

O gene da insulina é ativamente transcrito no timo enquanto os diferentes alelos modulam a tolerância à insulina através da sua concentração local. Comparativamente aos alelos classe I, os alelos classe III associam-se a uma transcrição de insulina 2 a 3 vezes superior e otimizam uma seleção negativa de linfócitos T autorreativos ou uma seleção positiva de células T reguladoras. A homozigotia para alelos VNTR classe I (genótipo AA) determina níveis mais baixos de insulina no timo, que podem conduzir à autoimunidade (Heath et al., 1998).

O gene *CTLA4*, localizado no braço longo do cromossoma 2 (2q23), codifica uma molécula da superfície celular da superfamília das imunoglobulinas (Heath et al. 1998). Inúmeros polimorfismos deste gene têm sido associados à DM1 devido ao seu papel regulador da resposta imune. O polimorfismo 49A>G do gene *CTLA4* (genótipo A/G) associa-se a uma maior predisposição para o desenvolvimento da DM1 ou de outras patologias autoimunes (Kantárová & Buc, 2007).

Por fim, o gene *PTPN22*, localizado no braço curto do cromossoma 1 (1p13), codifica a proteína tirosina fosfatase, que é expressa primariamente nos tecidos linfoides, e inibe a ativação das células T. O polimorfismo C1858T do gene *PTPN22* (genótipo CT/TT), à semelhança do anterior, predispõe ao desenvolvimento de patologia autoimune, nomeadamente DM1 (Heath et al., 1998).

2.1.3.2 Diabetes mellitus Tipo 2

A DM2, porque é uma doença poligénica por excelência, tem mais de 40 *loci* genéticos referenciados. No entanto, coletivamente explicam menos de 10% do componente genético da doença (Grant, Hakonarson, & Schwartz, 2010). A natureza heterogénea da DM2 e a complexidade nos seus padrões de transmissão genética limitam a identificação precisa dos genes que contribuem para a doença. Os estudos de associação do genoma completo «Genome-wide Association Study (GWAS)» têm introduzido e validado sucessivamente novos *loci*, mas, curiosamente, muitos parecem associar-se mais à secreção insulínica do que à insulinoresistência (Florez, 2008).

Atualmente, o gene *transcription factor-like 2 (TCF7L2)* no cromossoma 10 (10q25) constitui o principal marcador genético associado à DM2. O *TCF7L2* é um fator de transcrição envolvido na via de sinalização intracelular Wnt que está associada à proliferação celular. O polimorfismo *TCF7L2* C7903146T (genótipo CT/TT) associa-se a um aumento de aproximadamente 50% no risco de DM2 dos indivíduos portadores (Zeggini & McCarthy, 2007).

Estudos de associação genética têm demonstrado que os indivíduos portadores do polimorfismo rs13266634 C>T no gene *SLC30A8* possuem um maior risco para o desenvolvimento de DM2 (Sladek et al., 2007). O gene *SLC30A8*, localizado no cromossoma 8 (8q24.11), codifica a proteína ZnT8 que efetua o transporte de zinco para o citoplasma celular e pelos grânulos secretores de insulina nas células beta pancreáticas (Kawasaki, 2012).

2.1.3.3 DM1, DM2, LADA: semelhanças genéticas

Vários estudos epidemiológicos revelaram uma associação positiva entre a história familiar de diabetes mellitus e o risco de aparecimento de novos casos, tanto de DM1 como de DM2. Na Suécia, 32% das pessoas com diabetes tipo 1 referiram um familiar com DM2, comparativamente a 12,5% de casos no grupo de referência de não diabéticos (Dahlquist et al., 1989). Na Finlândia, 14% das famílias com mais de um elemento diabético tipo 2 apresentaram também no seu seio uma pessoa com diabetes tipo 1 (Li et al., 2001). A presença de uma história familiar com DM1 e DM2 também parece aumentar a frequência de LADA. Os anticorpos antiglutamato descarboxilase 65 kDa (Acs anti-GAD) foram mais frequentemente identificados em pessoas com diabetes tipo 2 provenientes destas famílias (18%) do que naqueles provenientes de famílias em que apenas havia o diagnóstico de casos de DM2 (8%) (Li et al., 2001).

Indivíduos com história familiar apenas de diabetes tipo 2 apresentaram maior IMC mas concentrações em jejum de peptídeo C inferiores, o que reflete menos complicações cardiovasculares, em comparação com doentes com história familiar de diabetes tipo 1 e tipo 2 (Li, Isomaa, Taskinen, Groop, & Tuomi, 2000).

Por outro lado, uma «predisposição genética dupla» parece induzir um fenótipo intermédio na pessoa com diabetes. Nas famílias com casos de DM1 e DM2 as pessoas com diabetes tipo 1 apresentam maior resistência à insulina e mais complicações cardiovasculares (Bjornstad, Snell-Bergeon, Nadeau, & Maahs, 2015; Orchard, Costacou, Kretowski, & Nesto, 2006).

Estes dados sugerem uma profunda influência de uma história familiar de diabetes e que uma grande percentagem de pessoas com diabetes pode ter os processos genéticos de DM1 e de DM2 a contribuir para o seu fenótipo e que a LADA poderá constituir a intersecção genética entre estas 2 entidades. Tudo aponta para uma interação genética entre tipo 1 e tipo 2 diabetes e a importância de um fundo genético compartilhado.

As pessoas com LADA, de forma similar ao verificado na DM1, apresentam uma maior frequência de alelos HLA de suscetibilidade, quer em comparação com as pessoas com diabetes tipo 2 (27 vs. 6,9%) (Cervin et al., 2008), quer com a população geral (16,9 vs. 7,3%) (Desai et al., 2007). No entanto, contabilizam uma maior frequência de alelos protetores (8,1%) comparativamente às pessoas com DM1 (3,2%) (Cervin et al. 2008). Este facto é justamente apontado como a possível explicação para a sua evolução mais indolente. Assim, a mediação HLA suporta simultaneamente o conceito de continuidade, com uma tendência decrescente na frequência de alelos de suscetibilidade entre os diferentes subtipos de diabetes. Segundo o estudo de Lin et al. (2008), o haplótipo DQ2 apresentou frequências de 15-21,2% na DM1, de 4,6-12,7% na LADA e de apenas 3,6% na DM2, face a uma frequência de 3,3% no grupo de controlo (Lin et al., 2008).

Como a insulina tem um papel central na patogénese de ambas as formas de diabetes, o seu gene tem sido considerado o candidato ideal para mediar uma suscetibilidade genética comum. As pessoas com diabetes tipo 1 são mais frequentemente homocigóticas para alelos classe I (76%) do que aquelas com diabetes tipo 2 (53%) ou a população geral (56%). As pessoas com LADA apresentam uma frequência do genótipo AA sobreponível à registada nas pessoas com diabetes tipo 1 (Tuomi, 2005). Relativamente aos alelos classe III deste gene, apesar da controvérsia entre os diferentes estudos e de não se comprovar um excesso de homocigotia nas pessoas com diabetes tipo 2, a sua expressão parece associar-se a

hiperinsulinémia em jejum, maior insulinoresistência e maior índice de massa corporal (O'Dell et al., 1999).

Relativamente aos outros 2 principais *loci* não-HLA estabelecidos na DM1, as pessoas com LADA também registam uma maior frequência dos genótipos de suscetibilidade. O genótipo A/G do gene CTLA4 apresenta uma frequência similar à verificada nas pessoas com DM1 (69%) (Cosentino et al., 2002). Os genótipos CT/TT do gene *PTPN22* contabilizam uma frequência decrescente nas pessoas com DM1 (32%), LADA (29,7%), DM2 (23%) e o grupo de controlo não diabético (17,1%) (Cosentino et al. 2002).

A identificação do gene *TCF7L2* como o principal gene de suscetibilidade para o desenvolvimento de DM2 possibilitou testar novas hipóteses de mediação genética. Apesar de não se verificar um aumento da frequência dos genótipos CT/TT do referido gene na DM1, as pessoas com LADA registam um aumento da sua frequência muito semelhante ao verificado naquelas com diabetes tipo 2 (Field et al., 2007). A homozigotia para este alelo é mais frequente em indivíduos mais jovens (Bakhtadze et al., 2008), com menor índice de massa corporal (Field et al. 2007), e condiciona uma concentração de peptídeo C inferior (Szepietowska et al., 2010).

Por fim, o *locus SLC30A8*, incrementador de risco para o desenvolvimento de DM2 codifica a proteína ZnT8, alvo major para autoanticorpos (Acs anti-ZnT8) na DM1 (Kantarova et al., 2012; Vermeulen et al., 2011).

2.1.4 AUTOIMUNIDADE

2.1.4.1 Imunidade humoral

Até ao momento, tem sido a presença de autoanticorpos antigénios específicos que tem permitido distinguir a DM1 e a LADA da DM2. Aos quatro autoanticorpos mais amplamente utilizados: anticitoplasma das células dos ilhéus de Langerhans (ICA, do inglês *Islet Cell Antibody*), anti-insulina (IAA, do inglês *Insulin Auto Antibody*), antitirosina fosfatase (Acs anti-

IA-2) e antidescoboxilase do ácido glutâmico (GAD, do inglês *Glutamic Acid Decarboxylase*) (Bingley, 2010), associaram-se recentemente os anticorpos anti-ZnT8, que parecem complementar o papel dos anteriores na identificação de DM1 (Kantarova et al., 2012; Vermeulen et al., 2011).

Na DM1 a expressão dos marcadores de autoimunidade vai-se combinando em diferentes proporções ao longo da evolução da doença, na LADA os principais anticorpos identificados são os ICA e os anti-GAD, de forma isolada ou em combinação com os anticorpos anti-IA-2 e os anticorpos anti-ZnT8. Isoladamente, cada um destes dois últimos anticorpos apresenta frequências semelhantes e pouco significativas (Lampasona et al., 2010). Os anticorpos anti-insulina, que constituem um marcador específico da DM1, pela sua raridade em adultos, são aparentemente desprovidos de utilidade na LADA (Juneja et al., 2001). Estes doentes apresentam frequentemente positividade isolada para os anticorpos anti-GAD, sendo que a sua existência é suficiente para identificar uma maior deficiência de insulina em relação à DM2 (Harrison, 2001).

Doentes com múltiplos anticorpos identificados, ou elevados títulos de anticorpos anti-GAD, apresentam uma aproximação gradual às características fenotípicas da DM1, menor idade à data do diagnóstico, menor concentração de peptídeo C, maior probabilidade de vir a necessitar de insulina (Buzzetti et al., 2007; Van Deutekom et al., 2008; Hawa et al., 2013) e maior probabilidade de associar outros processos autoimunes (Zampetti et al., 2012). Alguns autores defendiam inclusivamente a subdivisão em LADA tipo 1 e LADA tipo 2, consoante a maior aproximação às características fenotípicas de cada subtipo de diabetes (Lohmann et al., 2001). A frequência de genótipos HLA de suscetibilidade para DM1 também se associa com a concentração sérica dos anticorpos anti-GAD: frequências de 30% em casos de concentrações baixas do anticorpo, quase 50% em concentrações elevadas (Lohmann et al. 2001).

Além de diferenças na positividade e no agrupamento dos autoanticorpos identificados, também parecem existir diferenças antigénicas específicas entre a LADA e DM1 que podem justificar as suas diferentes evoluções. Os anticorpos anti-GAD e Acs anti-IA-2 constituíam 60% dos autoanticorpos anti-ilhéus identificados em pessoas com diabetes tipo 1, mas apenas

37,5% dos autoanticorpos naquelas com LADA. Estes dados sugerem a existência de outros antigénios ainda não caracterizados (Seissler et al., 1998).

A subclasse Ig4 dos anticorpos anti-GAD é predominante no soro das pessoas com LADA, o que condiciona uma resposta Th2 dominante em apoio a uma resposta imune mais controlada (Hillman et al., 2004). Esta restrição de subclasse pode ser geneticamente determinada, dependente dos antigénios que mantêm a produção dos anticorpos ou resultado de fatores regulatórios (Hawa et al., 2000).

O processo de reconhecimento do antigénio GAD65 é diferente. Os anticorpos das pessoas com LADA apresentam uma menor ligação à porção terminal-COOH do GAD65 (65 vs. 90%) e uma maior ligação à porção terminal-NH₂ (20 vs. 5%), comparativamente às pessoas com DM1 (Hampe et al., 2002).

Verificou-se também, na LADA, maior reatividade a uma proteína de tirosina fosfatase 2 específica (IA-2256-760). Através da utilização de 7 partículas IA2 sintetizadas verificou-se que a especificidade deste marcador, atualmente, poderá estar a ser subestimada através da análise dos autoanticorpos clássicos (Tiberti et al., 2008).

2.1.4.2 Imunidade celular

Aproximadamente 50% das pessoas com diabetes tipo 1 sem autoanticorpos identificados são portadores de alelos de alto risco, alertando para a presença de autoimunidade atualmente indetetável apenas pela pesquisa de anticorpos (Wang et al., 2007). Ao longo dos anos identificou-se quer na DM1 quer na LADA reatividade das células T a múltiplas proteínas dos ilhéus (Brooks-Worrell et al., 1999; Herold et al., 2009; Seyfert-Margolis et al., 2006). A presença de células T reativas correlaciona-se diretamente com a disfunção pancreática. Estas identificam os indivíduos com maior lesão da célula beta, em comparação com a demonstração isolada da presença de autoanticorpos (Goel et al., 2007).

Na LADA esta reatividade apresenta uma magnitude inferior e é mais heterogénea do que na DM1. Ambas apresentam resposta semelhante para proteínas de regiões específicas,

nomeadamente na vizinhança dos 97 kDa, mas diferem na resposta a proteínas de outras regiões, espelhando assim semelhanças, mas mantêm diferenças, dos mecanismos regulatórios (Brooks-Worrell et al., 1999).

A incapacidade dos métodos atuais na identificação de autoanticorpos afastou durante algum tempo o conceito da existência de fenómenos imunológicos na DM2. No entanto, a identificação de autorreatividade das células T em pessoas com fenótipo de DM2, sem autoanticorpos identificados (designados por T-LADA), evidenciou o papel da autoimunidade no progressivo declínio da célula beta observada nestes doentes (Brooks-Worrell et al., 2011).

Estes achados permitem a utilização de novos marcadores para o diagnóstico, com a vantagem de menores flutuações individuais do que o doseamento de autoanticorpos (cuja negatividade aumenta tanto com a idade aquando do diagnóstico como posteriormente com o decorrer do tempo) (Wang et al., 2007). No entanto, são ainda necessários estudos longitudinais complementares que avaliem as repercussões destes achados com o passar do tempo, na falência da célula beta ou no aparecimento de autoanticorpos (Brooks-Worrell et al. 2011).

2.1.4.3 Insulinorresistência

A insulinorresistência é universalmente reconhecida na patogénese da DM2 (DeFronzo, 2009), mas também parece contribuir para a história natural da DM1 (Bingley, Mahon, & Gale, 2008) e da LADA (Chiu et al., 2007).

Em 2001, Wilkin defendeu o conceito da insulinorresistência na patogénese DM1 ao sugerir a intervenção de três principais processos, denominados «aceleradores», nos diferentes subtipos de diabetes: (1) insulinorresistência, (2) autoimunidade e (3) constituição física (sobrecarga ponderal ou obesidade) (Wilkin, 2001). Esta teoria, reconhecida como «hipótese do acelerador», representou uma perspetiva inovadora na compreensão da evolução da diabetes mellitus, mas despoletou uma grande controvérsia na comunidade científica.

Mais tarde este princípio do acelerador volta a ser reafirmado, argumentando que a diabetes tipo I e diabetes tipo II são a mesma doença da resistência à insulina, com diferentes origens genéticas. Esta hipótese não nega o papel da autoimunidade embora não lhe atribua a primazia no processo de desregulação. Distingue a diabetes tipo II e tipo I somente pela variável tempo, o ritmo mais rápido refletindo o genótipo mais suscetível de apresentação inevitavelmente mais cedo (diabetes na infância). A resistência à insulina está intimamente relacionada com o aumento do excesso de peso e obesidade, uma tendência que a hipótese considera fundamental para o aumento da incidência da diabetes no mundo desenvolvido e em desenvolvimento. Assim, a diabetes tipo I e tipo II apresenta-se como um “*continuum*” onde a interação infinitamente variável entre resistência à insulina e a resposta genética determina a idade em que a perda de células beta se torna crítica, surgindo, assim, a diabetes no adulto e na infância da mesma forma (Wilkin, 2009).

Até ao momento não existem dados que comprovem o papel de acelerador da insulinoresistência na apoptose das células beta ou no desenvolvimento de autoimunidade (Furlanos, Harrison, & Colman, 2008). A resistência à insulina funciona apenas como uma covariável que acelera o desenvolvimento da doença em indivíduos geneticamente predispostos e incapazes de acompanhar o aumento das necessidades de insulina, por apresentarem a função das células beta comprometida (no caso da DM1 por um processo autoimune) (Bingley et al., 2008).

Chiu et al. (2007) verificaram pelo modelo homeostático de medição de resistência à insulina (HOMA-IR do inglês, *homeostatic model assessment-insulin resistance*) ajustado ao índice de massa corporal, que as pessoas com LADA apresentavam valores de insulinoresistência significativamente superiores aos do grupo de controlo não diabético e comparáveis aos das pessoas com diabetes tipo 2. Uma vez que as pessoas com LADA frequentemente são obesas, a interação da insulinoresistência (característica da DM2) com a lesão autoimune da célula beta (característica da DM1) poderá determinar a sua progressão clínica. Este estudo inferiu ainda que as pessoas com LADA apresentavam um risco semelhante ao das pessoas com diabetes tipo 2 para o desenvolvimento de comorbilidades associadas à insulinoresistência, como sejam, a dislipidémia, a disfunção endotelial, a hipertensão, a coagulopatia e a aterosclerose (Chiu et al., 2007).

Este é um tema controverso, existindo trabalhos recentes que mostram que a frequência de síndrome metabólica em doentes com LADA (37,3%) é superior à apresentada por pessoas com DM1 (15,5%) e inferior à apresentada por pessoas com DM2 (67,2%) (Mollo et al., 2013).

2.1.4.4 Disfunção da célula beta

Na DM1, a falência pancreática está predominantemente dependente de fenómenos autoimunes, que induzem perda celular e consequente dependência de insulina exógena. Na altura do diagnóstico existe uma redução de 70-80% na massa de células beta. A ausência de simultaneidade de fenómenos de necrose e a presença de graus variados de inflamação sugerem que esta perda celular é lenta e progressiva ao longo dos anos (Kloppel et al., 1985; Ozougwu et al., 2013).

Na DM2, o controlo do metabolismo glicémico depende tanto do número total de células beta como da sua capacidade secretora (DeFronzo, 2009). Inicialmente, para compensar uma insulinoresistência constante, verifica-se um aumento tanto da produção e secreção de insulina como do número total de células beta. Posteriormente, este mecanismo compensatório falha, promovendo o despoletar e a progressão da doença (Weir & Bonner-Weir, 2004). São vários os condicionantes de disfunção da célula beta, entre os quais o declínio fisiológico decorrente do envelhecimento, a carga genética individual, o grau de insulinoresistência, a acumulação pancreática de peptídeo amiloide, o desenvolvimento de anomalias do eixo das incretinas, um aumento do stresse oxidativo com acumulação de espécies reativas de oxigénio e um aumento da concentração sérica de glicose e ácidos gordos livres (DeFronzo, 2009).

Alguns destes mecanismos, e muito particularmente o ciclo vicioso induzido pela “glicolipototoxicidade”, não só se correlacionam negativamente com a secreção de insulina como parecem induzir a apoptose celular (Poitout & Robertson, 2008). Os estudos anatomopatológicos iniciais verificaram uma redução de 25-50% na massa de células beta na altura do diagnóstico de DM2 (DeFronzo, 2009; Kloppel et al., 1985). No entanto, quando

ajustada ao índice de massa corporal, essa redução é significativamente maior, com índices apoptóticos 3 vezes superiores (Butler et al., 2003). A regulação da massa de células beta parece envolver um equilíbrio de replicação de células beta e apoptose. Ao nível molecular é sabido que a perda de células beta pancreáticas por apoptose desempenha um papel importante no desenvolvimento da deficiência de insulina e o aparecimento e progressão da doença (Lupi & Del Prato, 2008).

Desta forma, a apoptose das células beta é um processo transversal nos diferentes subtipos de diabetes. Muitos fatores envolvidos em processos específicos da DM1 também medeiam a lesão celular despoletada na DM2: IL-1 β , Fas, fator nuclear- $\kappa\beta$, stresse do retículo endoplasmático e aumento da expressão de c-Myc. Os mediadores inflamatórios inerentes à DM1 (inflamação crónica dos ilhéus) e à DM2 (inflamação sistémica) parecem combinar-se numa via final comum resultando na falência da célula beta (Donath et al., 2008).

Na LADA a disfunção da célula beta tem sido reportada como intermédia entre os 2 principais subtipos de diabetes. As pessoas com LADA apresentam um maior declínio dos níveis de peptídeo C face às pessoas com diabetes tipo 2, mas menor que o reportado nos casos de DM1. As pessoas com diabetes tipo 1 e tipo 2 concentram-se nas mesmas famílias. O perfil genético condiciona o percurso evolutivo das diferentes formas de diabetes. A mediação HLA suporta o conceito de continuidade, no entanto, múltiplos genes parecem prestar uma importante contribuição. A LADA, numa espécie de «intersecção genética», partilha características tanto com a DM1 (genes HLA, *INS*, *PTPN22* e *CTLA4A*) como com a DM2 (gene *TCF7L2*), sendo que variantes alélicas do mesmo gene poderão mesmo contribuir para o desenvolvimento de ambos os subtipos de diabetes (genes *INS* e *SLC30A8*). Esta herança modula o fenótipo do doente, aumentando a positividade para autoanticorpos e prejudicando a secreção de insulina (Hosszúfalusi et al., 2003).

Neste aspeto, a LADA assemelha-se à DM1 ou à DM2, de acordo com o número e a concentração dos autoanticorpos identificados. Além de humoral, também se verificam processos de autorreatividade celular tanto na DM1 e na LADA como na DM2, evidenciando a importância de redefinir conceitos e reconhecer o contributo de fenómenos imunes para a falência da célula beta nas pessoas com diabetes tipo 2. Os processos autoimunes podem

assumir diversas formas, em diferentes indivíduos, com diferentes cargas genéticas, e podem mesmo coexistir com outros processos de doença, nomeadamente com insulinoresistência. Esta associa-se a uma progressão mais rápida da DM1 e contribui para o aparecimento da LADA. Quando ajustados ao índice de massa corporal, os índices de insulinoresistência nas pessoas com LADA e com DM2 são sobreponíveis. Por fim, tanto na DM1 como na DM2 ocorre perda funcional e estrutural das células beta. Fenómenos genéticos, imunológicos e metabólicos parecem convergir em mecanismos moleculares comuns condicionando a apoptose da célula beta (Rolandsson & Palmer, 2010).

Portanto, a hipótese de um «*continuum*» fisiopatológico fundamenta-se no princípio de que, para o desenvolvimento de DM num determinado indivíduo, é necessária a interação de fatores desencadeantes (p. ex., obesidade, sedentarismo) com a sua base individual de suscetibilidade (p. ex., determinantes genéticos). É do tipo de desequilíbrio criado que resulta o aparecimento de manifestações fenotipicamente distintas, aproximando-se mais de um ou do outro extremo do espectro da doença. Dada a sobreposição dos mecanismos fisiopatológicos descritos, a designação de LADA, como entidade isolada, poderá vir a ser retirada.

2.1.5 INFLAMAÇÃO E DIABETES

Durante a última década, tem sido demonstrado uma ligação estreita entre o metabolismo, imunidade e inflamação crónica, com particular acuidade na compreensão dos mecanismos celulares e moleculares da inflamação induzida pela obesidade e as vias de sinalização no cruzamento do metabolismo e inflamação que contribuem para a diabetes (Wellen & Hotamisligil, 2005).

Consideramos importante o conhecimento adquirido sobre as vias inflamatórias e metabólicas da doença como resposta inflamatória à obesidade que contribui para a resistência à insulina. Contudo, a diabetes mellitus é uma doença que afeta não só o metabolismo dos hidratos de carbono mas dos lipídios e das proteínas, sendo a hiperglicémia a sua principal característica. Para além da hiperglicémia a diabetes é seguida por uma tríade

clássica de sinais, que incluem a polidipsia (sede excessiva), a poliúria (urinar em excesso) e a polifagia (fome excessiva). Estes sintomas são consequência da interrupção da homeostasia pela alteração do metabolismo da glicose. A DM produz modificações na circulação micro e macro vascular que originam o desenvolvimento de cinco alterações clássicas que ocorrem de acordo com o descontrolo da doença e que são: a retinopatia, a neuropatia, a nefropatia, as complicações cardiovasculares e as alterações na cicatrização de feridas, sendo a doença periodontal a sexta complicação mais importante (Bascones-Martinez et al., 2011; Mealey & Oates, 2006).

Esta hiperglicémia crónica presente nos doentes diabéticos leva a alterações dos vários sistemas, incluindo o sistema imune. O sistema imunológico apresenta uma atuação geral que didaticamente é dividido em resposta imune inata e adaptativa. Estas repostas interrelacionam-se, mas podem apresentar características diferentes. Apesar de apresentarem várias células e mediadores em comum, a imunidade inata é responsável pela primeira linha de defesa contra agentes estranhos. Por outro lado, a imunidade adaptativa possui mecanismos de defesas mais especializados e ocorre somente quando em função de estímulo reconhecido como não próprio e que a inata não conseguiu eliminar. O sistema imunológico possui íntima relação com qualquer evento que desequilibre a homeostasia do organismo, como, por exemplo, a hiperglicémia crónica presente na DM que gera uma grande resposta inflamatória (Cruvinel et al., 2010; Schuetz, Castro, & Shapiro, 2011).

Em condições normais, a glicémia presente na corrente sanguínea pode ser mantida através de mecanismos de regulação, como a ação da insulina e do glucagon. Estes são produzidos e libertados respetivamente pelas células beta e alfa pancreáticas. A insulina, como já foi descrito, permite a entrada da glicose nas células para obtenção de energia e consequentemente diminui a glicose circulante. Por sua vez, o glucagon pode ser produzido na falta de glicose, por meio de estímulos às células alfa pancreáticas. Desta forma, o glucagon é responsável pela glicogenólise, ou seja, por converter o glicogénio armazenado no fígado novamente em glicose, para assim elevar o nível glicémico de um indivíduo (Nelson & COX, 2014).

Na DM ocorre um desequilíbrio entre os mecanismos regulatórios da insulina, glucagon e glicose, onde há uma falta total ou relativa de insulina ou uma falta de recetores e transportadores nas células, levando, assim, a um excesso de glicose na corrente sanguínea. Esse quadro de hiperglicémia crónica é o que caracteriza a DM, resultando em lesões que conseqüentemente causam alterações sistémicas como a cetoacidose, o coma e até mesmo a morte (Nelson & COX, 2014).

Os principais sintomas da diabetes são: a poliúria, alteração involuntária de peso, a fadiga, a fraqueza, a letargia, o prurido cutâneo e vulvar, além de infeções de repetição. Em número significativo dos casos, a diabetes é assintomática. A deficiência de insulina causa dificuldades ao fígado em compor e manter o seu depósito de glicogénio, causando o acúmulo de glicose na corrente sanguínea, mantendo alto o nível de glicose no sangue, levando assim à hiperglicemia. Com este quadro, ocorre redução na eficiência das células e a alteração dos aspetos imunológicos (Guyton et al., 2006; Sartorelli & Franco, 2003).

Os dados conhecidos sobre stresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial, fatores inter-relacionados na etiologia da doença cardiovascular, mas cuja ligação à diabetes tipo 2 é menos clara. Contudo, os biomarcadores de inflamação e disfunção endotelial, como o ICAM-1 (do inglês, *Intercellular Adhesion Molecule 1*) e E-selectina, têm vindo a ser positivamente associados com a incidência de diabetes tipo 2. No geral, os resultados demonstram que os níveis circulantes mais elevados de stresse oxidativo, dos biomarcadores inflamatórios e da disfunção endotelial precedem claramente o desenvolvimento da diabetes tipo 2 (Odegaard et al., 2016).

2.1.6 CONSEQUÊNCIAS DOS EFEITOS DA DIABETES MELLITUS

A alta concentração dos níveis séricos de glicose resulta em graves efeitos nas células e nos tecidos, podendo conduzir a lesões nos vasos sanguíneos, nervos e outras estruturas. A acumulação de glicose nos vasos sanguíneos produz um espessamento da parede, levando em alguns casos à rutura e à diminuição do transporte de sangue para a pele e para os nervos. A

hiperglicémia tende a aumentar a concentração de lipídios na corrente sanguínea acarretando a formação de placas de ateroma, dita aterosclerose (Guyton et al., 2006).

Devido à má circulação sanguínea e conseqüente má oxigenação, os tecidos do coração, do cérebro, dos membros inferiores, dos olhos, dos rins, dos nervos e da pele podem ser lesados e ter uma recuperação lenta. As lesões causadas na pele, principalmente nos membros inferiores, podem tornar-se em úlceras que facilmente infetam dificultando enormemente a cicatrização. A persistência desse tipo de lesão, leva a necrose tecidual e muitas vezes pode levar à amputação dos membros (Hippisley-Cox & Coupland, 2016).

A DM, como foi dito anteriormente, envolve uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais, cuja inflamação crónica presente na doença, associada a infeções, pode contribuir para o seu agravamento e conseqüente para o desenvolvimento das complicações major, como a nefropatia, retinopatia, neuropatia e doenças cardiovasculares. Sabe-se, também, que a diabetes mellitus pode alterar a remodelação óssea e o processo de biomineralização, promovendo a osteoporose e a osteopenia. Além disso, aumenta o risco e gravidade da doença inflamatória crónica periodontal, em que a reabsorção óssea ocorre (García-Hernández et al., 2012). Os mecanismos pelos quais as altas concentrações de glicose estão relacionadas com os ossos e se desenvolvem as complicações na DM ainda não são totalmente conhecidos.

Embora a etiologia da diabetes tipo 1 permaneça desconhecida, é amplamente conhecido a destruição autoimune das células beta pancreáticas. Embora a presença de vários génotipos de antígenos leucocitários humanos indique a importância para a predisposição genética, cada vez mais se acredita nas causas ambientais para o desencadeamento da doença. Recentemente, a flora microbiana residente foi associada à inflamação crónica o que parece contribuir para o aparecimento da diabetes mellitus tipo 2. Além disso, a flora microbiana é alterada no desenvolvimento da diabetes mellitus tipo 2 e das suas comorbilidades associadas, incluindo a retinopatia diabética, a toxicidade renal, a aterosclerose, a hipertensão, as úlceras do pé diabético, a fibrose quística e a doença de Alzheimer (Zhang & Zhang, 2013).

O que se conhece é que a autoimunidade ativa da DM tipo 1 tem início quando ocorre um desequilíbrio nos mecanismos de tolerância a proteínas próprias, resultando em inflamação dos ilhéus, ou seja, um infiltrado inflamatório nas células beta pancreáticas, composto de linfócitos T e B, macrófagos e células dendríticas (Silva et al., 2008).

Os linfócitos T CD4+ atuam no processo de determinação das reações inflamatórias e secreção das citocinas, especialmente a IL-1, o IFN- γ e o TNF- α , resultando assim na morte das células beta pancreáticas. Os linfócitos T CD4+ também influenciam como células auxiliares ativadoras dos linfócitos T CD8 e linfócitos B produtores de autoanticorpos, formando assim a imunidade humoral (Silva et al., 2008).

Manifestações de autoimunidade são detetáveis em inúmeras condições patológicas que, contudo, não entram na categoria de doenças autoimunes. Um exemplo é a DM tipo 2. O desenvolvimento da diabetes baseado na combinação de autoimunidade celular e resistência à insulina tem dado origem a vários termos, como diabetes dupla (DD), diabetes autoimune de forma latente do adulto (LADA, do inglês *latente autoimmune diabetes of the adult*) ou do jovem (LADY, *of the young*) ou ainda, diabetes mellitus tipo 1,5. O que define este tipo de diabetes é a presença de anticorpos do tipo antidescarboxilase do ácido glutâmico (GADA), antitirosina fosfatase (IA2) e anti-insulina (IAA) (Itariu & Stulnig, 2014).

Na DM tipo 2, a resistência periférica à insulina leva a uma perturbação da homeostase de lipídios, citocinas e produção de adipocitocinas, resultando num aumento sistémico da inflamação, com a presença de maiores níveis de marcadores inflamatórios como a proteína C reativa (PCR), IL-6. Este processo inflamatório é justamente o responsável pela síntese hepática da PCR e TNF- α , citocina amplamente produzida pelos adipócitos, capaz de induzir a resistência à insulina, agravando ainda mais a hiperglicémia e, desta forma, descompensando o paciente (Wang et al., 2012).

Os doentes diagnosticados com DM tipo 2, geralmente estão acima do peso normal, e o excesso de tecido adiposo eleva o risco de desenvolvimento de diversas condições patológicas, como a doença cardiovascular, a esteatose hepática, a hipertensão, a aterosclerose e principalmente a DM tipo 2. A obesidade presente neste tipo de doentes com DM2, associada à inflamação sistémica, é caracterizada pelo aumento das concentrações

circulantes de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, além da ativação de várias kinases que regulam a inflamação e interferem na ação da insulina (Ota, 2013).

O tecido adiposo, considerado um tecido endócrino, é o responsável pela libertação de algumas hormonas, chamadas de adipocinas. A leptina, conhecida como hormona da saciedade, é produzida pelo tecido adiposo e aumenta a expressão do mRNA responsável pela expressão da citocina TNF- α . Sugere-se que a leptina possui um papel modulador na resposta imune, atuando nos processos inflamatórios e patologias imunomediadas. Noutros tecidos, possui funções metabólicas importantes como: secreção de insulina pelo pâncreas, produção de glicose hepática e captação de glicose pelo músculo. A leptina possui efeito pró-inflamatório, aumenta a produção de citocinas, a adesão e fagocitose em macrófagos, além de estimular a proliferação das células T, levando ao aumento da competência imunológica. Contudo, sabe-se que um dos principais fatores para a sua libertação é a presença de insulina. Desta forma, como na maioria dos casos de DM não há insulina circulante, a hiperglicémia torna-se acentuada e conseqüentemente a leptina não é libertada (Silveira et al., 2009).

A principal fonte de resistina, outro tipo de adipocina também relacionada com a obesidade, são os monócitos e macrófagos, o que sugere um importante efeito inflamatório, além de possuir grande ação aterogénica pelo aumento da expressão de moléculas de adesão intercelular-1 e antivasculares-1 em células endoteliais vasculares. Porém, está fortemente relacionada com a resistência à insulina, sendo uma das principais causas da obesidade na DM tipo 2 (Silveira et al., 2009).

Outra patologia relacionada com a DM é a nefropatia diabética, que é a principal causa de insuficiência renal crónica. O maior fator de risco para o seu desenvolvimento é a hiperglicémia, associada aos AGEs, à ativação da proteína C reativa e à expressão exacerbada de diferentes fatores de crescimento. A hiperglicémia pode ainda induzir o aumento da expressão de moléculas de adesão intercelulares (ICAM-1), o que facilita o infiltrado de macrófagos no tecido renal, assim como os AGEs, o stresse oxidativo e a hiperlipidémia. Desta forma, devido às micro alterações vasculares nos rins, logo após o início da diabetes, em especial nos picos de hiperglicémia, o mecanismo de filtração renal é comprometido, permitindo que as proteínas sanguíneas e a glicose passem para a urina (Brownlee, 2005).

Os desequilíbrios associados à DM provocam alterações no sistema imune, exacerbando a disfunção das células polimorfonucleares, as quais estão diretamente ligadas à quimiotaxia, fagocitose e produção de citocinas inflamatórias. Esta patologia pode resultar num aumento sistémico de citocinas inflamatórias, como o TNF- α , por exemplo. Os doentes diabéticos normalmente apresentam altos níveis de citocinas inflamatórias na circulação sanguínea, os quais estão diretamente relacionados com a resistência à insulina. Desta forma, pode-se dizer que a hiperglicémia presente, principalmente em doentes diabéticos descompensados, possui importante papel imunomodulatório, participando ativamente quando associada ao contexto da resposta imunológica de diferentes doenças sistémicas. Sendo assim, o tratamento imunomodulatório tem sido levado em conta como uma perspetiva para futuros tratamentos, para tentar induzir uma tolerância imunológica através de inibidores, como os inibidores de IL-1 β , os bloqueadores de angiotensina, os inibidores da dipeptidil peptidase. Neste sentido, a hipótese formulada sobre o tratamento imunomodulatório sugere uma alteração no perfil inflamatório, diminuindo a secreção de citocinas inflamatórias, enquanto há uma regulação no metabolismo da glicose (Itariu & Stulnig, 2014).

Em face do exposto, conclui-se que a DM é capaz de alterar o sistema imunológico, tanto a resposta inata, quanto a resposta adaptativa. Este efeito ocorre em função da hiperglicémia persistente, levando assim a alterações sistémicas que propiciam a instalação e agravamento de diversas patologias. Este é um tema com grande potencial de expansão de conhecimentos para utilização em pesquisas científicas, uma vez que há perspetivas relatadas de possíveis tratamentos envolvendo o aspeto imunomodulatório como alvo, no contexto da DM.

Assim, a diabetes é acompanhada pelo processo inflamatório e que a presença de inflamação pode preceder o futuro desenvolvimento desta doença. Portanto, são necessários mais estudos com o objetivo de elucidar a possível relação existente entre a ingestão alimentar, o estado inflamatório e a expressão de determinados genes em indivíduos saudáveis para melhor entendimento do processo de desenvolvimento da diabetes e das suas complicações metabólicas associadas.

2.2 ADESÃO À TERAPÊUTICA

2.2.1 EVOLUÇÃO DO CONCEITO DE ADESÃO À TERAPÊUTICA

“The physician must not only be prepared to do what is right himself, but also to make the patient, the attendants, and externals cooperate.”

(Hipócrates)

Talvez tenha sido Hipócrates (século IV a.C.) quem pela primeira vez fez referência à importância do cumprimento dos regimes terapêuticos pelos doentes e da necessidade do médico prescriptor estar alerta para este facto (Vermeire et al., 2001).

Pode-se dizer que esta preocupação com a adesão à terapêutica, que começou muito antes da nossa era, se desenvolveu com a grande produção industrial dos medicamentos que permitiu a massificação do seu consumo. Atualmente, uma percentagem significativa da população mundial tem necessidade de tomar medicamentos para tratar as diferentes patologias, assumindo o medicamento um estatuto primordial na saúde pública.

Neste contexto, a adesão ao tratamento medicamentoso é hoje consensualmente aceite como fundamental para a gestão otimizada de qualquer doença. Apesar da reconhecida importância da adesão à terapêutica na saúde dos indivíduos e da grande atenção que lhe tem sido dada por parte da comunidade científica nas últimas décadas, a não-adesão continua a ser um problema grave de saúde pública. O não cumprimento dos regimes terapêuticos por parte dos doentes assume hoje uma perspectiva de análise muito mais ligada aos custos económicos da doença do que apenas a perspectiva dos custos humanos a ela ligados.

A visão de que os doentes às vezes não seguiam as recomendações do seu médico era aceite como uma imperfeição inevitável da medicina e permaneceu até aos anos 60 (Morgan, 1979). Somente na década de 70, mais precisamente em Maio de 1974 com a realização de um seminário no Centro Médico da Universidade McMaster, Hamilton, Ontário, Canadá, onde se discutiu a “*compliance*” terapêutica, este tema voltou à ribalta científica. A partir dos trabalhos deste seminário resultou a publicação do livro “*Compliance with Therapeutic Regimens*” por David L. Sackett e Bryan Haynes, onde surge a definição de “*compliance*” como “a medida/extensão em que o comportamento do paciente (em termos de tomar medicamentos, seguindo dietas ou executando outras mudanças de estilo de vida) coincide com a prescrição clínica” (Peck, 1977).

Mas a evolução da sociedade em torno da saúde e a crescente tensão financeira entre o uso e os custos dos meios em saúde alargaram ainda mais o conceito de “*compliance*” para fora das fronteiras da relação médico-doente e da terapêutica farmacológica. Para isto muito contribuiu a publicação do livro “*Compliance in Health Care*” por R. Brian Haynes, D. Wayne Taylor and David L. Sackett (1979), que oferece uma visão clara da importância da “*compliance*” nos cuidados de saúde e da forma de aumentar a eficácia terapêutica dos seus procedimentos (Morgan, 1979).

Este conceito de “*compliance*” surge muito ligado ao estrito cumprimento da prescrição médica e a uma relação médico-doente que pressuponha uma atitude passiva e submissa do doente “*following doctors’ orders*”. Esta perspetiva paternalista de equidade desigual entre médico-doente, para além de ser culpabilizante para o doente, não era suficiente para descrever todos os aspetos que podem afetar a “*compliance*”, particularmente em doenças crónicas como a Diabetes (Glasgow, Wilson, & McCaul, 1985).

A partir de finais da década de 90, assiste-se a um maior protagonismo do doente na gestão da sua doença bem como a sua participação nos cuidados de saúde em geral. A mudança cultural do papel do doente para uma visão mais igualitária da relação entre doente/utente e médico promove o declínio do termo “*compliance*”, levando mesmo a Real Sociedade Farmacêutica da Grã-Bretanha a recomendar a substituição do termo “*compliance*” por “*concordance*”. Apesar da mudança de terminologia implicar uma nova abordagem da

relação médico-doente relativamente a um acordo sobre o regime terapêutico, não foi suficientemente aceite por muitos investigadores e profissionais de saúde, fazendo emergir os termos alternativos – “*adherence*” ou “*cooperation*” (Mullen, 1997).

Destes, o termo “*adherence*” rapidamente granjeou popularidade porque parece incorporar as noções de “*concordance*” e “*cooperation*”. Apesar disto, a extensa literatura publicada acerca da não-adesão em particular nas doenças crónicas como a Hipertensão e a Diabetes, mostra um problema de saúde pública sempre presente e complexo (Vermeire et al., 2001).

A falta de uma definição consensual para o termo “*adherence*”, bem como a inexistência de uma medida de adesão à terapêutica considerada “*gold standard*”, fragmenta o estudo das causas da baixa adesão aos regimes terapêuticos e dos seus impactos clínicos (Vermeire et al., 2001).

Ora, as múltiplas perspetivas e métodos de análise da adesão e da não-adesão dificultam não só a comparação dos resultados dos diferentes estudos como impossibilitam uma análise global e integrada desta temática (Horne & Weinman, 1999; Dunbar-Jacob & Mortimer-Stephens, 2001; Donnan, MacDonald, & Morris, 2002; Grant, Devita, Singer, & Meigs, 2003).

Muitos fatores estão, portanto, associados à adesão à medicação e os respetivos resultados em saúde estão dependentes de toda esta complexidade. Portanto, as estratégias para melhorar a adesão terão de ser multidimensionais, exigindo um novo enquadramento conceptual desta problemática (Murray et al., 2004).

As circunstâncias de saúde pública da época levam a Organização Mundial da Saúde a adotar a seguinte definição para doenças crónicas: “*doenças que têm uma ou mais das seguintes características: são permanentes, deixam incapacidade residual, são causadas por alteração patológica não reversível, exigem uma formação especial do paciente para reabilitação, requerem um longo período de supervisão, observação ou cuidado*” (World Health Organization, 2003).

Paralelamente, a Organização Mundial da Saúde tenta uniformizar o conceito de adesão e, para isso, adotou a definição de adesão (*adherence*) à terapêutica de longo prazo ou

crónica, resultante da fusão das definições de Haynes (1979) e de Rand (1993): “*Extensão em que o comportamento da pessoa, na toma da medicação, no seguimento de uma dieta e/ou a execução de mudanças no estilo de vida, coincide com as recomendações de um prestador de cuidados de saúde*” (World Health Organization, 2003).

O conceito de “*adherence*” foi assim proposto em alternativa ao termo “*compliance*”, pressupondo a “*adherence*” um comportamento ativo, voluntário e colaborativo do doente no seguimento do tratamento prescrito pelo médico ou outro profissional de saúde, tendo plena consciência da sua saúde e que a mesma se encontra comprometida com o que deve fazer (Touchette & Shapiro, 2008; Ho, Bryson, & Rumsfeld, 2009; Brown & Bussell, 2011; Spoelstra & Given, 2011).

De facto, o problema da não-adesão nas doenças crónicas, em que cerca de 30 a 50% dos doentes não aderem à terapêutica, apresenta uma dimensão global, independentemente da doença, do tratamento e do prognóstico (Vermeire et al., 2001; World Health Organization, 2003)

A evidência mostra-nos que uma boa adesão à terapêutica está associada a uma mortalidade mais baixa e que a baixa adesão é prejudicial e está associada a um aumento da mortalidade (Simpson et al., 2006).

Numa tentativa de sistematizar a investigação do problema da não-adesão aos tratamentos em doenças crónicas, a Organização Mundial da Saúde propõe em 2003 um modelo de análise dos fatores que influenciam o comportamento de adesão em 5 (cinco) dimensões, a saber:

1. Os fatores sociais e económicos; como o nível de escolaridade, a situação profissional, os apoios sociais, as condições habitacionais, o custo dos transportes e dos medicamentos, a distância ao local de tratamento, a raça, as crenças culturais e as desigualdades sociais, em suma, condições de vida de grande instabilidade e disfuncionalidade familiar. Aparentemente, e de acordo com os dados existentes, os fatores sociodemográficos como a idade, o sexo e o estado civil têm menos impacto na adesão do que os anteriormente referidos (Madureira Dias et al., 2011; World Health Organization, 2003).

2. Os fatores relacionados com os serviços e os profissionais de saúde; onde sobressai a relação médico-doente, mas onde o grau de desenvolvimento dos sistemas de saúde, a acessibilidade aos medicamentos e a taxa de participação, os recursos humanos e técnicos disponíveis nos serviços, os horários e duração das consultas, o conhecimento dos profissionais de saúde acerca das doenças crónicas e da sua gestão, a capacidade do sistema para educar, esclarecer e promover nos doentes comportamentos de autogestão no domicílio, incapacidade do sistema e falta de conhecimento dos profissionais sobre adesão e de intervenções eficazes na comunidade para melhorá-la (Madureira Dias et al., 2011; World Health Organization, 2003).
3. Os fatores relacionados com o tratamento; a compreensão acerca da complexidade do regime terapêutico e dos seus benefícios, a duração, as alterações frequentes na medicação, a ausência imediata de melhoria dos sintomas e os efeitos secundários da medicação, custos dos medicamentos e a consequente falta de apoio médico para lidar com estes fatores (Madureira Dias et al., 2011; Rubin, 2005; World Health Organization, 2003).
4. Os fatores relacionados com a doença; como a gravidade dos sintomas, o grau de deficiência (física, psicológica, social e profissional), a progressão e gravidade da doença, do impacto efetivo do tratamento, bem como as comorbilidades associadas (depressão, etc.). Tudo isto são modificadores importantes e determinantes do comportamento de adesão (Madureira Dias et al., 2011; World Health Organization, 2003).
5. Os fatores relacionados com a pessoa doente; destacam-se os recursos psicológicos, os conhecimentos, as atitudes, as crenças, as perceções e expectativas do indivíduo relativas à doença e aos tratamentos. Conhecimentos e crenças sobre a doença, a motivação, a confiança (autoeficácia) na sua capacidade de se envolver em comportamentos de gestão de doença e expectativas quanto ao tratamento influenciam o comportamento de adesão. Há ainda outros fatores importantes como: o esquecimento, o stresse psicossocial, a ansiedade sobre possíveis efeitos adversos da medicação, o conhecimento inadequado e pouca habilidade na gestão dos sintomas e tratamento da doença, a falta de autopercepção da necessidade de tratamento, a falta de efeito percebido do tratamento, as crenças

negativas sobre a eficácia do tratamento, a incompreensão e não-aceitação da doença, a descrença no diagnóstico, a falta de perceção do risco de saúde relacionada com a doença, a incompreensão das instruções de tratamento, as baixas expectativas de tratamento, o baixo atendimento no follow-up ou pelo aconselhamento e seguimento terapêutico, a desesperança e os sentimentos negativos, a frustração com prestadores de cuidados de saúde, o medo de dependência, a ansiedade sobre a complexidade do regime medicamentoso e o sentimento estigmatizado pela doença. A importância percebida da adesão depende fundamentalmente da motivação intrínseca do doente para aderir ao tratamento prescrito, sendo influenciada pelo valor que ele coloca em seguir o regime terapêutico, ou seja, a relação custo-benefício e o grau de confiança em ser capaz de o seguir (World Health Organization, 2003).

Reconhecer os diversos fatores que podem influenciar a adesão terapêutica permite perceber que as intervenções destinadas a melhorar a adesão passam por estratégias combinadas ao nível cognitivo, comportamental, afetivo, social, entre outros, mas sempre centradas no indivíduo. Dos vários modelos propostos para promover e melhorar a adesão aos medicamentos, destacamos o método *AIDES-Assessment; Individualization; Documentation; Education; Supervision* (Bergman-Evans, 2006).

Este método, assente nas cinco etapas acima referidas, talvez tenha sido o precursor de uma abordagem personalizada da adesão à terapêutica, especialmente vocacionado para adultos idosos. O método AIDES é construído sobre os seguintes princípios:

- 1- *Assessment*- avaliação de medicamentos de forma abrangente;
- 2- *Individualization*- parceria com os doentes para garantir a individualização do regime terapêutico;
- 3- *Documentation*- escolha da documentação informativa apropriada ao indivíduo e de acordo com a sua compreensão;
- 4- *Education*- educação/formação específica e precisa para a faixa etária em causa e das necessidades do indivíduo;
- 5- *Supervision*- controlo permanentemente de todo o processo terapêutico após a iniciação.

Apesar dos avanços entretanto registados no que diz respeito ao acompanhamento terapêutico dos doentes, os conceitos de “*compliance*”, “*concordance*” e “*adherence*” continuam a ser discutidos, estando a sua aplicação muitas vezes dependentes da disciplina e do contexto em que são usados (Aronson, 2007; Ingram, 2009).

A intensa investigação à volta da adesão à terapêutica, na tentativa de encontrar um padrão de medição, fez emergir o termo “*persistence*”. O termo “*persistence*” reflete a continuidade do tratamento e pode ser definido como o período de tempo entre o início da terapêutica até à sua interrupção. Na ausência de um padrão-ouro de medida da adesão, este conceito permite a operacionalização de avaliações da adesão durante o tempo de tratamento. Assim, a “*compliance/adherence*” e “*persistence*” podem e devem ser definidos e medidos separadamente para caracterizar o comportamento de tomar a medicação de forma abrangente (Cramer et al., 2008).

Na verdade, o comportamento da toma de medicamentos é extremamente complexo e individual, exigindo inúmeras estratégias multifatoriais para melhorar a adesão e os resultados em saúde (Brown & Bussell, 2011).

O que tem sido reconhecido como um problema na literatura há mais de 3 décadas não teve a devida abordagem de todas as partes interessadas em torno desta questão e em particular na assistência ao doente. A prova disto são as taxas de adesão à medicação da ordem dos 90%, incrivelmente altas em contexto de ensaio clínico e numa fase de pré-comercialização, em contraste com as taxas de adesão ao produto em ambiente da comunidade do mundo real que atingem os 50% (Epstein, 2011).

A natureza multifatorial da não-adesão à medicação tem sido evidenciada na literatura como barreira à otimização de todos os benefícios das terapêuticas atuais (Heisler et al., 2010; Brown & Bussell, 2011; Theofilou, 2012). Isto tem vindo a implicar uma mudança do modelo tradicional, orientado para a doença, para uma visão holística dos cuidados de saúde, centrados no indivíduo doente. Surge, assim, o conceito de “*Patient-centered care (PCC)*” (Robinson et al., 2008).

O cuidado centrado no paciente (PCC) pode ser visto como uma medida da qualidade dos cuidados de saúde e abrange a tomada de decisão compartilhada entre todos os protagonistas do processo de tratamento. É definido como uma parceria entre os profissionais e os doentes, para garantir que as decisões possam ir ao encontro dos desejos, necessidades e preferências dos doentes e que estes tenham a informação e apoio de que necessitam para tomar decisões e participar nos seus próprios cuidados (Robinson et al., 2008; Ahmed & Aslani, 2014).

No caso concreto da diabetes mellitus tipo 2, inúmeras abordagens têm sido recomendadas para o controlo da diabetes, sendo que as mais eficazes passam por estratégias que levem o doente a melhor compreender e seguir a sua abordagem individual de tratamento.

Assim, uma outra abordagem centrada no doente, conhecida como o modelo designado “*Five Ms of adherence: messaging, motivation, monitoring, money, and mobility*”, cujo objetivo é simplificar esta tarefa de tomar medicamentos e ajudar as pessoas com diabetes no seu quotidiano. Descrevem-se as etapas como:

1. *Messaging*- refere-se à necessidade de encontrar novas abordagens para melhorar a literacia em saúde, melhorar a comunicação entre profissionais de saúde e doentes para induzir um interesse e desejo contínuo dos doentes em alcançar os resultados ideais. Esta nova abordagem é necessariamente centrada no doente.
2. *Motivation*- refere-se mais à capacidade dos profissionais de saúde de ouvir e compreender as preocupações dos doentes diabéticos e, deste modo, ensinar, motivar e capacitar os diabéticos para que eles sejam participantes na sua própria gestão clínica.
3. *Monitoring*- refere-se não só ao autocontrolo básico da glicémia pelo doente, mas ajudar os diabéticos a adquirir comportamentos de monitorização permanente para cumprir os horários da medicação, da medição da glicose, do exercício e da dieta de um modo autónomo e responsável.
4. *Money*- refere-se à maneira como o doente olha para os custos dos tratamentos da diabetes e para os benefícios. Há evidências de que os custos influenciam negativamente

a adesão, por isso, é necessário intervir também a este nível para melhorar a adesão à medicação.

5. *Mobility*- refere-se a assegurar que os medicamentos podem ser tomadas a horas certas e que a dieta, exercício e automonitorização pode ser realizada por diabéticos com ocupação profissional e um estilo de vida ativa (Bloomgarden & Dagogo-Jack, 2011).

No caso concreto da diabetes mellitus, o problema da dificuldade de cumprir a adesão ao regime terapêutico é considerado um dos principais fatores que podem levar a um menor controlo metabólico e conseqüente redução da qualidade de vida dos indivíduos. Daí que alguns autores tenham sistematizado a terminologia da adesão ao tratamento em três dimensões:

- 1) A adesão (*compliance*) que se refere ao grau de aceitação do indivíduo em relação às prescrições e recomendação médica;
- 2) A adesão (*adherence*) no sentido de manter e seguir o tratamento que foi acordado na fase anterior;
- 3) A adesão (*maintenance*) para tarefas de autocuidado que ocorre quando o doente incorpora o tratamento no seu estilo de vida.

Ao longo destas fases, supõe-se que o diabético adquira o controlo sobre a sua medicação e desenvolva a autonomia necessária na fase de manutenção para manter os novos comportamentos e hábitos (Graça Pereira, Almeida, Rocha, & Leandro, 2011).

As diferenças no modo como os termos e conceitos relacionados com a adesão à terapêutica têm sido definidos e a sua evolução ao longo do tempo tornam difícil estabelecer comparações entre os diversos estudos. A história mostra-nos como é complexo o “simples” comportamento de tomar um medicamento e como tem sido difícil a implementação de estratégias que aumentem a adesão aos planos de tratamento, incluindo a medicação, a dieta e os hábitos saudáveis.

Os impactos negativos da não-adesão são bem mais abrangentes, atingem quer a própria pessoa, quer a família, quer o próprio sistema de saúde onde se contextualizam e

obrigam a uma clarificação e padronização da terminologia e dos métodos nesta área tão particular dos cuidados de saúde. Por isso, é necessário desenvolver estratégias efetivas que levem a mudar o comportamento dos doentes mas também dos profissionais de saúde, a fim de aumentar a adesão aos tratamentos. O problema da não-adesão é uma questão global de grande preocupação de saúde pública, especialmente relevante para os países da União Europeia, onde o acesso aos serviços de saúde têm uma elevada utilização.

Considerando este assunto do maior interesse para os serviços de saúde no espaço europeu, foi criado um consórcio internacional de grupos de investigação europeus no domínio da adesão aos medicamentos, financiado pela Comissão Europeia no âmbito do 7º Programa Quadro-Investigação e Desenvolvimento Tecnológico (FP7), designado ABC (Ascertaining Barriers for Compliance) Project (Przemyslaw et al., 2012). A missão e os principais objetivos do projeto são:

- Obter um consenso europeu sobre a terminologia utilizada no campo da não-adesão;
- Identificar os determinantes da não-adesão ao tratamento de curto e de longo prazo;
- Obter uma visão das práticas atuais de gestão da adesão;
- Avaliar a eficácia das intervenções para aumentar a adesão;
- Estimar o custo-efetividade das intervenções para aumentar a adesão;
- Desenvolver uma política de recomendações com vista a promover a adesão dos doentes nos cuidados de saúde da União Europeia.

Na sequência deste trabalho, foi, então, proposta uma nova taxonomia para o comportamento de tomar uma medicação, ou seja, a adesão aos tratamentos. A base conceptual desta nova taxonomia da adesão assenta em três elementos, que fazem uma distinção clara entre os processos que descrevem as ações estabelecidas nas rotinas de tomar a medicação como sejam a "*A adesão aos medicamentos*" (Adherence to medications) e a "*Gestão de adesão*" (Management of adherence) e as disciplinas que estudam os processos inerentes às ações anteriores como a "*Adesão-ciências afins*" (Adherence-related sciences). A taxonomia proposta está resumidamente descrita nos seus termos e definições na Tabela 2 (Vrijens et al., 2012).

Tabela 2: Taxonomia de termos e definições

Taxonomy	Definition
Adherence to medications	The process by which patients take their medications as prescribed, composed of <i>initiation</i> , <i>implementation</i> and <i>discontinuation</i> . <i>Initiation</i> occurs when the patient takes the first dose of a prescribed medication. <i>Discontinuation</i> occurs when the patient stops taking the prescribed medication, for whatever reason(s). <i>Implementation</i> is the extent to which a patient’s actual dosing corresponds to the prescribed dosing regimen, from initiation until the last dose. <i>Persistence</i> is the length of time between initiation and the last dose, which immediately precedes discontinuation.
Management of adherence	The process of monitoring and supporting patients’ adherence to medications by health care systems, providers, patients, and their social networks.
Adherence-related sciences	The disciplines that seek understanding of the causes or consequences of differences between prescribed (i.e. intended) and actual exposures to medicines.

O processo começa com a iniciação do tratamento, quando o doente toma a primeira dose de uma medicação prescrita. O processo continua com a aplicação do regime de dosagem, definida como a medida em que a dosagem real que o doente toma corresponde ao regime de dosagem prescrito, desde a iniciação até à última dose tomada. A interrupção marca o fim da terapêutica, quando a próxima dose é omissa e não há mais doses para tomar depois. A persistência é o período de tempo entre o início e a última dose, que precede imediatamente a interrupção. A Figura 2 ilustra todo este processo da adesão à terapêutica (Vrijens et al., 2012).

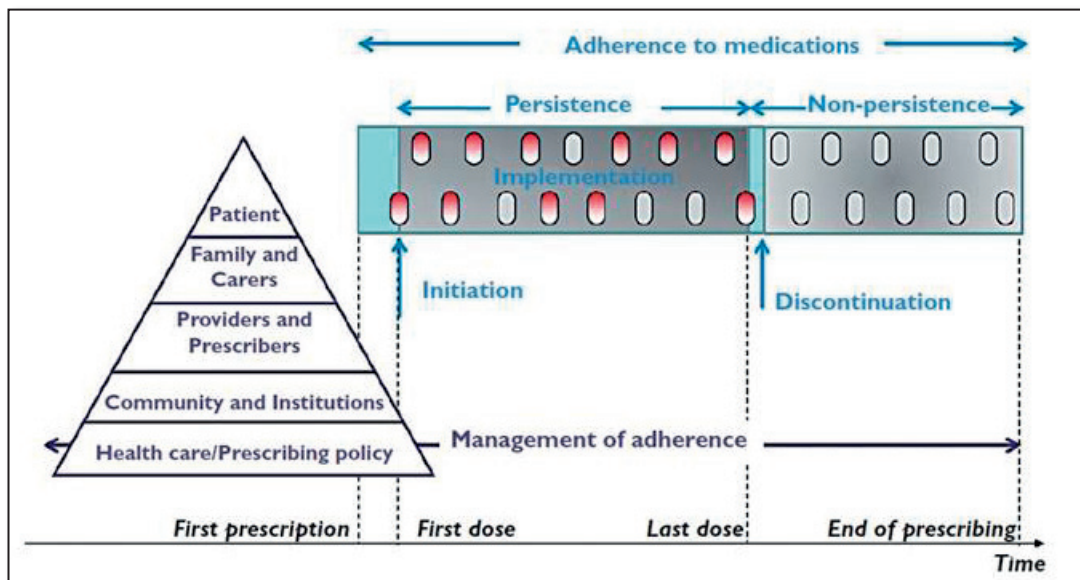


Figura 2: Processo de adesão à medicação e o processo de gestão de adesão Retirado de Vrijens et al. (2012).

A operacionalização deste novo modelo permite quantificar o processo de adesão nas suas diferentes fases e, assim, identificar os desvios e ajudar os doentes em tempo real. A

análise detalhada do processo de toma de uma determinada dosagem durante um intervalo de tempo definido relativo a um doente específico possibilita a quantificação dos seguintes dados:

1. Proporção do medicamento prescrito e tomado;
2. Percentagem de dias com o número correto de doses tomadas;
3. Percentagem de doses tomadas no tempo certo, em relação ao intervalo de tempo entre doses sucessivas definido pela prescrição;
4. Distribuição dos intervalos inter-doses;
5. Número de dias sem medicamentos;
6. Intervalo de tempo mais longo entre duas doses.

Uma outra etapa do ABC Project foi a realização de um estudo cujo objetivo foi desenvolver um conjunto de soluções baseadas em consensos práticos para lidar com o problema da não-adesão aos medicamentos no espaço europeu. O método utilizado neste estudo foi através do painel Delphi, composto por 50 especialistas de 14 países, representativos de doentes e organizações de doentes, de profissionais de saúde, de decisores políticos, de académicos e de representantes da indústria farmacêutica. Os participantes foram convidados a responder a perguntas abertas sobre as causas, consequências e soluções para a não-adesão aos medicamentos. Da análise dos resultados foi possível chegar a um consenso com 25 soluções de ordem prática necessárias para lidar com a não-adesão aos medicamentos na Europa. Estas 25 soluções foram priorizadas de acordo com a sua importância e viabilidade operacional, voltadas para intervenções com e para os doentes (*Patient-focused solutions*), intervenções para profissionais de saúde (*Health care professional-focused solutions*), ações de apoio à parceria entre doentes e profissionais de saúde (*Health care professional–patient interaction-focused solutions*), ações direcionadas para a medicação (*Medication-focused solutions*), intervenções ao nível do sistema (*Health care systems solutions*) e ações por parte dos governos (*Government/payer-focused solutions*) (Clyne, White, & McLachlan, 2012).

Entretanto, o passo seguinte deste grande projeto foi verificar o nível de implementação das soluções de adesão aos medicamentos anteriormente descritas, nos 27 países da União Europeia. Nesse sentido, foi implementado um estudo em duas fases. Na primeira fase foi

dirigido um convite aos líderes da política nacional de medicamentos dos estados membros da União Europeia para autoavaliarem se as soluções de consenso têm iniciativas nos respetivos países. Numa segunda fase foram realizadas entrevistas com estas personalidades que permitiram a compreensão em profundidade da variação no apoio à adesão entre os países e as formas diferentes como cada país prioriza, planeia e implementa sistemas e serviços de adesão aos medicamentos. Os resultados foram os seguintes, das 27 autoridades nacionais convidadas a participar no estudo, dez completaram o inquérito de autoavaliação (Bulgária, Dinamarca, Estónia, Finlândia, Alemanha, Irlanda, Letónia, Lituânia, Malta e Holanda) e sete (Estónia, Finlândia, Alemanha, Irlanda, Lituânia, Malta e Holanda) acederam à entrevista de seguimento. Este estudo permitiu constatar que existem enormes diferenças entre os países da União Europeia no que diz respeito aos sistemas de saúde, à cultura dos cuidados de saúde e às iniciativas de promoção da adesão à medicação (Clyne & McLachlan, 2015).

Parece evidente que os resultados do ABC Project até agora publicados fornecem um modelo congruente entre a terminologia adotada, a operacionalização do processo e as medidas. Assim, depois desta padronização da terminologia, conceitos e medidas relativas à adesão à terapêutica, é essencial utilizar esta metodologia e verificar a sua aplicabilidade na prática clínica.

Face ao peso económico que hoje têm os medicamentos nas políticas de saúde, torna-se urgente aplicar medidas que reduzam as barreiras à adesão terapêutica e que levem os doentes a otimizar os medicamentos que utilizam. Os esforços devem concentrar-se na partilha de conhecimentos entre os sistemas de saúde a nível europeu para responderem de forma eficaz ao problema global e complexo que representa atualmente a não-adesão aos medicamentos.

Assim, revela-se da maior importância a implementação de ações coordenadas, de partilha de boas práticas de todos os protagonistas da saúde, para que a adesão à medicação possa ser potenciada particularmente nos doentes crónicos, idosos e nos cuidados de saúde primários. Para o efeito, é fundamental alterar o paradigma entendendo-se que as políticas

do medicamento devem ser dirigidas para o cuidado centrado no doente e não apenas no medicamento.

2.2.2 MÉTODOS DE ADESÃO À TERAPÊUTICA: VANTAGENS E DESVANTAGENS

Ao longo dos tempos têm sido utilizados diversos métodos para medir a adesão aos regimes terapêuticos, sendo classicamente agrupados em métodos diretos e métodos indiretos. Cada método tem as suas vantagens e as suas desvantagens, não existindo um método considerado o “padrão de ouro” (Bailey, Oramasionwu, & Wolf, 2013; Farmer, 1999; Galato, Schuelter-Trevisol, & Piovezan, 2012; Osterberg & Blaschke, 2005; Vermeire et al., 2001; World Health Organization, 2003).

Seguidamente, apresentamos um conjunto de estudos que nos permitiram identificar os diferentes métodos usados para medir e monitorizar a adesão à terapêutica. Analisam-se os detalhes dos métodos utilizados, as suas vantagens e desvantagens (Tabela 3 e 4).

Tabela 3: Métodos Diretos para Medir a Adesão à Terapêutica

MÉTODOS	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Observação direta da terapêutica	Preciso, simples e geralmente de fácil execução.	Os doentes podem manipular a sua toma.
Determinação da concentração do fármaco ou dos seus metabolitos no sangue e/ou urina	Objetivo.	Muito caros; pode ocorrer variações no metabolismo do paciente; há poucos dados disponíveis sobre adesão utilizando este método.
Medição do fármaco através da utilização de um marcador biológico (exemplo: HbA1c)	Objetivo e em ensaios clínicos, também pode ser usado para determinar o placebo.	Muito caros; requer ensaios quantitativos e colheita de fluidos corporais; há poucos dados disponíveis sobre adesão utilizando este método.

(Claxton, Cramer, & Pierce, 2001; Osterberg & Blaschke, 2005; Ho, Bryson, & Rumsfeld, 2009; Bailey et al., 2013)

Os métodos diretos são geralmente considerados mais fiáveis, mais robustos e mais precisos do que os métodos indiretos. As determinações dos níveis do medicamento ou dos seus metabolitos no soro ou na urina fornecem medidas objetivas da adesão. No entanto, apesar desta objetividade, os métodos diretos também têm desvantagens e limitações, como, por exemplo, o facto de serem dispendiosos, serem invasivos e, portanto, menos aceites. Por outro lado, não são viáveis para todos os fármacos e dependem também de fatores

farmacocinéticos, existindo uma variabilidade de valores de doente para doente (Bailey et al., 2013; Claxton et al., 2001; Ho et al., 2009; Osterberg & Blaschke, 2005).

Os métodos indiretos incluem uma diversidade de estratégias que vão desde o uso de dispositivos de monitorização eletrónica da medicação, o registo de receitas médicas na farmácia ou em centros de recolha e contabilização das receitas, os questionários sobre a prática do paciente na toma da medicação prescrita, o autorrelato do paciente e a contagem de comprimidos, até à realização de um registo diário efetuado pelo doente da medicação (Osterberg & Blaschke, 2005) (Tabela 4).

Tabela 4: Métodos Indiretos para Medir a Adesão à Terapêutica

MÉTODOS	VANTAGENS	DESvantagens
Dispositivos de Monitorização Eletrónica (MEMS)	Preciso; os resultados são facilmente quantificáveis; registam o tempo e a frequência de administração dos medicamentos; fornecem de forma precisa detalhes sobre o comportamento dos doentes na toma da medicação.	Dispendioso; pode não ser adequado para todos os medicamentos/formas farmacêuticas; custo inviabiliza a utilização na rotina; requer consultas de retorno e <i>download</i> dos dados registados; “ <i>white coat effect</i> ” – mudança de comportamento pelo paciente, imediatamente antes da visita ao médico; não se comprova se o paciente realmente ingeriu de forma correta o medicamento ou a dose correta.
Registo das Receitas Médicas	Objetivo; exato; fácil de obter dados relativos ao fármaco (nome, dosagem, via de administração, dimensão da embalagem).	Levantamento do(s) medicamento(s) prescrito não é equivalente à ingestão de medicamentos; exige um sistema de farmácia fechada.
Questionários	Simples, económico e sobretudo o mais útil na prática clínica.	Estão sujeitos a viéses de medição; vulneráveis ao “ <i>Efeito Hawthorne</i> ” – aumento das taxas de adesão podem advir do facto de o paciente saber que está a ser estudado - apesar de este efeito ser inconclusivo; os resultados são facilmente manipulados pelo paciente.
Autorrelato	Simples e económico. Utilizados para medir adesão em ensaios clínicos e estudos observacionais e prospetivos.	A sua precisão na medição da adesão é incerta; se questionarmos diretamente o paciente pode ser suscetível a manipulação dos dados, apesar de ser diferente do método utilizando o questionário; suscetível a erros com o aumento do tempo entre as visitas.
Contagem de Comprimidos	Objetivo, quantificável e fácil de executar.	Está sujeito a muitos problemas, pois os doentes podem mudar os comprimidos de frascos/retirar dos blisters, sugerindo que estão a seguir corretamente o tratamento; não fornece nenhuma informação sobre outros aspetos importantes na medição da adesão como a dose e a frequência da toma.
Registo Diário Efetuado pelo Paciente	Ajuda a relembrar o paciente das tomas.	Facilmente alterado.

(Cramer, 2004) (Shi et al., 2010) (Osterberg & Blaschke, 2005) (Grant et al., 2007) (Pladevall et al., 2004) (Lawrence et al., 2006) (Bruggen et al., 2009) (Kardas, 2005) (Winkler et al., 2002) (Rosen et al., 2004) (Charpentier et al., 2005) (Prado-Aguilar et al., 2009) (Guillausseau, 2003) (Claxton et al., 2001)

Os métodos indiretos apresentam como grande vantagem a facilidade de aplicação, a simplicidade e a economia. Ao contrário dos métodos diretos, nos indiretos a participação dos doentes é particularmente decisiva, o que leva a que os diversos autores enfatizem as desvantagens e limitações destes métodos. Em particular, os doentes com baixo grau de literacia, onde predominam os idosos como um dos grupos de doentes mais afetados pelo baixo grau de escolaridade, podem ter dificuldade em interpretar as perguntas ou compreender erradamente certos termos científicos. Os métodos como o autorrelato, os questionários ou a contagem de comprimidos podem levar a respostas que não correspondem à realidade ou respostas em branco e conseqüentemente uma incorreta monitorização da adesão à terapêutica (Kripalani et al., 2009; Orwig et al., 2011; Bailey et al., 2013b).

Em suma, nestes métodos as questões ligadas à literacia em saúde dos doentes interferem na correta administração da medicação e, por conseguinte, no nível de adesão à terapêutica (Bailey et al., 2013).

2.2.3 ADESÃO À TERAPÊUTICA NA DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

Atualmente, uma percentagem significativa da população mundial utiliza o medicamento para tratar, prevenir, diagnosticar ou para outros fins, tanto nas patologias agudas como nas patologias crónicas. O medicamento tornou-se, assim, nas sociedades evoluídas, um importante instrumento de saúde pública. A grande acessibilidade dos cidadãos aos medicamentos merece particular atenção da parte de todos os profissionais de modo a garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, bem como a promoção do seu uso racional. A este propósito a adesão e a não-adesão à terapêutica, devido à sua importância na saúde de cada individuo e à sua inerente complexidade, continuam a ser alvo de grande atenção por parte da comunidade científica em geral.

A não-adesão, entendida genericamente como o *“desvio do seguimento do regime terapêutico prescrito pelo médico, suficiente para influenciar negativamente o efeito pretendido por esse mesmo regime”*, é um problema bem conhecido e atual não só para os doentes mas também para os serviços de saúde (Donnan et al., 2002; Fine et al., 2009).

As consequências negativas, tanto para o doente como em termos socioeconómicos da diminuição da adesão aos regimes terapêuticos, são conhecidas de longa data, sendo mais gravosas nos casos de doenças crónicas (Brian Haynes et al., 1996; Jansà et al., 2010; Karve et al., 2009; Touchette & Shapiro, 2008; World Health Organization, 2003).

As implicações clínicas e as consequências económicas da falta de adesão à medicação em todas as categorias de cuidados foram calculadas em cerca de 290 biliões de dólares em despesas de saúde anuais nos Estados Unidos (Epstein, 2011).

Os resultados publicados sobre taxas de adesão à terapêutica apresentam diferentes estimativas e valores, muito dependentes do método de medição utilizado. Um dos primeiros estudos a apresentar dados de taxas de adesão foi publicado em 2001 e apresentou taxas de não-adesão à terapêutica a variar entre 30 a 50% dos doentes, independentemente da doença, do tratamento e do prognóstico (Vermeire et al., 2001).

A Organização Mundial de Saúde, em 2003, estimava que 50% dos doentes diabéticos não aderiam à terapêutica prescrita de modo a obter resultados em saúde (World Health Organization, 2003).

No estudo publicado por Cramer, em 2004, surgem valores de adesão à terapêutica com antidiabéticos orais que variam de 36 a 93% e 67 a 85%, dependendo do tipo de método utilizado para avaliar a adesão (Cramer, 2004).

Um outro estudo consultado apresentou valores na ordem de 78% de adesão ao tratamento para a diabetes (Gimenes et al., 2009).

O ENTRED Study, realizado na França em 2007, com larga base epidemiológica, encontrou 35% de pessoas diabéticas que apresentavam bons níveis de adesão, 49% com média adesão e 12% com baixa adesão ao regime medicamentoso aconselhado de forma a obterem benefícios terapêuticos (Tiv et al., 2012).

Perante esta situação, de elevada não-adesão, torna-se necessário a medição da adesão dos doentes à terapêutica. No entanto, este processo de medição da adesão à terapêutica tem sido um desafio difícil de superar pelos investigadores e clínicos. O problema da não-

adesão é multifatorial, varia de doente para doente e não existe um método “gold standard” (Heisler et al., 2010; Osterberg & Blaschke, 2005). É, portanto, uma tarefa difícil de executar com elevada fiabilidade e precisão (Farmer, 1999; Fine et al., 2009; Brown & Bussell, 2011).

A adesão à terapêutica tem recebido grande atenção nas últimas décadas. No entanto, a sua definição e medição são ainda algo impercetíveis, exigindo um novo modelo conceptual de análise desta problemática (Bailey et al., 2013).

As Tabelas 5 e 6 apresentam um conjunto de estudos onde foram utilizados vários métodos para medir a adesão à terapêutica exclusivamente na DM2. Os vários estudos associam os métodos utilizados às taxas de adesão e nalguns casos relacionam a taxa de adesão com a HbA1c. As taxas de adesão apresentam-se sob a forma de percentagem (%) e representam as doses prescritas pelo médico que realmente foram ingeridas pelo paciente durante um determinado período do tempo (Osterberg & Blaschke, 2005). Para melhor interpretar os resultados destes estudos, assumimos o grau de adesão ótima de acordo com o “cut-off point” superior a 80% (Cobden et al., 2010).

Tabela 5: Medição da adesão à terapêutica através do Registo de Receitas Médicas

Autor/Ano	População	Amostra (n)	Período de Observação	Medicamento	HbA _{1c} (%)	Adesão (%)
Tipo de estudo(s): Coorte Retrospectivo						
(Boccuzzi et al., 2001)	U.S.A. (PBO)	79.498	12 Meses	Sulfonilureias, Metformina, Troglitazona, Repaglinida, Inibidores α glucosidase	–	79,2%
(Donnan et al., 2002)	Scotland	2.849	12 Meses	Sulfonilureia	–	Monoterapia 35% Politerapia 27%
(Dezii, Kawabata, & Tran, 2002)	U.S.A. (PBO)	992	12 Meses	Glipizida	–	Glipizida (1 id) 60,5% Glipizida (2 id) 52%
(Kogut et al. 2004)	U.S.A.	1.067	4 Meses (período inicial)	Sulfonilureia e Metformina (separadamente)	–	Sulfonilureia 78% Metformina 72%
(Pladevall et al., 2004)	U.S.A. (HMO)	308	3 Anos	Metformina	Aderentes 8,0 \pm 1,2% Não-aderentes 8,5 \pm 1,6%	57%
(Lawrence et al., 2006)	U.S.A. (HMO)	1.668	9 Meses	Sulfonilureias e Metformina (separadamente)	\leq 7,0%	Sulfonilureia 42% Metformina 46%

Autor/Ano	População	Amostra (n)	Período de Observação	Medicamento	HbA _{1c} (%)	Adesão (%)
(R. Grant et al., 2007)	U.S.A. (HMO)	2.065	3 Meses (período inicial)	Não específica	= 9,4%	79,8 ±19,3%.
(Haupt, Weitoft, & Nilsson, 2009)	Sweden (PBO)	171.220	12 Meses	Metformina, Glibenclamida, Glipizida, Glimepirida, Metformina e Rosiglitazona, Acarbose, Rosiglitazona, Pioglitazona, Repaglinida, Nateglinida	–	Homens 89,5% Mulheres 90,1%
(Trinacty et al., 2009)	U.S.A. (HMO)	1.906	24 Meses	Sulfonilureias e Metformina (separadamente)	–	Sulfonilureia: Branços ± 60% Negros ± 50% Metformina: Negros ± 40% Branços ±55%
Tipo de estudo(s): Randomizado						
(Bruggen et al., 2009)	Netherlands	1.174	6 Meses	Não específica	Intervençã 7,1±1,1% Controlo 7,2±1,1%	Intervençã 83,8% Controlo 81,2%

PBO: Pharmacy Benefit Manager Organization | HMO: Health Maintenance Organization

Registo de Receitas Médicas

Neste método, os dados para análise das taxas de adesão para os antidiabéticos orais foram obtidos a partir de bancos de dados com informações sobre os medicamentos, dose prescrita, frequência de administração e número de vezes que o paciente se dirigiu à farmácia para proceder ao levantamento da respetiva medicação durante o período de estudo. Alguns estudos utilizam bancos de dados que contêm informações sobre diagnóstico, dados laboratoriais e médicos.

A maioria da população que integrou os estudos apresentados na Tabela 5 estava associada a organizações que possuem bases de dados contendo informações sobre o uso de medicamentos e as respetivas prescrições, como a Pharmacy Benefit Manager Organization (PBO) e a Health Maintenance Organization (HMO). Os diferentes tipos de estudos divergem em vários aspetos, nomeadamente, cálculo da adesão, dimensão da população e período de observação. As taxas de adesão entre os estudos efetuados com o método de Registo de Receitas Médicas variam entre os 27% e os 90,1%, sendo considerada adesão ótima acima dos 80%.

A maioria dos autores destes estudos calculam a adesão tendo em conta a soma dos dias para os quais os medicamentos foram dispensados dividida pela duração do tratamento

(Boccuzzi et al., 2001; Dezii et al., 2002; Donnan et al., 2002; Grant et al., 2007; Bruggen et al., 2009; Trinacty et al., 2009).

Outros autores (Kogut et al., 2004; Lawrence et al., 2006; Haupt et al., 2009) calcularam a adesão de acordo com a fórmula designada *Medication Possession Ratio* (MRP). O rácio de posse de medicação é calculado como a soma dos dias de fornecimento de medicamentos durante um período de tempo definido, dividida pelo número de dias decorridos durante o período. O período de tempo utilizado no denominador para este cálculo é normalmente o cumprimento da terapêutica ou um período de estudo de elegibilidade que é o mesmo para todas as pessoas na amostra (Sikka, Xia, & Aubert, 2005).

Alguns autores apresentam as taxas de adesão em função dos níveis de HbA1c encontrados, o que permite verificar até que ponto o cumprimento da adesão tem impactos positivos (HbA1c \leq 7,0%) (Grant et al., 2007; Lawrence et al., 2006; Pladevall et al., 2004).

O período de observação entre os diferentes estudos é muito variável, indo de apenas 3 meses a 24 meses. Os dois estudos que apresentam períodos de observação mais curtos dizem respeito a estudos que avaliam a adesão num período inicial/específico, antes de ocorrer a intensificação da terapêutica (Grant et al., 2007; Kogut et al., 2004).

Regista-se uma tendência linear de diminuir a adesão cada vez que aumenta o número de comprimidos administrados. A administração de comprimidos em monoterapia aparece associada a maior adesão comparativamente com a administração de vários comprimidos (35% vs. 27% e 60,5% vs. 52%) (Dezii et al., 2002; Donnan et al., 2002).

Estudos com características semelhantes, nomeadamente, populações numerosas, mesmo período de observação, doentes a fazer monoterapia ou terapia combinada com antidiabéticos orais de várias classes, apresentam taxas de adesão próximas (Boccuzzi et al., 2001; Haupt et al., 2009). Períodos de descontinuação e aumentos das doses eram bastante comuns e apresentando taxas de adesão de 79,2% (Boccuzzi et al., 2001). Constata-se que as mulheres são mais aderentes que os homens, apesar de a diferença não ser significativa (90,1% vs. 89,5%) (Haupt et al., 2009).

Nos dois estudos com o período de observação mais curto, 4 e 3 meses respetivamente, a adesão é avaliada apenas no início do tratamento antes de sujeitar os doentes à intensificação do seu regime terapêutico. Entenda-se por intensificação o aumento da dose ou adição de um segundo antidiabético oral (Kogut et al., 2004; Grant et al., 2007). Estes estudos apresentam taxas de adesão inicial com valores semelhantes entre os 72% e os 79,8%, respetivamente. O estudo de Grant et al. (2007) não especifica a classe de antidiabéticos orais utilizados, apenas apresenta a taxa de adesão e avalia os níveis de HbA1c correlacionando-o com a adesão (Grant et al., 2007), tendo-se verificado que os resultados após a intensificação foram contraditórios entre os dois estudos (Kogut et al., 2004; Grant et al., 2007).

Confirma-se que os doentes não-aderentes à terapêutica ou com baixa adesão apresentam valores médios de HbA1c significativamente maiores que o grupo dos aderentes ($8,5 \pm 1,6\%$ vs. $8,0 \pm 1,2\%$) (Pladevall et al., 2004).

Quando é possível associar a adesão à terapêutica com a HbA1c, constatamos que as taxas de adesão são significativamente mais baixas. De acordo com MPR (*Medication Possession Ratio*) global aderiram 76% dos doentes à sulfonilureia, no entanto, a média de HbA1c foi de 7,9% ($\pm 2,0$). Destes doentes apenas 42% atingiram uma meta de HbA1c $\leq 7,0\%$. Em relação à metformina, de acordo com MPR, aderiram 69% dos doentes, porém a média de HbA1c foi de 7,8% ($\pm 2,1$). Destes doentes apenas 46% atingiram o objetivo de HbA1c $\leq 7,0\%$ (Lawrence et al., 2006).

Parece existir uma diferença de comportamentos de adesão entre os doentes de raça negra e os de origem caucasiana. Perante as mesmas condições para iniciar a terapia oral, os indivíduos de raça negra apresentaram taxas mais elevadas de interrupção da medicação e foram menos aderentes ao longo do período de estudo de 24 meses. Para os indivíduos de raça negra a adesão variou entre os 50% e os 40%, enquanto para os indivíduos de raça branca a adesão variou entre os 60% e os 55% (Trinacty et al., 2009).

Num ensaio aleatorizado com o método do registo de receitas médicas, verificou-se que não houve diferenças significativas entre as taxas de adesão no grupo de intervenção e grupo de controlo, respetivamente, 83,8% e 81,2%, bem como em relação aos níveis de HbA1c de $7,1 \pm 1,1\%$ e $7,2 \pm 1,1\%$, respetivamente (Bruggen et al., 2009).

Dispositivos de Monitorização Eletrónica e Contagem de Comprimidos

O método do dispositivo de monitorização eletrónica (MEMS®, do inglês *Medication Event Monitoring System*) consiste num recipiente onde se coloca a respetiva medicação e apresenta um microprocessador na tampa que regista eletronicamente a data e hora da abertura do frasco. Os dados de monitorização eletrónica podem ser transferidos para o computador (Tabela 6) (Charpentier et al., 2005; Cramer, 2004; Kardas, 2005; Osterberg & Blaschke, 2005; Rosen et al., 2004; Winkler et al., 2002).

O método de contagem de comprimidos (PC, do inglês *Pill count*) baseia-se no número de comprimidos que permanecem no recipiente ou blister dividido pelo número de comprimidos prescritos durante o período de tratamento (Tabela 6) (Winkler et al., 2002; Kardas, 2005; Osterberg & Blaschke, 2005b; Prado-Aguilar et al., 2009).

Tabela 6: Medição da adesão através do Dispositivo de Monitorização Eletrónica e Contagem de Comprimidos

Dispositivo de Monitorização Eletrónica e Contagem de Comprimidos							
Autor/Ano	Tipo de Estudo	População	Amostra (n)	Período de Observação	Medicamento	HbA _{1c} (%)	Adesão (%)
Winkler et al. (2002)	Estudo Prospectivo	Suíça (Bern)	19	2 Meses	Sulfonilureia	7,9 ± 1,7% (aumentou durante o estudo 0,4 ± 0,7%)	PC
							96,8 ± 19,6%
Kardas et al (2005)	Ensaio Randomizado	Polónia	105	16 Semanas	Gliclazida LM Glibenclamida	Gliclazida LM 6,4 ± 1,6% Glibenclamida 7,6 ± 1,3%	MEMSd
							92,6 ± 19,9%
Rosen et al. (2004)	Ensaio Randomizado	U.S.A	33	16 Semanas	Metformina	Grupo de Intervenção 7,5% Grupo Controlo 8,3 %	MEMSr
							78,6 ± 28,3%
Charpentier et al. (2005)	Estudo Randomizado	França	201	2 Semanas	Glimepirida (1 id)	Glimepirida 8,2 ± 1,3%	Gliclazida LM 93,5±14,0%
					Glibenclamida (2 id)	Glibenclamida 8,4 ± 1,3%	Glibenclamida 87,2±21,1%
Prado-Aguilar et al. (2009)	Estudo Randomizado	México	238	3 Meses	Glibenclamida e /ou Metformina	8,8± 2,3	Grupo de Intervenção 80%
					27%		

Legenda: PC - Pill count; MEMSd – MEMS dosage adherence, was defined as the number of bottle openings divided by the number of doses prescribed; MEMSr - MEMS regimen adherence, was defined as the percentage of days in which the dose regimen was taken as prescribed; MDC - mean daily compliance; DAC - days with adequate compliance

As taxas de adesão utilizando estes métodos foram mais consistentes do que na análise retrospectiva, variando entre 60% e 96,8±19,6%, exceto um estudo aleatório que utiliza a contagem de comprimidos e apresenta uma taxa de adesão significativamente mais baixa 27% (Prado-Aguilar et al., 2009).

Como se pode ver na Tabela 6, todos os estudos apresentam os valores de HbA1c em associação com o(s) método(s) utilizado(s). A dimensão da amostra e o período de observação são inferiores aos do método anterior.

Dois estudos utilizaram simultaneamente dois métodos para avaliar a adesão à terapêutica com ADO e determinaram os valores de HbA1c (Winkler et al., 2002; Kardas, 2005). Porém, apresentam algumas diferenças, nomeadamente, o tipo de estudo e as técnicas de avaliar a adesão.

Um estudo aleatório avaliou a adesão à gliclazida de libertação modificada (LM) em comparação com a glibenclamida normal. O cumprimento médio de adesão para os dois grupos (gliclazida LM vs. glibenclamida) foi de 95,7%. No entanto, verificou-se no grupo cuja terapêutica era com gliclazida LM, valores de taxas de adesão superiores às registadas no grupo da glibenclamida (93,5±14,0% vs. 87,2±21,1%) e melhores níveis de HbA1C (6,4±1,6% vs. 7,6 ±1,3%), não sendo significativamente a diferença entre os dois grupos (Kardas, 2005).

O estudo de natureza prospetivo (Winkler et al., 2002) avaliou a adesão em três categorias: MEMSd - número de vezes de abertura do recipiente em função da dosagem; MEMSr - número de dias que o recipiente foi aberto de acordo com o regime farmacoterapêutico (duração do tratamento) e PC - número de comprimidos retirados do recipiente dividido pelo número de comprimidos prescritos. Porém, foram colocados mais comprimidos no recipiente do que os efetivamente necessários, de modo que o consumo excessivo também pudesse ser detetado. Os resultados das taxas de adesão foram, respetivamente, 92,6±19,9% para MEMSd; 78,6±28,3% para MEMSr e 96,8±19,6% para PC. De acordo com este estudo só a combinação de PC e MEMSr pode detetar todos os não cumpridores, tendo os resultados demonstrado que apenas 42,1% dos doentes foram considerados aderentes. Os níveis de HbA1c aumentaram ligeiramente 0,4 ± 0,7% durante o estudo (Winkler et al., 2002).

Dois estudos aleatórios avaliaram a adesão utilizando apenas os dispositivos de monitorização eletrónica. Um dos estudos randomizados selecionou através do MEMS® os doentes (em regime de ambulatório) que apresentavam taxas de adesão superior a 80% e dividiu-os em dois grupos para avaliar a adesão à metformina. No grupo de intervenção o doente é aconselhado a usar um lembrete como um alarme que emite um sinal sonoro quando a medicação deve ser tomada. No grupo de controlo não houve qualquer tipo de aconselhamento para lembrar a toma da respetiva medicação. Verificou-se que o grupo de intervenção apresentou taxas de adesão superiores ao grupo de controlo (80% vs. 60%) e melhores níveis de HbA1c (7,5% vs. 8,3%) (Rosen et al., 2004).

Num outro estudo os doentes foram randomizados para glimepirida e glibenclamida (Charpentier et al., 2005). Neste estudo também se utilizaram técnicas de avaliação acima descritas em função da adesão média diária (MDC, do inglês *mean daily compliance*) e da proporção de dias que cumpriram a prescrição durante o período de estudo (DAC, do inglês *days with adequate compliance*), semelhante ao estudo de Winkler et al. (2002). A satisfação do cumprimento diário e durante o período de observação dos doentes com glimepirida foram significativamente melhores do que com glibenclamida (MCD= 87±16% vs. 80±16%; DAC= 87±16% vs. 67±24%), os níveis de HbA1c não apresentaram diferenças significativas (8,2±1,3% vs. 8,4±1,3%) (Charpentier et al., 2005).

Apenas um estudo utilizou a contagem de comprimidos individualmente para avaliara a adesão à terapêutica. Este estudo apresentou uma taxa de adesão significativamente baixa em relação aos estudos anteriores (27%) (Prado-Aguilar et al., 2009).

Questionário – Autorrelato

Apenas obtivemos um estudo com este método em doentes tratados com um ou dois antidiabéticos orais e a taxa de adesão foi 46% (Tabela 7).

Tabela 7: Medição da adesão através do Questionário de Autorrelato

Tipo de estudo(s): Prospetivo						
Autor/ Ano	População	Amostra (n)	Período de Observação	Medicamento	HbA _{1c} (%)	Adesão (%)
Guillausseau (2003)	–	11,896	–	Sulfonilureia, Metformina e Inibidores da α-glucosidase	7,4 ±1,5%	46%

Neste estudo verificou-se que a diminuição na frequência de administração foi associada a um melhor controlo metabólico. Os níveis de HbA1c foram associados à adesão ao tratamento, com uma média de 1,4% de diferença entre grupo com óptima e baixa adesão ($7,1\% \pm 1,4\%$ vs. $8,5\% \pm 1,9\%$) (Guillausseau, 2003).

Conclusão

Como se verificou, os vários métodos disponíveis para medir e avaliar a adesão à terapêutica já foram utilizados na DM2. Pelos resultados analisados mais uma vez se constata que não há um método padrão para medir a adesão à terapêutica, devendo selecionar-se o método de acordo com as características do estudo, nomeadamente, características e dimensão da população e período em estudo. Para se obterem resultados mais credíveis o ideal será associar mais que um método para medir adesão e, sempre que possível, determinar os valores de HbA1c e relacionar diretamente os níveis de HbA1c e a adesão aos antidiabéticos orais (Pladevall et al., 2004; Lawrence et al., 2006).

Assim, verificámos a existência dos seguintes métodos diretos: terapia diretamente observada, medição das concentrações de um fármaco ou do seu metabolito no sangue ou na urina ou deteção e medição no sangue de um marcador biológico adicionado à formulação do medicamento (Bailey et al., 2013; Bulgiba, Mohammed, Chik, Lee, & Peramalah, 2013; Fairman & Matheral, 2000; Karve et al., 2009; Osterberg & Blaschke, 2005; Steiner & Prochazka, 1997; Vermeire et al., 2001; World Health Organization, 2003).

Como métodos indiretos verificámos: a contagem de comprimidos, o relatório do doente (Teste de Morisky-Green e outros questionários), método do diário do doente, reabastecimento da terapêutica, avaliação da resposta clínica, monitorização eletrónica da terapêutica (MEMS) e a opinião do médico (Bailey et al., 2013; Fairman & Matheral, 2000; Karve et al., 2009; Steiner & Prochazka, 1997; Vermeire et al., 2001; World Health Organization, 2003).

Os métodos diretos apesar de mais precisos possuem algumas desvantagens já anteriormente referidas e continuamente referidas nos vários estudos. Os métodos indiretos têm sido os mais utilizados pois são mais adaptáveis e requerem a colaboração do doente, essencialmente o método de questionar o doente através de questionários, diário do doente

e avaliação da resposta clínica que são simples, baratos e fáceis de utilizar. No entanto, não são sensíveis para todos os grupos de doentes e são suscetíveis a deturpação da informação (Bailey et al., 2013; Fairman & Matheral, 2000; Vermeire et al., 2001).

Para concluir, a seleção do método de avaliação e medição da adesão à terapêutica requer uma análise da doença em questão, da condição do doente (idade, grau de literacia), da validade e especificidade de cada método, da finalidade do estudo, dos requisitos de precisão e dos recursos disponíveis. A combinação de diversos métodos é o procedimento mais correto para uma maior eficácia na medição da adesão à terapêutica (Farmer, 1999; Osterberg & Blaschke, 2005; World Health Organization, 2003).

2.3. EFICÁCIA E SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS

2.3.1 INTRODUÇÃO

“Adverse event as any untoward medical occurrence in a patient or clinical trial subject administered a medicinal product and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment. An adverse event can therefore be any unfavourable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding, for example), symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal product, whether or not considered related to the medicinal product. For the purpose of this guidance medication related adverse events should be distinguished from other adverse events (e.g. fall, surgery on wrong body site etc.).”

(European Medicines Agency, 2015a)

Ao longo das últimas décadas a investigação e desenvolvimento na área do medicamento tem disponibilizado um elevado número de possibilidades/armas terapêuticas para as mais diversas enfermidades que afetam o ser humano. A história do último século está recheada de grandes sucessos terapêuticos que demonstram bem o contributo especial dos medicamentos para a saúde pública. Porém, a par destes sucessos há também grandes

fracassos e insucessos terapêuticos que ensombram nefastamente a utilização dos medicamentos. Apesar de todas as medidas de segurança implementadas para garantir o melhor balanço benefício-risco, os medicamentos não são de todo desprovidos de risco e a vigilância da sua utilização deve ser constante (Laporte & Tognoni, 1993).

Sobre segurança de medicamentos, em meados dos anos 70, Derrick Dunlop, então presidente do Comité de Segurança de Medicamentos do Reino Unido, proferiu as seguintes afirmações: *“Nenhuma substância que seja farmacologicamente eficaz é isenta de riscos. Além disso, nem todos os riscos são conhecidos antes de a substância ser comercializada”* (Patrick Waller, 2010). Estes dois princípios relacionados com os medicamentos continuam a ser tão verdadeiros hoje como ontem.

Todavia, para que as autoridades de saúde, centros de investigação, indústria farmacêutica e a opinião pública em geral reconhecesse que os medicamentos não são produtos inócuos e que mesmo utilizados por indicação médica podem causar feitos adversos graves, foi necessário ocorrer o conhecido *“Desastre da Talidomida”*.

Na década de 60, a Talidomida, um medicamento inicialmente prescrito como sedativo ou hipnótico, para tratar a ansiedade, insónia, gastrite e tensão e mais tarde usado para aliviar as náuseas em mulheres grávidas, deu origem a uma malformação congénita rara – focomelia por exposição intrauterina. Foi retirada do mercado em 1962, depois de ter vitimizado cerca de 5000 pessoas só na Alemanha e mais de 10000 pessoas em todo o mundo (Laporte & Tognoni, 1993; Patrick Waller, 2010; Teixeira, 2003).

Este infeliz e tristemente célebre episódio da investigação e comercialização de medicamentos marcou definitivamente a história dos medicamentos e foi o momento de viragem para uma nova era acerca da segurança dos medicamentos comercializados e da necessidade de regulamentação especialmente dirigida para a vigilância das reações adversas.

No final do século XX outra tragédia ensombrou a consciência das autoridades regulamentares a nível mundial. O medicamento Rofecoxib (Vioxx[®]) que tinha sido aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 1999 como um medicamento anti-inflamatório

não-esteróide (AINE) veio a ser retirado do mercado em 2004, por comprovada associação com aproximadamente 90 mil ataques cardíacos e 38 mil mortes (Patrick Waller, 2010).

Mais recentemente, e como exemplo, temos o caso do medicamento Chantix® indicado para a cessação tabágica em adultos, contém como substância ativa a vareniclina, foi aprovado nos EUA pela Food and Drug Administration em 2006, na União Europeia está autorizado com a designação comercial Champix® desde Setembro de 2006. Os efeitos colaterais mais comuns com Champix® (observados em mais de 1 em cada 10 doentes) são náuseas, enjoos, insónias, sonhos conturbados ou pesadelos, dor de cabeça e nasofaringites (inflamação do nariz e garganta). Os casos notificados de ideação suicida e de suicídio levaram o Comité Científico de Medicamentos de Uso Humano da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) a concluir que a informação de segurança do Champix® devia ser atualizada, para alertar os médicos prescritores e os doentes sobre os casos de depressão notificados em doentes que estão a tentar parar de fumar com a ajuda do Champix®. Os sintomas de depressão podem incluir ideação suicida e tentativa de suicídio. Nos últimos cinco anos, 544 suicídios e 1.869 tentativas de suicídio foram relatados pela FDA como "eventos adversos" em conexão com Chantix® (European Medicines Agency, 2007).

Ainda em relação a este medicamento Champix (vareniclina), uma meta-análise publicada em 2011 levanta preocupações de segurança sobre o seu potencial para um aumento do risco de eventos cardiovasculares adversos graves associados ao uso da vareniclina entre os fumadores (Singh, Loke, Spangler, & Furberg, 2011). Apesar dos resultados deste estudo, a Agência Europeia de Medicamentos confirmou que a relação benefício-risco para o Champix (vareniclina) permanece positiva. A Comissão da Agência dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP, do inglês *Committee for Medicinal Products for Human Use*) e Grupo Europeu de Farmacovigilância concluiu que o risco ligeiramente aumentado de eventos cardiovasculares relatadas pelos autores do estudo não superam os benefícios do Champix em ajudar as pessoas a parar de fumar (European Medicines Agency, 2011).

Outro exemplo, o caso do Tamiflu® (oseltamivir), um medicamento indicado para tratamento e profilaxia de gripe em adultos e crianças. Foram relatados à Agência Reguladora

britânica cerca de duas centenas de casos de problemas gastrointestinais, tais como vômitos, náuseas e diarreia em crianças que tomaram. Como resultado a Comissão da Agência dos Medicamentos para Uso Humano proferiu um conjunto de recomendações para o uso deste medicamento, tendo levado inclusivamente à atualização do próprio Resumo das Características do Medicamento (RCM) (European Medicines Agency, 2015b).

Estes casos são apenas alguns exemplos na longa lista de medicamentos que ao longo da história demonstraram a necessidade de avaliar globalmente a relação entre os benefícios e os riscos derivados do uso dos medicamentos e não só dos benefícios ou dos riscos em separado. Os medicamentos constituem, assim, uma estratégia terapêutica com características especiais comparativamente a outros meios terapêuticos.

Neste contexto é conveniente compreender a diferença entre eficácia e efetividade aplicada aos medicamentos comercializados.

A eficácia de um medicamento é sobretudo demonstrada pelos resultados numa intervenção farmacológica específica, os Ensaio Clínicos. Este método de avaliação da eficácia mede os seus efeitos positivos ou negativos, em condições experimentais ideais, eliminando ou minimizando o mais possível os fatores que podem distorcer o efeito puro do medicamento que se avalia (ex: patologias associadas, tratamentos concomitantes, não cumprimento da adesão, etc.) (Bautista Paloma, 2001).

Por seu lado, a efetividade mede o efeito do medicamento utilizado em condições "reais" da população, ou seja, em circunstâncias habituais da prática quotidiana das pessoas, ao contrário do que é avaliado durante os ensaios clínicos controlados, quando os doentes envolvidos foram rigorosamente selecionados (Bautista Paloma, 2001). A efetividade é, pois, um parâmetro muito mais realista em termos de segurança dos medicamentos, permitindo observar se uma intervenção farmacológica funciona no mundo real e se os resultados obtidos são fiáveis e confiáveis.

De facto, avaliar a segurança dos medicamentos é muito mais do que estabelecer a sua eficácia para uma indicação terapêutica, profilática ou diagnóstica determinada e conhecer apenas o seu perfil de reações adversas. Avaliar a segurança dos medicamentos exige não

apenas um acompanhamento farmacoterapêutico dos doentes para detetar prematuramente as reações adversas, mas também detetar e avaliar interações medicamentosas, mau cumprimento terapêutico, erros de prescrição seja por excesso ou por defeito (Valls et al., 2000).

Apesar de nos últimos anos a investigação farmacêutica ter feito um esforço considerável para demonstrar a eficácia dos respetivos medicamentos que colocam no mercado, ainda assim, os ensaios clínicos continuam a ser uma ferramenta mais explicativa do que pragmática. A introdução de medicamentos no mercado pressupõe uma avaliação benefício-risco, onde se comprovem de modo experimental os efeitos terapêuticos positivos de um medicamento face aos riscos, no que toca à saúde dos doentes ou à saúde pública, relacionados com a segurança, qualidade e eficácia do mesmo (Jornal Oficial da União Europeia, 2001; Ministério da Saúde, 2006).

Portanto, o processo de aprovação de medicamentos é inerentemente limitado, pois não consegue detetar, antes da comercialização, os efeitos adversos que são incomuns, tardios, próprios de populações de risco ou que podem surgir devido ao mau uso dos medicamentos por prescritores ou doentes, etc. (Brian L. Strom & Kimmel, 2013).

A fim de proteger a saúde pública através da monitorização da segurança dos medicamentos autorizados, a partir da década 60 assiste-se à implementação de sistemas cada vez mais robustos de deteção, registo e avaliação de Reações Adversas aos Medicamentos. Assim nascem os sistemas de Farmacovigilância nos EUA e em vários Estados-membros da União Europeia, com a finalidade de minimizar o risco associado ao uso de medicamentos. Em Portugal o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) foi criado em 1992, constituindo-se desde logo como fundamental na monitorização da segurança dos medicamentos introduzidos no mercado português (Herdeiro, Ferreira, Ribeiro-Vaz, Polónia, & Costa-Pereira, 2012).

Contudo, os procedimentos de Farmacovigilância que levam à imputação de causalidade entre o medicamento e a reação adversa não são fáceis de obter no quotidiano de uma população. Daí que, com o intuito de proteger a saúde pública e prevenir ao máximo as reações adversas aos medicamentos introduzidos no mercado, o Parlamento Europeu e o

Conselho da União Europeia clarificaram e alargaram a definição de reação adversa a medicamentos, passando a ter esta redação:

*“Por motivos de clareza, a definição da expressão «**reação adversa**» deverá ser alterada por forma a garantir que não se limite a cobrir os efeitos nocivos e involuntários resultantes da utilização autorizada de um medicamento em doses normais, mas também dos erros terapêuticos e das utilizações fora dos termos da autorização de introdução no mercado, incluindo a utilização indevida e abusiva do mesmo. A suspeita de uma reação adversa a um medicamento, o que significa que há pelo menos uma possibilidade razoável de existir uma relação de causalidade entre um medicamento e uma reação adversa, deverá ser suficiente para justificar uma notificação. Consequentemente, a expressão «**suspeita de reação adversa**» deverá ser utilizada quando se faz referência a obrigações de notificação...”* (União Europeia, 2010).

Recentemente, a Agência Europeia de Medicamentos, responsável pela avaliação científica dos pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos apresentados a nível da União Europeia (procedimento centralizado), através do seu Comité de Farmacovigilância e Avaliação do Risco, trouxe uma nova dimensão a esta problemática com o conceito de evento adverso:

“Evento adverso como qualquer ocorrência médica desfavorável, num doente ou num indivíduo sujeito a ensaio clínico de um medicamento, e que não tem necessariamente uma relação causal com este tratamento. Um evento adverso pode ser qualquer sinal desfavorável e não intencional (incluindo uma descoberta laboratorial anormal, por exemplo), sintoma ou doença temporariamente associada com a utilização de um medicamento ou não relacionado com o medicamento. Para a finalidade desta orientação os eventos adversos relacionados com os medicamentos devem ser distinguidos de outros eventos adversos (por exemplo, queda, cirurgia no local errado do corpo, etc.)” (European Medicines Agency, 2015a).

Hoje é unanimemente aceite que, para além dos profissionais de saúde e da indústria farmacêutica, o doente, na qualidade de utilizador final deste recurso que é o medicamento, é determinante para aferir na prática clínica a segurança desta tecnologia da saúde.

A informação relatada pelo paciente que utiliza diariamente os medicamentos é um meio precioso para medir o benefício do tratamento ou o seu risco, permitindo complementar os dados de segurança dos medicamentos. Por isso, a FDA, que aprova a introdução no mercado americano de medicamentos, tem vindo desde 2009 a dar orientações específicas para a indústria farmacêutica complementar os seus resultados com informação obtida diretamente do doente que utiliza os seus produtos. Através dos designados *Patient Reported Outcomes* (PRO-Questionnaire) tenta-se avaliar o real impacto dos medicamentos na população que os toma, ou seja, a perspetiva do doente (Food and Drug Administration, 2009).

2.3.2 SEGURANÇA DOS ANTIDIABÉTICOS ORAIS

A importância do controlo glicémico na prevenção das complicações microvasculares e macrovasculares foi amplamente demonstrado pelo estudo *The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*. Este estudo foi um marco no tratamento da diabetes mellitus tipo 2, em que mais de 4.000 doentes com diagnóstico recente de DM foram seguidos durante 10 anos em 23 centros do Reino Unido, sob tratamento com insulina, sulfonilureias (glibenclamida e glipizida) e metformina. Dos vários resultados epidemiológicos e experimentais publicados pelo projeto UKPDS, destaca-se a evidência de que um controlo rigoroso dos níveis de glicose plasmática que promova cerca de 1% de diminuição na HbA1c, o que significa uma redução de 35% do risco de doenças microvasculares e 14% de redução do risco de doença macrovasculares (King, Peacock, & Donnelly, 1999).

Para este sucesso muito contribuíram os antidiabéticos orais, que têm demonstrado ao longo dos anos uma elevada eficácia no controlo dos níveis de glicose no plasma, quer em monoterapia quer em associação. Estes medicamentos permitiram aos doentes diabéticos retardar o desenvolvimento das complicações microvasculares e macrovasculares, nomeadamente doença arterial coronária, neuropatia, aterosclerose, nefropatia e acidente vascular cerebral (King, Peacock, & Donnelly, 1999; Cheng & Fantus, 2005).

No entanto, e apesar desta demonstração de eficácia dos medicamentos antidiabéticos, os diversos estudos efetuados ao longo dos anos têm constatado que muitos doentes relatam problemas de eventos adversos aos antidiabéticos orais. Estes eventos adversos são alguns dos problemas que influenciam negativamente quer a satisfação ao tratamento quer a própria adesão à terapêutica (Chao et al., 2007; Alvarez Guisasola et al., 2008; Pollack et al., 2010).

Os eventos adversos, ocorridos especialmente em doentes com início recente de terapêutica oral, estão associados a taxas mais elevadas de interrupção da terapêutica ou obrigando mesmo à alteração da prescrição terapêutica inicial, prejudicando assim o controlo glicémico (Asche et al., 2008). Cita-se em especial, os relatos de episódios de hipoglicémia pelos doentes com diabetes tipo 2, comuns em vários países do espaço europeu, estão significativamente associados com menor satisfação com o tratamento e com as barreiras à adesão, como bem demonstrou o estudo *RECAP-DM (Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management Study)* (Alvarez Guisasola et al., 2008).

Em resultado do aumento da prevalência mundial da diabetes tipo 2, aumenta também a exposição dos doentes aos medicamentos antidiabéticos e aos possíveis eventos adversos. O centro de controlo de venenos dos EUA relataram um aumento de 35% nas exposições aos antidiabéticos orais entre 2001 e 2004 (Philippe & Raccah, 2009).

Considerando que os custos de rastreio, diagnóstico e tratamento resultantes de reações adversas a medicamentos foram estimados em 76,6 biliões de dólares por ano nos Estados Unidos, é perfeitamente justificado investigar as questões de tolerabilidade relatados pelos doentes com o tratamento com antidiabéticos orais (Pollack et al., 2010). A tolerabilidade a um medicamento é normalmente definida como a aptidão do organismo em suportar os efeitos desse agente externo. Portanto, corresponde a algo que se pode sustentar, mas que não é completamente inócuo (Pollack et al., 2010).

Atualmente existem disponíveis no mercado várias classes de medicamentos para o tratamento da diabetes tipo 2 e cada classe destes fármacos tem um mecanismo de ação diferente, podendo apresentar variados efeitos adversos em função de cada mecanismo de ação. Por isso, analisar a segurança dos antidiabéticos orais através da observação e

conhecimento específico dos eventos adversos que podem causar, é preponderante para o controlo da doença.

2.3.2.1 Biguanidas

As biguanidas, tais como a fenformina e a metformina, constituem um grupo de fármacos com longa experiência terapêutica e, duma maneira geral, com resultados positivos. São fármacos úteis em doentes obesos, utilizados em monoterapia ou como complemento doutros fármacos. Apesar de ser conhecida desde a década de 50, a metformina continua a ser o medicamento de primeira linha no tratamento inicial da DM2 (Bailey et al., 2005; Schwartz et al., 2006; Lewin A, Lipetz R, Wu J, & Schwartz, 2007; Direcção-Geral da Saúde, 2013).

A metformina atua na presença de insulina endógena pelo que só é eficaz em diabéticos com o pâncreas ainda funcional. Apesar de ainda não estar totalmente esclarecido o mecanismo de ação da metformina, sabe-se que atua principalmente por inibição da gluconeogénese hepática, por aumento da utilização periférica da glicose em particular pelo músculo-esquelético, por redução da absorção digestiva da glicose, atua ainda sobre os recetores da insulina, promove um aumento da captação de glicose provocando uma rápida redução da glicemia plasmática (Cheng & Fantus, 2005; Júnior, Ugolini, Santomauro, & Souto, 2008). A Figura 3 representa esquematicamente os mecanismos onde intervém a metformina.

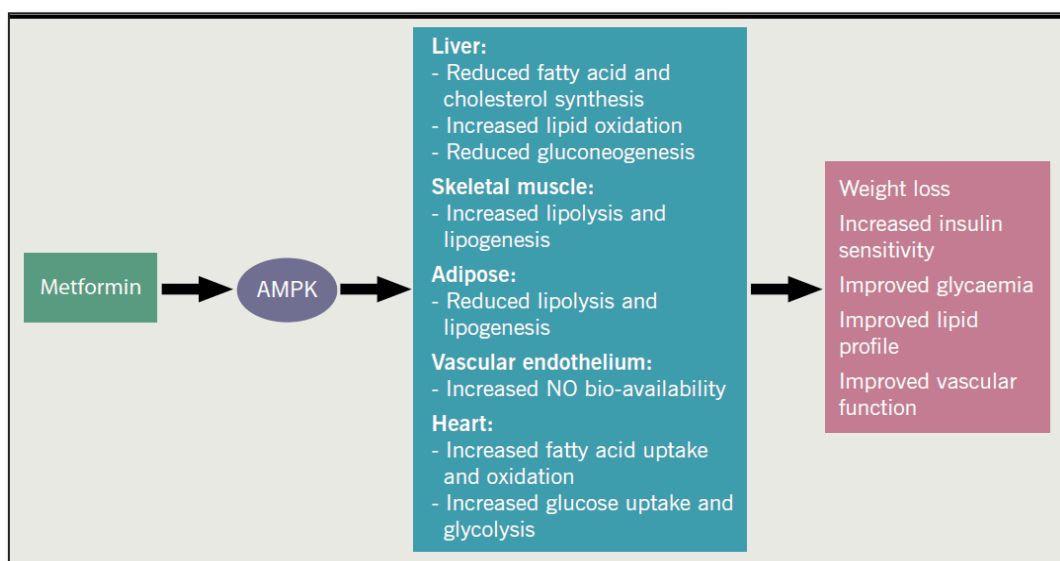


Figura 3: Mecanismo da ação da Metformina

Legenda: AMPK- Activated protein kinase; NO- Nitric Oxide. Retirado de (Boyle et al., 2010)

O mecanismo pelo qual a metformina exerce a sua ação farmacológica é por meio da ativação da enzima AMPK (do inglês *Activated protein kinase*). A AMPK é uma enzima que induz uma cascata de eventos intracelulares em resposta a mudança da carga energética celular, designadamente, um aumento das necessidades de energia. O papel da AMPK no metabolismo celular é a manutenção da homeostasia energética. A ativação da AMPK, para além de limitar a lipogénese hepática por inibição da acetil-coenzima A carboxilase, reduz a resistência celular à insulina. Por isso no seu uso clínico a metformina aparece associada a uma perda de peso pelos doentes (Júnior, Ugolini, Santomauro, & Souto, 2008; Boyle et al., 2010).

Os recentes avanços no conhecimento do mecanismo de ação da metformina revelaram que este fármaco, para além da sua ação hipoglicemiante, pode ter outros alvos terapêuticos. Os resultados de diversos estudos epidemiológicos indicam repetidamente que os doentes com DM2 que recebem metformina, em comparação com os doentes que tomaram outro antidiabético oral, tiveram uma diminuição do risco de ocorrência de vários tipos de cancro, especialmente do pâncreas, do cólon e do fígado. Alguns resultados dos estudos efetuados verificaram que a metformina reduz a incidência de cancro em 30-50% (Quinn, Brendan J. et al., 2013). A Figura 4 representa de um modo simplificado o mecanismo celular proposto para a ação da metformina no cancro.

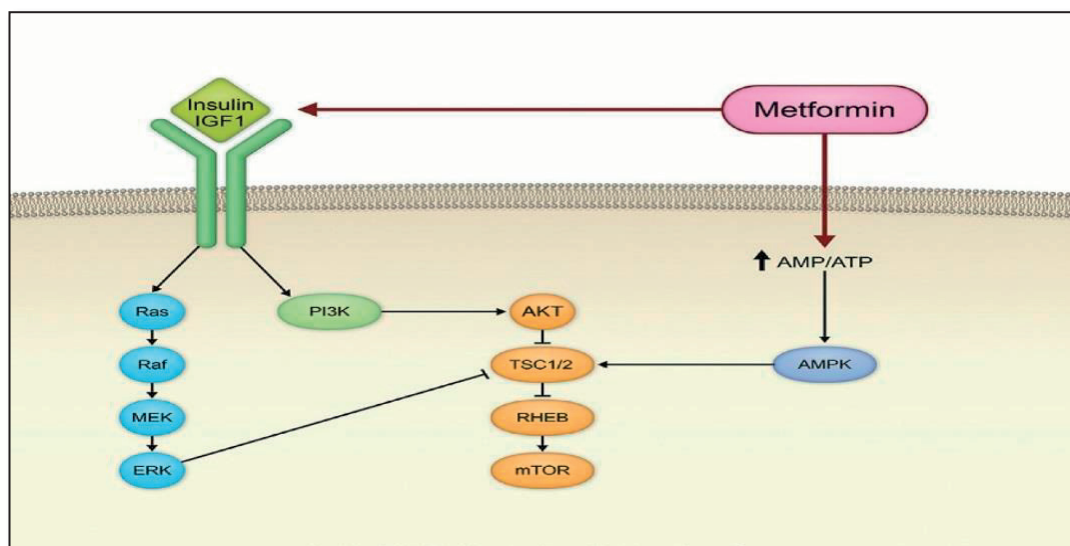


Figura 4: Mecanismo molecular proposto para a metformina nas células cancerígenas

Legenda: AMPK- AMP-activated protein kinase; Akt- protein kinase B; TSC2- tuberous sclerosis complex protein 2; mTOR- mammalian target of rapamycin; PI3K- phosphoinositide 3-kinase; Ras- signaling affects many cellular functions, which includes cell proliferation, apoptosis, migration, fate specification, and differentiation Raf/MEK/ERK (Extracellular Signal-Regulated Kinases). Retirado de (Patterson, 2014).

O mecanismo molecular proposto para a ação antitumoral da metformina está relacionado com um outro resultado da ativação da enzima AMPK (Figura 4). A ativação desta enzima AMPK provoca a fosforilação da proteína complexo esclerose tuberosa 2 (TSC2) que inibe o desenvolvimento do complexo rapamicina mTOR levando a uma diminuição da síntese de proteínas e do crescimento das células. A via mTOR é conhecida por desempenhar um papel essencial no metabolismo, crescimento e proliferação de células cancerígenas. A metformina parece interferir com múltiplos processos de sinalização celular (Ras/Raf/MEK/ERK e PI3K/AKT/mTOR) ligados ao crescimento, proliferação e sobrevivência celular (Kasznicki, Sliwiska, & Drzewoski, 2014; Pernicova & Korbonits, 2014).

No seu conjunto estes mecanismos permitem reduzir os níveis circulantes da glicose, aumentando a sensibilidade à insulina, reduzindo a hiperinsulinémia associada com a resistência à insulina. Por esta característica, em muitas doenças nas quais a resistência à insulina constitui uma parte essencial da patogénese, a metformina parece ter taxas de sucesso assinaláveis. Para além da sua utilização já conhecida na obesidade e pré-diabetes, tem sido experimentada na doença do ovário poliquístico, na menarca precoce, hirsutismo e doença hepática gordurosa não-alcoólica. A metformina é de facto um bom sensibilizador de insulina que se mostrou eficaz em adultos e, recentemente, em adolescentes com DM2. No entanto, são necessários estudos controlados de longo prazo para avaliar o grau e a duração da eficácia e segurança do uso de metformina nestas doenças (Hajjar, Habra, & Naing, 2013; Alkhalaf, Soliman, & Sanctis, 2014).

Como a metformina parece afetar diferentes vias de sinalização celular, interferindo direta ou indiretamente em múltiplos pontos, destacando-se não só pela sua ação hipoglicemiante mas também pelos seus efeitos positivos na disfunção endotelial, hemostasia, stresse oxidativo, resistência à insulina e perfil lipídico, a sua ação tem vindo a ser investigada numa variedade de anormalidades metabólicas associadas à infeção VIH e doenças neurodegenerativas como a demência de Alzheimer (Rojas & Gomes, 2013).

No que diz respeito ao perfil de segurança da metformina, são muito conhecidos os seus eventos adversos do foro gastrointestinal, sendo os mais prevalentes: náuseas, vómitos, dor abdominal e principalmente diarreia (Cheng & Fantus, 2005; Philippe & Raccah, 2009).

O mais grave evento adverso da metformina é a acidose láctica, especialmente em doentes com limitações renais e cardíacas. A acidose láctica associada à metformina tem uma prevalência estimada de um a cinco casos por 100.000 (Boyle et al., 2010). Embora aconteça muito raramente, a acidose láctica em casos extremos pode levar à hepatotoxicidade e morte (Olivera-González et al., 2010).

O uso a longo prazo de metformina tem sido associado a um aumento dos níveis de homocisteína e má absorção da vitamina B12. As primeiras manifestações são dormência e parestesias nos pés, o que, a menos que a deficiência de vitamina B12 seja corrigida, pode conduzir a um estado de fraqueza, ataxia, distúrbio do esfíncter e alterações neurológicas. Deficiência de vitamina B12 causa anemia macrocítica e está associada ao desenvolvimento de neuropatia. Embora a anemia por deficiência de vitamina B12 seja reversível, o progresso da neuropatia pode resultar em danos irreversíveis (Jager et al., 2010).

Na prática clínica a tolerabilidade à metformina pode ser melhorada pela utilização de uma titulação de dose mais apropriada, começando com doses baixas, de modo a que os efeitos colaterais possam ser minimizados.

2.3.2.2 Sulfonilureias

Esta classe terapêutica é representada principalmente pelos seguintes fármacos: clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida e glimepirida. As sulfonilureias exercem a sua ação hipoglicemiante por estimulação da secreção da insulina endógena, pelo que são eficazes em doentes com um mínimo de função pancreática. As sulfonilureias são um dos compostos mais antigos usados para o tratamento de diabetes, sendo classificados como fármacos de primeira geração (clorpropamida e tolbutamida), segunda geração (glibenclamida, gliclazida, glipizida) e terceira geração (glimepirida). Embora não haja nenhuma base estrutural ou funcional para esta classificação, sabe-se que algumas sulfonilureias ligam-se com mais afinidade para os recetores SUR1 (do inglês *sulphonylurea receptors type 1*) do que para os SUR2 (do inglês *sulphonylurea receptors type 2*), enquanto

outras interagem com ambos os tipos de SUR (Brady & Terzic, 1998; Proks, Reimann, Green, Gribble, & Ashcroft, 2002).

Os fármacos de primeira geração, em grande parte, foram substituídos por sulfonilureias de segunda e terceira geração, por serem mais eficazes e terem perfis de segurança bastante melhores (Fowler, 2007).

Dado que as sulfonilureias e as glinidas, outra classe terapêutica de antidiabéticos orais (nateglinida), são ambas secretagogos de insulina, apresentamos apenas o mecanismo de ação das sulfonilureias que na prática clínica são muito mais utilizadas (Figura 5).

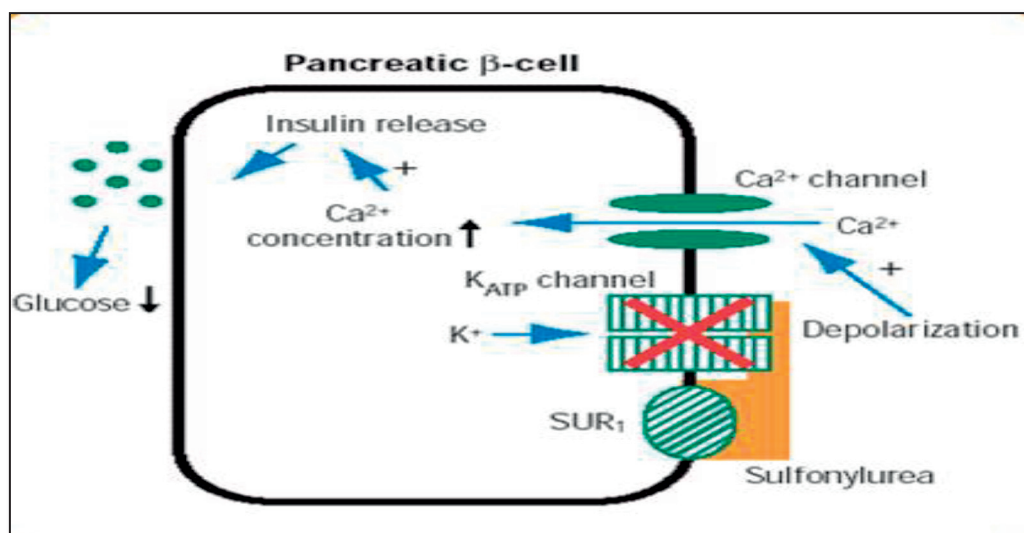


Figura 5: Mecanismo de ação das sulfonilureias

Legenda: SUR1- sulphonylurea receptors type 1; ATP- adenosina trifosfato
Retirado de (Kourlas, 2007).

As sulfonilureias têm a capacidade de estimular a secreção de insulina através da ligação ao recetor SUR1 presente na superfície das células beta do pâncreas. Estes fármacos ao ligarem-se ao recetor SUR1 inibem os canais de potássio (K^+) ATP-dependentes. Este processo leva à despolarização da membrana das células beta, o que induz a abertura dos canais de Cálcio (Ca^{2+}) promovendo a sua entrada na célula. Numa primeira fase, a alteração de voltagem provocada pela existência dos iões de Ca^{2+} no interior da célula permite a libertação imediata de insulina por exocitose a partir dos grânulos de insulina pré-formada e, numa segunda fase, a libertação de grânulos recentemente sintetizados. A secreção de insulina é ainda regulada por um complexo mecanismo em que a glicose entra na célula beta através da

ação de um transportador específico, o GLUT2, e sua metabolização por glicólise contribui para fechar o canal de potássio levando à despolarização da membrana celular, entrada do íon de cálcio com mudança da carga elétrica e assim a libertação dos grânulos com insulina (Cheng & Fantus, 2005).

Os eventos adversos mais marcantes desta classe terapêutica são a hipoglicémia e o aumento de peso. As sulfonilureias e as glinidas são medicamentos muito potentes a estimular o pâncreas a segregar insulina pós-prandial e basal, pelo que o seu principal risco é a hipoglicémia. A hipoglicémia causa grande preocupação e muitos inconvenientes para os doentes, em especial nos idosos. Mais raros são os eventos como eritema, reações cutâneas alérgicas, fotossensibilidade, discrasias sanguíneas (agranulocitose), hiponatremia e disfunção hepática (hepatite colestática) (Philippe & Raccah, 2009).

A identificação de polimorfismos em genes-alvo destes fármacos (i.e., ATP-binding cassette, subfamily C, member 8 [ABCC8] and potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11 [KCNJ11]) e genes de risco de diabetes (e.g., TCF7L2 and insulin receptor substrate [IRS-1]) têm sido associados com a variabilidade individual da resposta às sulfonilureias e aos efeitos adversos, em doentes com diabetes do tipo 2 (Aquilante, 2010).

As sulfonilureias, com exceção da glimepirida e da gliclazida, bloqueiam a resposta vasodilatadora à isquémia e potenciam o aumento do risco cardiovascular. Por outro lado, além de inibir os canais de potássio K^+ sensíveis ao ATP das células beta do pâncreas através do recetor SUR1, algumas sulfonilureias, com exceção da glimepirida, também tem efeitos inibitórios significativos nos canais de potássio K^+ sensíveis ao ATP dos miócitos cardíacos através do recetor SUR2 e da célula do músculo liso vascular através do recetor SUR2B. Este efeito inibitório parece agravar a isquémia miocárdica impedindo o pré-condicionamento isquémico, sendo uma potencial explicação para o aumento do enfarte do miocárdio e da taxa de letalidade em doentes tratados com sulfonilureias. As sulfonilureias parecem predispor os doentes a arritmias e enfartes por serem nocivas aos cardioprotectores endógenos (Monteiro, Gonçalves, & Providência, 2005).

No entanto, estes resultados não são claros permanecendo a incerteza sobre os seus efeitos nos riscos e mortalidade cardiovascular em doentes com diabetes tipo 2 (DM2) (Gore & McGuire, 2011).

2.3.2.3 Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas (TZDs), também conhecidas como glitazonas (rosiglitazona e pioglitazona), são fármacos antidiabéticos que atuam como sensibilizadores de insulina, através de um mecanismo que parcialmente mimetiza de forma seletiva certos efeitos da insulina no metabolismo dos hidratos de carbono e dos lípidos (Figura 6). As tiazolidinedionas são agonistas sintéticos dos recetores nucleares do fator de transcrição de peroxissoma ativado por proliferador - PPARs (do inglês *peroxisome-proliferator-activated receptors*) principalmente os do tipo α (alfa) e γ (gama). A ativação do PPARs modula a transcrição de genes responsáveis pela intervenção da insulina em diversas vias metabólicas que envolvem a lipoproteína lipase, transportadores de glicose e sinalização da insulina. Daqui resulta uma redução da resistência à insulina endógena e exógena por sensibilização dos músculos, fígado e tecido adiposo. Assim, os efeitos positivos das TZDs são a maior utilização da glicose pelos músculos, redução da glicose circulante e dos ácidos gordos livres, redução da gluconeogénese hepática (Cariou, Charbonnel, & Staels, 2012; Philippe & Raccah, 2009).

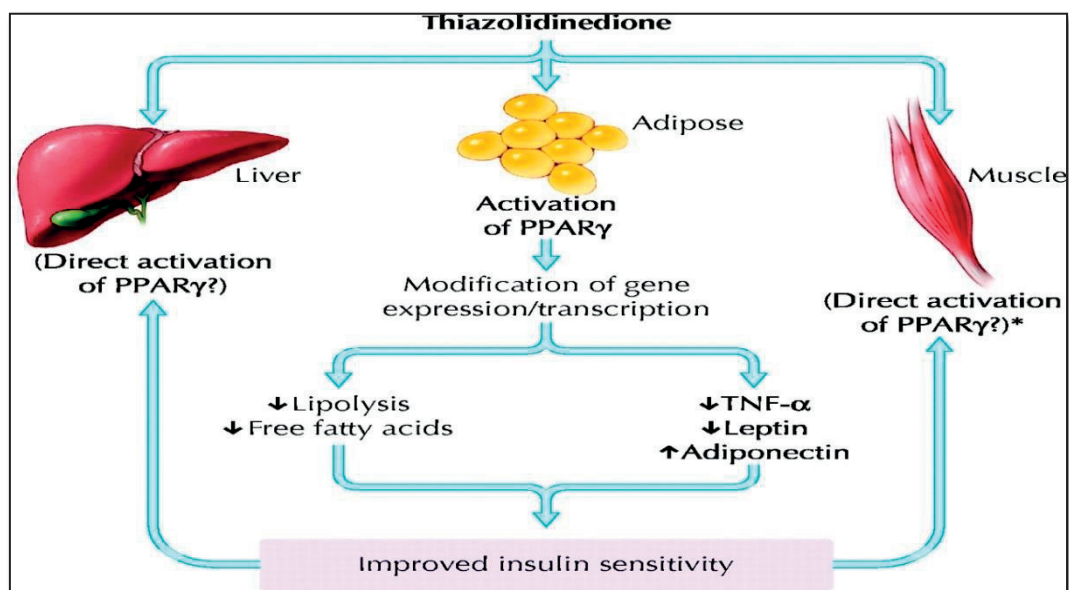


Figura 6: Mecanismo de ação molecular das TZDs e ativação do PPAR γ Retirado de (Cheng & Fantus, 2005).

Os efeitos adversos das glitazonas estão relacionados com a circunstância do fator PPAR γ ter um largo espectro de ação, incluindo a modulação da homeostase de lípidos e de glicose, inflamação, arteriosclerose, remodelação óssea e a proliferação de celular. Os eventos adversos resultantes do mecanismo de ativação dos PPARs, que têm merecido especial atenção da clínica, estão relacionados com a perda de densidade mineral óssea associada ao aumento do risco de fraturas observado em diabéticos tratados com rosiglitazona (Yaturu, Bryant, & Jain, 2007; Kahn et al., 2008).

Regista-se, ainda, que a percentagem destas fraturas ósseas (com rosiglitazona e pioglitazona) provocadas pela perda óssea estão aumentadas especialmente em mulheres com diabetes mellitus tipo 2. Curiosamente, as fraturas relacionadas com as TZDs estão localizadas nos membros superiores e inferiores, incluindo o pé. A razão desta localização específica permanece desconhecida, embora se saiba que o PPAR γ tem um duplo papel no metabolismo ósseo, suprimindo a osteoblastogénese e promovendo a osteoclastogénese, levando a uma perda óssea (Betteridge, 2011).

A classe das glitazonas tem gerado desde sempre alguma controvérsia no que diz respeito aos seus efeitos cardiovasculares. Em 2005, o estudo PROactive (*PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events*) concluiu que a pioglitazona reduz a incidência de enfarte do miocárdio e mortalidade em doentes com DM2 com elevado risco de efeitos macrovasculares (Dormandy et al., 2005).

Segundo o estudo de Home et al. (2007), a rosiglitazona aparece associada a um aumento do risco de insuficiência cardíaca e ao risco global de hospitalização por causas cardiovasculares, ainda que a evidência não seja suficientemente conclusiva (Home et al., 2007).

De facto, os eventos adversos mais característicos desta classe são os problemas cardiovasculares, como a insuficiência cardíaca congestiva, o edema, o enfarte do miocárdio e o aumento de peso (Philippe & Raccah, 2009). A retenção de fluidos e o edema induzido por TZD estão relacionados com o aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação e com a retenção de líquidos pelo rim. Esta situação promove a insuficiência cardíaca congestiva e o aumento de peso corporal (Cariou et al., 2012).

O papel do PPAR γ na carcinogénese está longe de ser claro, apesar de os dados que se acumulam sugerirem uma resposta anticrescimento celular ou antidiferenciação numa ampla variedade de cancros (incluindo os do cólon, pulmão, ovário, mama, tiroide, próstata) (Han & Roman, 2007). Todavia, um risco aumentado de cancro da bexiga, com base em estudos pós-comercialização, levou à interrupção da pioglitazona comercializada em França (Cariou et al., 2012).

Em matéria de eventos adversos associados às glitazonas, apesar da balança do benefício-risco pender para os benefícios, o perfil de segurança ainda está em aberto. Como o PPAR γ é altamente expresso em muitas células de cancro humano, importa esclarecer o papel molecular da PPAR nos diferentes tipos de cancro (Cariou et al., 2012).

2.3.2.4 Inibidores da alfa-glicosidase

Os inibidores da alfa-glucosidase, como o próprio nome indica, são uma classe de antidiabéticos que inibem competitivamente as alfa-glicosidases intestinais (maltase, isomaltase, sacarase, glicoamilase), responsáveis pela degradação dos oligossacáridos em dissacáridos e estes em monossacáridos, retardando a sua absorção e, conseqüentemente, a entrada da glicose na circulação (Cheng & Fantus, 2005; Philippe & Raccah, 2009).

A acarbose é o fármaco emblemático desta classe. Trata-se de um oligossacárido derivado da estirpe *Actinoplanes* de fungos. O seu efeito resulta de ação local no intestino, predominantemente através da inibição competitiva, reversível, da alfa-glucosidase intestinal, com um efeito mais fraco sobre a alfa-amilase pancreática (Figura 7).

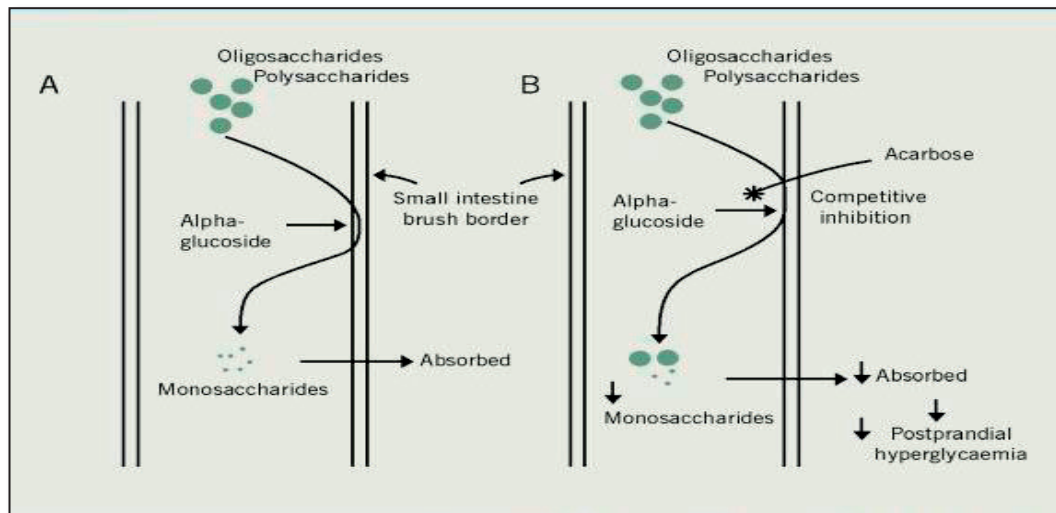


Figura 7: Ação farmacológica de acarbose

- (A) Polissacarídeos e oligossacarídeos convertidos pela alfa-glucósido no intestino delgado em monossacarídeos facilmente absorvidos.
- (B) A acarbose por inibição competitiva, reversível com a alfa-glucósido reduz a produção de monossacarídeos e consequente absorção no intestino delgado. Retirado de (Arungarinathan, McKay, & Fisher, 2011).

Esta inibição enzimática atrasa a absorção de hidratos de carbono resultando em diminuição da hiperglicémia pós-prandial. Esta classe de fármacos tem uma ação local no intestino e daí os eventos adversos serem sobretudo gastrointestinais e incluïrem: flatulência, aerofagia, desconforto abdominal, diarreia, distensão abdominal, problemas hepáticos (aumento das transaminases) e de hipercaliémia quando se associa às sulfonilureias. Há ainda referências ocasionais a sonolência, tonturas e cefaleias (Cheng & Fantus, 2005; Philippe & Raccah, 2009; Arungarinathan, McKay, & Fisher, 2011).

2.3.2.5 Incretinomiméticos e Inibidores da DPP-4

A primeira década do século XXI viu chegar ao mercado novas classes de medicamentos para o tratamento da DM2, os análogos do glucagon-like peptide-1 (GLP-1) e os inibidores da enzima dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4). Os fármacos mais conhecidos e usados na prática clínica são: a vidagliptina, a sitagliptina, a saxagliptina e a linagliptina. Os mecanismos de ação destes medicamentos baseiam-se nos mecanismos das hormonas incretinas, em especial das incretinas GLP-1 e GIP (do inglês, *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), produzidas

por células endócrinas intestinais em resposta à ingestão de alimentos. Sabe-se que o efeito incretina está afetado nos doentes diabéticos e por isso os medicamentos baseados nas incretinas passaram a fazer parte do arsenal terapêutico da diabetes. A GLP-1 é segregada principalmente nas células-L no íleo e no cólon mas também nas células alfa pancreáticas e em neurónios de diferentes áreas cerebrais, enquanto a GIP é sintetizada pelas células K presentes no duodeno e na primeira porção do jejuno. A GLP-1 tem várias ações, sendo de especial relevo a ação glicoreguladora, aumentando a libertação de insulina endógena e suprimindo a secreção de glucagon de uma forma dependente da glicose. Por conseguinte, estes efeitos do GLP-1 ocorrem apenas quando as concentrações de glicose são elevadas, minimizando desse modo o risco de hipoglicémia. O GLP-1 retarda o esvaziamento gástrico, o que atrasa a absorção dos alimentos e pode ter um efeito sobre o apetite, aumentando a saciedade e diminui a ingestão de alimentos por meio de um mecanismo central, conduzindo à perda de peso (Figura 8) (Blonde, 2009; Philippe & Raccah, 2009).

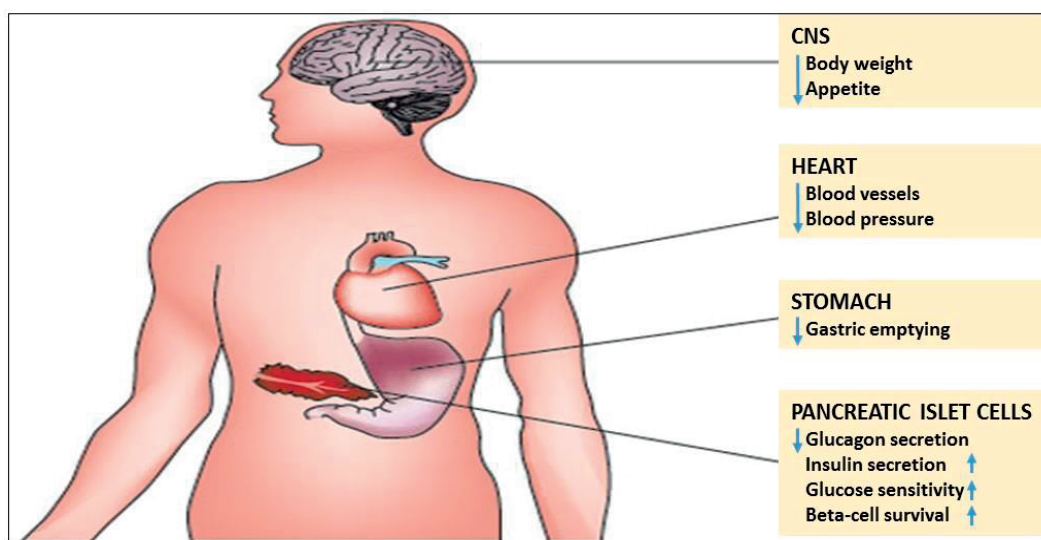


Figura 8: Tecidos-alvo e efeitos produzidos pela ação dos agonistas do recetor de GLP-1

Adaptado de (Lovshin & Drucker, 2009).

Estas hormonas naturais (GLP-1 e GIP) são rapidamente degradadas pela enzima DPP-4 nos seus metabolitos inativos. Este conhecimento permitiu duas novas abordagens terapêuticas: uma, a inibição da enzima DPP-4 que resulta num aumento da ação da GLP-1 endógeno, a outra, envolve o desenvolvimento de miméticos do GLP-1 resistentes à degradação por DPP-4 (Figura 9) (Philippe & Raccah, 2009).

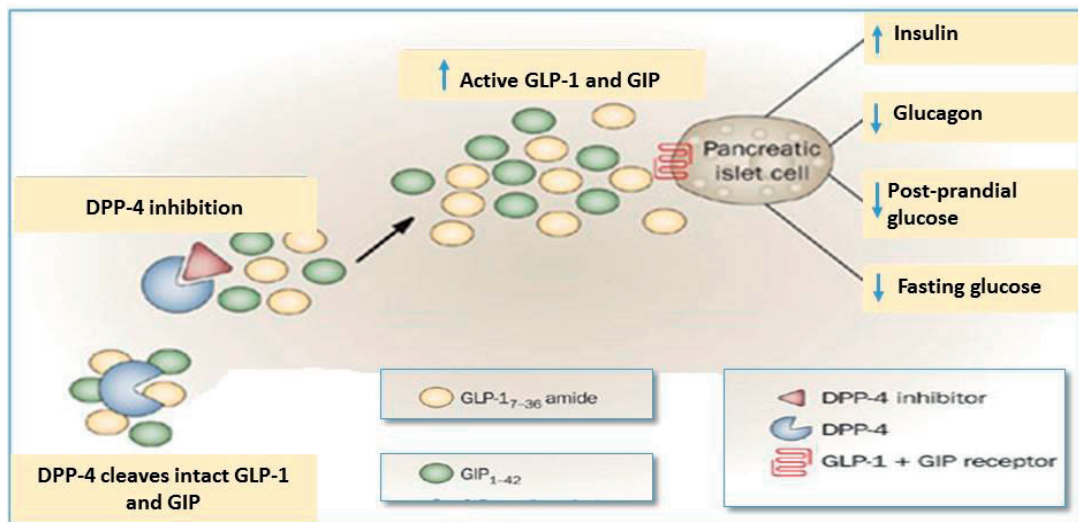


Figura 9: Mecanismo de ação dos inibidores da DPP-4

Legenda: Os inibidores da enzima DPP-4 evitam a inativação enzimática do GLP-1 e GIP. A ligação do GLP-1 e GIP ativa a incretina recetora da célula beta pancreática potenciando a secreção de insulina e inibindo a secreção de glucagon. DPP-4- dipeptidil-peptidase 4; GIP- polipeptídeo insulínico dependente de glicose; GLP-1- péptido semelhante ao glucagon 1. Adaptado de (Lovshin & Drucker, 2009).

Relativamente ao perfil de segurança destes medicamentos, parece não haver associação com episódios de hipoglicémia ou alteração do peso dos doentes. Dado que o GLP-1 aumenta a saciedade e, por conseguinte, diminui a ingestão de alimentos, promovendo a redução de peso, o que traz benefícios a nível cardiovascular. Todavia, os análogos do GLP-1 apresentam vários eventos adversos a nível gastrointestinal, tais como: náuseas, vómitos ou diarreia (Philippe & Raccah, 2009; Fonseca, 2014).

Até à presente data, a maior parte dos inibidores da DPP-4 possuem bons perfis de segurança e tolerabilidade com baixa incidência de eventos adversos. Sabe-se, no entanto, que eles podem interferir com o sistema imunológico e os efeitos adversos podem ser as infeções do trato respiratório superior (Philippe & Raccah, 2009; Fonseca, 2014).

Embora o mecanismo de ação destes fármacos seja suficientemente conhecido, os processos metabólicos com os quais a sua ação pode interferir não estão ainda completamente estabelecidos. Continua por estabelecer de modo definitivo a segurança e os resultados clínicos a longo prazo destes novos agentes, os inibidores da DPP-4 e os agonistas GLP-1. Os diversos estudos publicados são sobretudo estudos de curto prazo e tinham poucos comparadores comuns (Philippe & Raccah, 2009; Bennett et al., 2011; Fonseca, 2014).

Neste sentido, os resultados do estudo EDGE (*Effectiveness of Diabetes control with vildagliptin and vildagliptin/metformin*) prospetivo, observacional com mais de 45.000 doentes monitorizados na prática clínica normal durante um ano, realizado em 2957 centros de 27 países a partir da Europa, América Latina, Ásia e Médio e Central Oriente, foram importantes para confirmar a relevância clínica desta classe terapêutica. Os resultados demonstraram que a vildagliptina foi eficaz e bem tolerada na prática clínica real, confirmando-se como uma excelente opção terapêutica de segunda linha em caso de fracasso da monoterapia de primeira linha no controlo glicémico (Mathieu et al., 2013).

Apesar de a vildagliptina ter sido bem tolerada, 5,3% dos doentes relataram eventos adversos em qualquer SOC (do inglês *System Organ Classes*), sendo as categorias mais afetadas por consultas MedDRA (do inglês *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) padronizadas, a inflamação gastrointestinal não-específica e condições disfuncionais (1,3%), hiperglicemia (0,53%) e pancreatite aguda (0,65%). Alguns casos mais graves registados, como distúrbios cardíacos (0,14%), transtorno hepatobiliar (colecistite ou colelitíase) (0,06%) e hipoglicemia foram relatados por 72 doentes (0,3%) dos quais dez doentes necessitaram de assistência de terceiros (Mathieu et al., 2013).

No geral, esta classe de medicamentos inibidores da DPP-4 são utilizados preferencialmente associados às sulfonilureias em doentes que não conseguem um controlo com metformina em monoterapia e em quem é importante evitar a hipoglicémia. Apesar das vantagens que constituem a facilidade de administração através da via oral, a boa tolerabilidade e uma ausência de associação com o ganho de peso ou hipoglicémia, vários estudos referem eventos cardiovasculares associados aos agentes incretinas (Fonseca, 2014).

Face às incertezas sobre os riscos cardiovasculares da utilização de alguns destes hipoglicemiantes orais, foi realizado um estudo de grande dimensão, iniciado em 2010, designado SAVOR-TIMI 53 (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus–Thrombolysis in Myocardial Infarction 53*). Tratou-se de um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, controlado com placebo, que avaliou a segurança e eficácia da saxagliptina em 16.492 doentes diabéticos tipo 2 com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco cardiovasculares. O *endpoint* primário foi composto por

mortalidade cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Como *endpoint* secundário tinha sido definido a hospitalização por insuficiência cardíaca. Os primeiros resultados publicados mostram que o tratamento com a saxagliptina é seguro e reduz eventos cardiovasculares em doentes de alto risco com DM2 (Scirica et al., 2011).

No seguimento deste estudo, resultados posteriores mostravam que a saxagliptina melhorava o controlo glicémico, apresentando um perfil de segurança semelhante ao placebo em relação ao *endpoint* primário (mortalidade e eventos isquémicos). No entanto, a saxagliptina aparece associada a um risco aumentado de hospitalização por insuficiência cardíaca (3,5% vs. 2,8%; HR 1,27; p=0,007) (Scirica et al., 2013, 2014).

Como a DPP-4 está presente em muitos tecidos do corpo, tem, por isso, um grande número de alvos potenciais, o que pode afetar muitos processos metabólicos que podem conduzir a múltiplos efeitos secundários. Ultimamente têm sido demonstrados os efeitos pleiotrópicos a nível vascular, cardíaco e extra-cardiovascular dos inibidores da DPP-4, como a Figura 10 muito bem documenta.

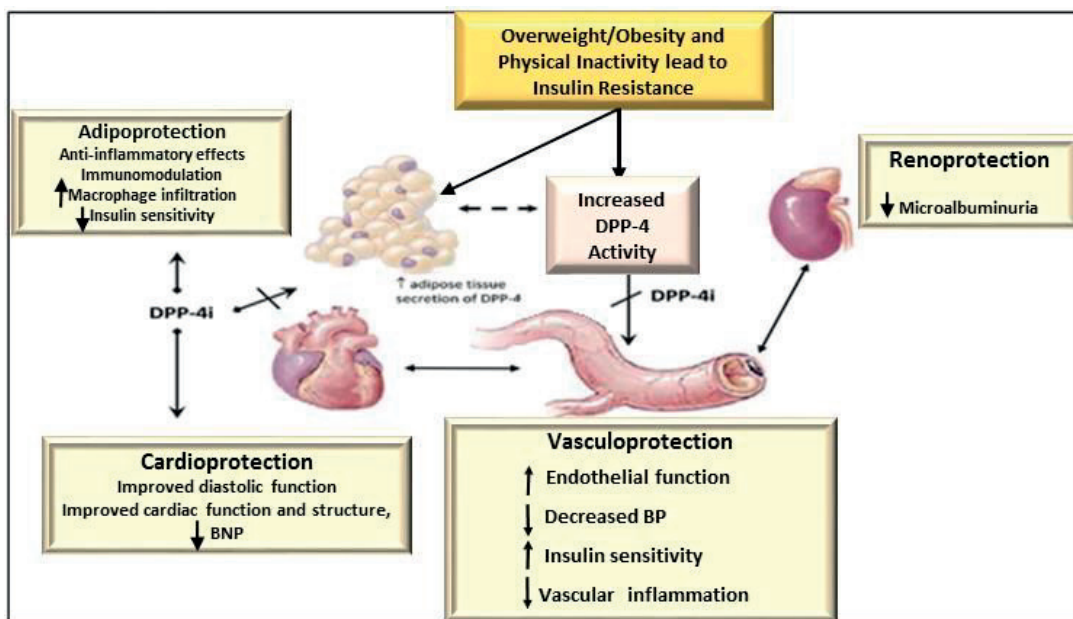


Figura 10: Efeitos pleiotrópicos dos inibidores da DDP-4 sobre o sistema cardiovascular
Adaptado de (Aroor et al., 2014).

Os efeitos pleiotrópicos dos inibidores de DPP-(4i) exibem vários efeitos protetores que contribuem conjuntamente para a melhoria da função vascular, o que pode reduzir o risco de

desenvolvimento de doença vascular, insuficiência cardíaca e doença renal crónica. A evidência sugere que os inibidores da DPP-4, para além dos efeitos independentes ligados à melhoria da glicémia, têm propriedades vasculoprotetoras, contribuindo, assim, para reduzir o risco do desenvolvimento das múltiplas comorbilidades associadas à obesidade e à diabetes mellitus tipo 2, especialmente a hipertensão e a doença cardíaca e renal. A eficácia da inibição da DPP-4 inclui um aumento da libertação e atividade do óxido nítrico (NO), fundamental para a funcionalidade do endotélio, redução de stresse oxidativo e resposta inflamatória e aumento do recrutamento de fatores de crescimento endotelial. Estes efeitos no seu conjunto têm capacidade para reparar o endotélio lesionado e melhorar a função endotelial (Aroor et al., 2014).

No entanto, são necessários estudos de longo prazo para avaliar melhor os benefícios específicos da terapêutica com inibidores da DPP-4, quer ao nível da função endotelial de modo a reduzir o risco de doenças cardiovasculares quer na mortalidade da DM2. É necessário, também, esclarecer e elucidar sobre os seus efeitos adversos, em particular os menos comentados, como são as infeções respiratórias, as pancreatites, a insuficiência cardíaca e a insuficiência renal (Akiyode & Adesoye, 2015).

2.3.2.6 Inibidores dos transportadores SGLT2

Recentemente surgiu uma nova classe terapêutica de hipoglicemiantes orais cujo mecanismo de ação passa pela inibição da proteína de transporte sódio-glicose 2- SGLT2. Esta proteína é um co-transportador expresso nos túbulos renais proximais e está envolvido na reabsorção de 90% de glicose que passa pelo rim. A maior parte desta reabsorção ocorre nesta zona do lúmen tubular. Na diabetes, este transportador parece estar saturado dando origem à glicosúria. Os doentes com diabetes têm demonstrado ter uma reabsorção renal de glicose elevada, o que também pode contribuir para as concentrações sanguíneas de glicose persistentemente elevadas. Assim, ao bloquear este transportador (SGLT2) reduz-se a reabsorção da glicose filtrada, aumentando, desta forma, a excreção da glicose (glicosúria) o que diminui as concentrações de glicose plasmática através deste mecanismo independente da insulina em doentes com diabetes tipo 2 (Figura 11) (Fonseca, 2014).

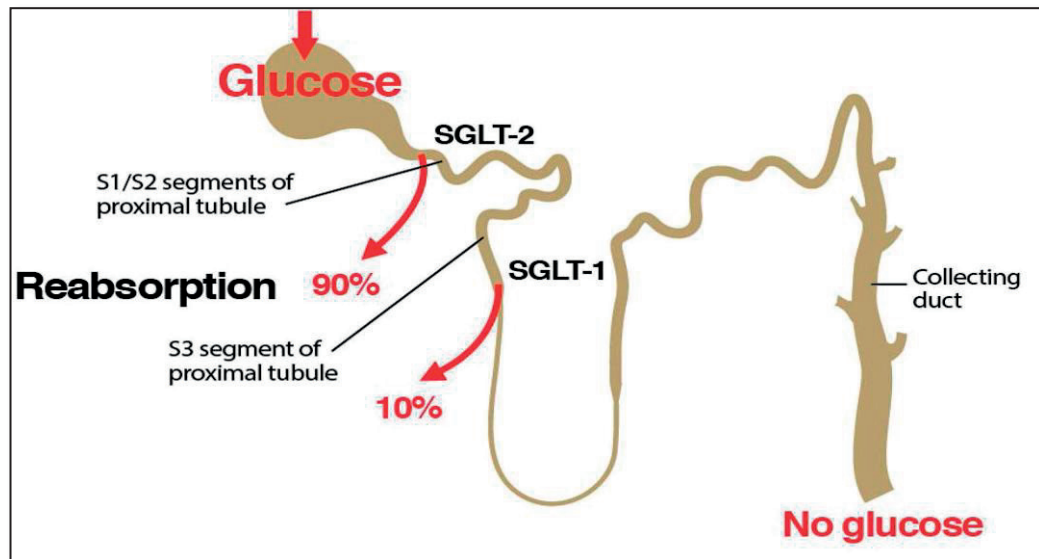


Figura 11: Processamento da glicose a nível renal

Legenda: Em indivíduos saudáveis, a maioria da glicose filtrada pelo rim é reabsorvida pelo SGLT2 nos segmentos S1 e S2 do túbulo proximal. A glicose remanescente é reabsorvida pelo SGLT1 no segmento S3. Retirado de: (Chao E.C., 2014).

Por enquanto os ensaios clínicos têm demonstrado a eficácia deste novo mecanismo de ação em todas as fases da diabetes, incluindo a fase tardia dos doentes tratados com insulina em combinação com agentes orais. Sabendo-se que o seu mecanismo de ação não é dependente da secreção de insulina ou da sua atividade, não apresenta grande risco de hipoglicémia. No entanto, ao aumentar a quantidade de glicose no trato genito-urinário, podem ocorrer infeções genitais mais frequentemente (Fonseca, 2014).

Em Portugal, e até 2015, encontra-se comercializado apenas um medicamento inibidor SGLT2, com a substância ativa dapagliflozina, na forma oral de comprimidos de 10 mg, indicada para monoterapia ou em terapêutica de associação combinada (European Medicines Agency, 2012).

Os resultados dos vários ensaios clínicos têm sido consistentes relativamente à dapagliflozina, demonstrando uma eficácia na redução de HbA1c semelhante ao de outros agentes antidiabéticos, como a glipizida e metformina. A dapagliflozina reduz as concentrações em jejum e pós-prandial de glicose, resultando em reduções a longo prazo da HbA1c e do peso. Genericamente a dapagliflozina tem sido bem tolerada, sendo a hipoglicémia pouco frequente. São, todavia, os sintomas ao nível do trato urinário e as

infecções genitais os eventos adversos mais graves que os doentes apresentam (Bailey, Gross, Pieters, Bastien, & List, 2010; Henry et al., 2012; Nauck et al., 2011).

A dapagliflozina apresenta um perfil de tolerabilidade favorável e previsível, como decorre da análise de um conjunto de 12 ensaios clínicos de fase IIb/III controlados com placebo, com 12 a 24 semanas de duração e envolvendo cerca de 4.000 doentes. Os eventos adversos mais comuns foram a hipoglicémia (11,8%), as infeções do trato urinário mais comuns nas mulheres (4,8%) (vulvovaginites), havendo ainda, balanites no homem e infeções relacionadas (5,1%). Os eventos adversos mais raros registados foram as alterações da função renal (1,2%), hipotensão, desidratação e hipovolémia (0,8%). Não se observaram grandes desequilíbrios ao nível hematológico, nem dos parâmetros da função hepática. O padrão de fraturas não sofreu alterações, mantendo-se a fratura do pé e do tornozelo como as mais frequentes. A incidência global de doenças malignas foi equilibrada entre os grupos. As relações da taxa de incidência de malignidade, em certos sistemas e órgãos, foram ligeiramente inferiores para dapagliflozina (trato renal, reprodutor feminino) e em outros eram ligeiramente inferiores para o controlo (da mama, da próstata, da bexiga). A maioria dos eventos adversos associados com dapagliflozina foram de nível leve e/ou moderado e relacionados com o mecanismo de ação (Ptaszynska et al., 2014).

Relativamente à canaglifozina, um estudo de revisão sistemática com meta-análise concluiu que este fármaco promove uma redução significativa nos níveis de HbA1c em pessoas com DM2. Estes efeitos foram associados com melhorias significativas nos níveis de glicémia pós-prandial, no peso corporal, bem como na função das células beta. No entanto, devido às maiores taxas de infeções geniturinárias, aumento nos níveis de LDL-C e os riscos cardiovasculares pouco claros, a seleção cuidadosa do paciente e acompanhamento permanente será importante (Yang, Lai, Zhong, Shen, & Huang, 2014).

Estes dados sugerem que os inibidores do SGLT2 (canaglifozina, dapagliflozina ou empagliflozina) podem ser utilizados para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 num amplo espectro de doentes. Todavia, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) como medida preventiva iniciou uma revisão da segurança dos medicamentos antidiabéticos orais contendo canaglifozina, dapagliflozina ou empagliflozina, ou seja, os inibidores do co-transportador de

sódio e glicose 2 (SGLT2), para avaliar o risco de cetoacidose diabética (Infarmed I.P., 2015). No geral, os dados sobre os efeitos cardiovasculares não são conclusivos, sendo necessário mais estudos sobre a segurança dos fármacos inibidores do SGLT2 para definir com clareza o seu risco cardiovascular (Akiyode & Adesoye, 2015).

2.3.3 EVOLUÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

Para analisar a evolução dos eventos adversos dos antidiabéticos orais, recolhemos vários estudos que demonstram a incidência de eventos adversos inerentes à administração dos antidiabéticos orais em monoterapia, designadamente na classe das Biguanidas (Metformina-MET), Sulfonilureias (SUL) e Tiazolidinedionas (TZD) (Tabela 8).

Tabela 8: Incidência de tolerabilidade inerente aos antidiabéticos orais em monoterapia

Autor/Ano	Tipo Estudo	Duração	Amostra (n)	Eventos Adversos		
				MET	SUL	TZD
Belcher et al. (2005)	ERDO Multicent.	1 ano	3700	59,7% Diarreia, Náuseas, ICC - Peso, - EH	66,2% ICC + Hipoglicémia + Peso, + EH	61,7% Edema, ICC + Peso, - EH
Charbonnel et al. (2005)	ERDO	52 sem	1270	-	71% Edema, Dor cabeça + Hipoglicémia +Tonturas, +Náuseas + Peso, + EH	75% Edema Dor cabeça + Hipoglicémia -Tonturas, -Náuseas + Peso, - EH
Fujioka et al. (2005)	ERDO	12 sem 16 sem	240 742	63,5% 65,8%* Inf. Resp., Diarreia Náuseas, Vômitos Dor cabeça, Gripe Dor abdominal		
Kahn et al. (2006)	ERDO Multicent.	4 anos	4360	92,2% ICC, EM, + AVC DVP +Diarreia, +Náuseas + Vômitos + Dor abdominal + Hipoglicémia + Peso, + Edema	91,7% ICC, EM, AVC, + DVP Diarreia, Náuseas Vômitos Dor abdominal + Hipoglicémia + Peso, + Edema	91,9% + ICC, + EM AVC, + DVP Diarreia, Náuseas Vômitos Dor abdominal Hipoglicémia + Peso, + Edema
Rosenstock et al. (2006)	ERDO Multicent.	32 sem	468	54% +Náuseas, +Vômitos + Dispepsia, + Diarreia + Dor cabeça		34% Náuseas, Vômitos Dispepsia, Diarreia Dor cabeça
Asche et al. (2008)	Coorte	1 ano	14 512	8,6% Diarreia Náuseas, Vômitos Dor Abdominal Dispepsia Acid. Láctica	15,9% Hipoglicémia Tonturas, Dor cabeça + Peso	19,8% Hipoglicémia + Peso IC, Edema + EH

Autor/Ano	Tipo Estudo	Duração	Amostra (n)	Eventos Adversos		
				MET	SUL	TZD
Carl V Asche et al. (2008)	Coorte	1 ano	5438	8,3%	13,9%	19,8%
				Diarreia, Náuseas Vômitos Dor abdominal Dispepsia Acid. Láctica	Hipoglicémia Tonturas Dor cabeça + Peso	Hipoglicémia + Peso IC, Edema + EH

* - Este estudo englobava 2 protocolos, havendo portanto dois valores

Legendas: ERDO– Estudo Randomizado com dupla ocultação; AVC– Acidente Vascular Cerebral; EH– Enzimas Hepáticas; DVP– Doença Vascular Periférica; EM– Enfarte do Miocárdio; IC- Insuficiência Cardíaca; ICC– Insuficiência Cardíaca Congestiva

É hoje consensual que a metformina, tanto em monoterapia como em combinação com outros antidiabéticos orais, tem o perfil benefício-risco mais elevado na maioria das comparações de estudos a longo prazo. Por isto, muitos autores optam por utilizar a metformina como fármaco de referência para estudos de tolerabilidade e segurança.

Um estudo de longa duração, que compara a segurança e tolerabilidade de pioglitazona (tiazolidinediona), metformina (biguanida) e gliclazida (sulfonilureia) em mais de 3700 doentes com diabetes tipo 2, demonstrou-se que, apesar de estes medicamentos serem bem tolerados, cerca de 6,3% dos doentes registaram eventos adversos graves e 6% abandonaram o estudo devido aos efeitos adversos. Numa visão global, dos doentes que manifestaram mais eventos adversos, 939 doentes (66,2%) estavam a fazer gliclazida, 1857 doentes (61,7%) estavam a fazer pioglitazona e 917 doentes (59,7%) estavam com metformina. Os doentes tratados com gliclazida tinham uma taxa ligeiramente superior de relatos de eventos adversos, enquanto os doentes que receberam metformina tinham menos relatos. Os eventos adversos mais comumente relatados foram sintomas compatíveis com hipoglicémia, especialmente em doentes tratados com sulfonilureia. Os sintomas de diarreia e náuseas foram relatadas mais frequentemente em doentes com metformina. Os relatos de edema surgiram com mais frequência em doentes com pioglitazona e com taxas de incidência de duas a três vezes superiores aos relatados por doentes com metformina e gliclazida. A ocorrência de notificações de insuficiência cardíaca congestiva foram raras e ocorreram em 0,6% dos doentes tratados com pioglitazona e 0,5% de doentes tratados com metformina e gliclazida. Com pioglitazona e gliclazida, os doentes aumentaram o peso médio, enquanto com metformina houve perda de peso. Os valores médios de enzimas hepáticas diminuíram com a pioglitazona e em menor grau com metformina. Com gliclazida, os valores médios de enzimas

hepáticas aumentaram. Os resultados mostram que estes três tipos de fármacos são seguros, mas que os perfis de tolerabilidade variam (Belcher et al., 2005).

Num estudo comparativo entre a pioglitazona e a gliclazida, realizado com uma amostra de 1270 indivíduos com DM2 e com a duração de 52 semanas, a frequência de eventos adversos foi comparável entre os dois tratamentos. No grupo dos doentes com pioglitazona 75% experimentaram eventos adversos e 71% dos doentes no grupo com gliclazida, sendo a maioria destes eventos ligeiros ou moderados. O edema e as dores de cabeça foram os eventos adversos mais frequentes no grupo com a pioglitazona, sendo relatados por 54 doentes (8,7%) e em 4,5% e 8,9%, respetivamente no grupo com gliclazida. A hipoglicémia foi o evento adverso mais frequentemente relatado pelos doentes com a gliclazida, ocorrendo em 63 doentes (10,1%) em comparação com apenas 22 doentes (3,5%) no grupo com a pioglitazona. No grupo da gliclazida registaram-se ainda 41 (6,5%) doentes com tonturas e 32 (5,1%) com náuseas em comparação com 25 (4%) e 27 (4,3%) doentes, respetivamente, no grupo da pioglitazona. Observou-se um aumento no peso corporal semelhante em ambos os grupos de tratamento. O número de doentes com um evento adverso como testes de função hepática anormais (testes anormais ou alterações hepáticas como RAM, exige 3 vezes o limite superior da normalidade) foi de 10 no grupo com gliclazida (1,6%) em comparação com três no grupo com pioglitazona (0,5%) (Charbonnel et al., 2005).

Com o objetivo de avaliar a eficácia na relação dose-resposta e a segurança de uma formulação de liberação prolongada de metformina (Glucophage XR, 1000mg/id vs. Glucophage XR, várias/id) foram avaliados cerca de 980 doentes em dois estudos controlados com placebo, duplamente oculto e randomizado, com a duração de 12 e 16 semanas. Os vários eventos adversos registaram-se em 63,5% dos doentes tratados com metformina XR e 65,8% dos doentes com metformina em outras dosagens. A interrupção da terapêutica neste ensaio, devido a qualquer evento adverso, ocorreu em 4,4% dos doentes tratados com metformina XR e em 2,9% dos doentes com metformina em outras dosagens. Nenhum doente relatou episódios de hipoglicémia em nenhum dos estudos. Os eventos adversos mais registados foram as infeções do trato respiratório superior (10,7%/15%), diarreia (6,9%/12,9%), náuseas e vômitos (9,4%/8,2%), cefaleias (8,2%/7,1%), gripe (8,2%/7,1%) e dor abdominal (7,5%/5,1%). Os resultados deste estudo demonstram que a metformina de libertação

prolongada, na dosagem analisada, é uma terapêutica bem tolerada do ponto de vista de segurança (Fujioka et al., 2005).

Para verificar a eficácia e a segurança de tiazolidinedionas (rosiglitazona), em comparação com outros dois antidiabéticos orais (metformina e gliburide), foi realizado um estudo com 4360 doentes “naïves” em monoterapia durante 4 anos (Kahn et al., 2006). Este estudo permitiu verificar que a rosiglitazona foi a mais eficaz neste período. A incidência global de efeitos adversos é semelhante nos três grupos 91,9%, 92,2% e 91,7%, respetivamente. No entanto, os indivíduos que receberam a rosiglitazona registaram taxas de eventos adversos graves superiores aos doentes com as outras terapêuticas. Embora não tivesse sido previsto, este estudo identificou uma taxa mais elevada de fraturas no grupo que recebeu a rosiglitazona. A incidência de fraturas de membros superiores e inferiores, principalmente no pé, foi maior nas mulheres e no grupo da rosiglitazona (Kahn et al., 2006).

A eficácia e segurança da rosiglitazona (RSG) e metformina (MET) em monoterapia foi comparada com (MET/RSG) em combinação de dose fixa (AVANDAMET) em doentes DM2 após 32 semanas de tratamento (Rosenstock et al., 2006). Em termos de segurança a combinação MET/RSG foi geralmente bem tolerada, sem novas questões de segurança. Verificou-se que o grupo da metformina apresenta maior incidência de problemas de tolerabilidade em comparação com o grupo rosiglitazona, 54% e 34%, respetivamente. A maioria dos eventos adversos foram de intensidade ligeira a moderada. Todavia, a diarreia, as náuseas, a dor de cabeça e a dispepsia foram os efeitos adversos severos mais comuns que ocorreram em pelo menos 10% dos doentes, e não se registaram ocorrências graves de edemas (Rosenstock et al., 2006).

Para quantificar os eventos adversos associados ao uso da metformina (MET), das sulfonilureias (SUL) e das tiazolidinedionas (TZD) em doentes diabéticos tipo 2, foi realizado um estudo de coorte retrospectivo com 14512 doentes em contexto real. Durante o período de acompanhamento, 12,7% dos doentes apresentaram um evento adverso (8,6% MET, 15,9% SUL e 19,8% TZD). Embora os eventos adversos não tenham influenciado significativamente os resultados de HbA1C, os doentes com mais eventos adversos eram mais propensos a mudar

de terapêutica. A ocorrência de eventos adversos não impactou significativamente a resposta glicêmica à terapêutica (Asche et al., 2008).

Este estudo, realizado em contexto real, confirmou que os doentes geriátricos experienciam eventos adversos com a metformina (8,3%), com as sulfonilureias (13,9%) e as tiazolidinedionas (19,8%) com taxas de incidência diferentes das taxas de eventos adversos observados em ensaios clínicos, particularmente em relação ao ganho de peso e hipoglicemia. As taxas de eventos adversos relatadas neste cenário real, relacionados com a terapêutica de metformina, foram maiores do que as observadas em ensaios clínicos para acidose láctica, enquanto os resultados estavam no mesmo intervalo para a dor abdominal e inferior em relação à diarreia, náuseas e vômitos e dispepsia. Os eventos adversos relacionados com as sulfonilureias estavam no mesmo intervalo dos dados notificados em ensaios clínicos para o ganho de peso, mas inferior de hipoglicemia, tontura e dores de cabeça. Os eventos adversos relacionados com a terapêutica de tiazolidinedionas foram mais comuns neste estudo do que foi relatado em ensaios clínicos e dentro da mesma faixa no ganho de peso e aumento das enzimas hepáticas, mas menor em número de hipoglicemia e edema. Estes resultados, observados no mundo real em comparação com ensaios clínicos podem ser devidos à resposta fisiológica à hipoglicemia numa população mais velha. Por outro lado demonstra-se que as taxas de eventos adversos no mundo real podem ser significativamente diferentes das dos ensaios clínicos (Carl V Asche et al., 2008).

Devido ao insucesso no controlo glicémico, tem-se verificado um aumento das combinações terapêuticas administradas aos doentes com DM2. No entanto, a combinação de antidiabéticos orais tem demonstrado uma incidência de diversos efeitos adversos semelhantes à que se verificava em monoterapia. Assim, fomos analisar alguns estudos com o intuito de determinar os efeitos de tolerabilidade associados às combinações entre antidiabéticos orais (Tabela 9).

No estudo efetuado por Charbonnel et al. (2005), em que avaliaram a tolerabilidade de três combinações terapêuticas de antidiabéticos orais (31,4%, 15,14% e 28,8% com MET+SUL, MET+TDZ e TZD+SUL, respetivamente), apresentou resultados com taxas de eventos adversos mais baixas do que os demais estudos visualizados na literatura. Estes valores podem estar

associados ao facto da amostra em estudo ser constituída na grande maioria por indivíduos de raça caucasiana (Charbonnel et al., 2005).

Tabela 9: Incidência de tolerabilidade inerente aos antidiabéticos orais em associação terapêutica

Autor/Ano	MET+SUL	MET+TZD	TZD+SUL
B. Charbonnel et al. (2005)	31,4%	15,14%	28,8%
Matthews et al. (2005)	58,1%	55,5%	-
Garber et al. (2006)	68%	63%	
Rosenstock et al. (2006)	-	51%	-
Davidson et al. (2007)	-	-	68,6%
Lewin et al. (2007)	79,1%	-	-
Seufert & Urquhart (2008)	69,2%	65,3%	68%
Vexiau et al. (2008)	34%		

Legenda: MET- Metformina; SUL- Sulfonilureia; TZD- Tiazolidinedionas

No entanto, o estudo de Davidson et al. (2007), realizado com indivíduos norte-americanos hispânicos e africanos, verificou que a terapêutica antidiabética usada mais eficaz foi a combinação TZD+SUL, mas está associada a uma maior prevalência de efeitos adversos (68,6%) (Davidson et al., 2007).

Também Seufert & Urquhart (2008), comparando os efeitos das três terapêuticas combinadas (MET+SUL, MET+TDZ e TZD+SUL), obtiveram níveis semelhantes de HbA1C para os diversos grupos experimentais. Da mesma forma, verificaram que a taxa de incidência de eventos adversos não apresentou diferenças significativas entre as três combinações terapêuticas avaliadas. No geral, os efeitos adversos mais comuns experimentados pela amostra total foram a hipoglicémia, os edemas e os efeitos gastrointestinais (Seufert & Urquhart, 2008).

Dois estudos efetuados em 2005 e 2006, avaliaram a eficácia da metformina combinada com uma sulfonilureia ou glitazona. Os resultados obtidos em ambos os estudos são semelhantes, sendo que a combinação metformina e sulfonilureia apresenta maior taxa de incidência de efeitos adversos (68% e 58,1% respetivamente), relativamente à combinação metformina e glitazona (63% e 55,5% respetivamente). No que diz respeito aos efeitos adversos, a hipoglicémia foi o mais experimentado pelos doentes que integraram a amostra em ambos os estudos (Matthews et al., 2005; Garber et al., 2006).

No estudo realizado por Rosenstock et al. (2006), a taxa de incidência de efeitos adversos na combinação terapêutica de MET+TZD foi de 51% (Rosenstock et al., 2006). Relativamente à combinação terapêutica de MET+SUL, a taxa de incidência de efeitos adversos encontrada foi de 79,1% (Lewin et al., 2007). Os resultados destes dois estudos são consistentes com a literatura relativamente à taxa de incidência de efeitos adversos na combinação terapêutica entre MET+TZD e MET+SUL.

Em França, Vexiau et al. (2008), avaliaram a incidência de hipoglicémia numa amostra de 400 doentes com DM2 e idade superior a 35 anos, com a terapêutica composta pela combinação de metformina e sulfonilureia. Entre os 136 (34%) doentes com hipoglicémia, 78 (57%) foram associados com episódios de hipoglicémia ligeira, com hipoglicémia moderada 40 doentes (29%) e grave e/ou muito grave 16 doentes (12%). Quatro (3%) doentes experimentaram hipoglicémia muito grave que requereu assistência médica (Vexiau et al., 2008).

De acordo com os vários estudos analisados, constata-se que os diferentes antidiabéticos orais apresentam uma incidência significativa de efeitos adversos, quer seja em monoterapia quer seja em terapêutica de associação de antidiabéticos orais. Contudo, a julgar pelas taxas de prevalência de eventos adversos publicadas, a monoterapia apresenta resultados mais vantajosos quando comparada com a combinação de antidiabéticos orais.

Parece, também, consensual que a metformina, tanto em monoterapia como em combinação com outros antidiabéticos orais, tem o perfil benefício-risco mais elevado na maioria das comparações de estudos a longo prazo. Por isto, muitos autores optam por utilizar a metformina como fármaco de referência para estudos de tolerabilidade e segurança.

Apesar da literatura consultada dificultar uma comparação linear dos resultados, quer pelas características das amostras em estudo quer pelos métodos empregues quer pela duração e contexto em quem foram obtidos, os efeitos adversos percebidos pelos diversos doentes com DM2 são algo coincidentes. Neste sentido, uma forma de aumentar a eficácia e segurança dos antidiabéticos orais é ter em linha de conta o perfil farmacológico dos fármacos e promover a sua correta monitorização de modo a diminuir o risco de eventos adversos.

2.4. QUALIDADE DE VIDA

2.4.1. EVOLUÇÃO DO CONCEITO

O conceito de qualidade de vida está diretamente associado ao conceito de saúde. A qualidade de vida surge de tal forma associada à saúde que muitas vezes os termos aparecem indissociáveis. De facto, entende-se facilmente esta forte associação entre saúde e qualidade de vida, porque, apesar de a saúde não ser o único fator que influencia a qualidade de vida, ela tem uma importância fulcral nesta perceção.

Na realidade o conceito de qualidade de vida é muito mais abrangente, mas na sua génese está a definição de saúde da Organização Mundial de Saúde (OMS) proclamada em 1946: *“Saúde é um completo estado de bem-estar físico, mental e social e não apenas ausência de doença”* (Fleck et al., 1999).

De então para cá o conceito de qualidade de vida tem suscitado uma crescente atenção, tanto na sociedade como na comunidade científica, assistindo-se a uma vulgarização da utilização do termo. No entanto, apesar das várias tentativas para o conceptualizar, não se tem obtido concordância dos diversos autores que sobre ele se têm interessado. Uns colocam a problemática no bem-estar económico, outros no sucesso, outros ainda no desenvolvimento cultural e/ou valores éticos (Campinho, 2005; Pereira, Teixeira, & Santos, 2012).

Nos finais da Segunda Guerra Mundial, os elementos que contribuíam para uma “vida boa” estavam associados à posse e usufruto de determinados bens, ao direito, ao poder, ao sucesso, ao lazer, ao ser humano detentor de grandes virtudes. Contudo, segundo alguns autores, a origem do termo qualidade de vida é recente e tem raízes no contexto sociopolítico, apontando como referência o discurso do presidente americano Lyndon Johnson em 1964. O Presidente proferiu um discurso que levou à introdução deste vocábulo, ao defender que o progresso social reclamava mais do que a abundância de bens materiais e não se circunscrevia a critérios quantitativos, mas à qualidade de vida proporcionada às pessoas (Fleck et al., 1999; Silva & Pinto, 2006).

A partir dos anos 70 a expressão passou a fazer parte do discurso de especialistas e da linguagem corrente e foram várias as tentativas feitas para definir com objetividade o termo qualidade de vida (Silva & Pinto, 2006).

Em 1986, Nutbeam definiu a qualidade de vida como a percepção dos indivíduos, ou grupos, de que as suas necessidades estão a ser satisfeitas e de que não lhes estão a ser negadas oportunidades para alcançar a felicidade e satisfação completas (Albuquerque & Oliveira, 2002). A própria OMS adotou este conceito com o objetivo de facilitar a comunicação entre as nações, as organizações e o número crescente de profissionais que trabalhavam no campo da promoção da saúde (Smith, Tang, & Nutbeam, 2006).

No início da década de 90, Shumaker e Anderson definiam a qualidade de vida como a satisfação individual global com a vida, e a sensação geral, pessoal, de bem-estar (Albuquerque & Oliveira, 2002).

Farquhar (1995), citado por Silva & Pinto (2006), afirma que a qualidade de vida deve ser definida subjetivamente em termos individuais e de acordo com a evolução da experiência de vida de cada pessoa, dado ter diferentes significados para pessoas diferentes. Este autor, após uma revisão da literatura, em 1995, destacou várias definições de qualidade de vida, tais como:

- Grau de satisfação das pessoas em relação a vários aspetos das suas vidas;
- Grau de satisfação e de prazer que caracteriza a existência humana;
- Sensação pessoal de bem-estar, de satisfação ou de insatisfação, felicidade ou infelicidade com a vida;
- Concretização de uma situação social satisfatória dentro dos limites e das capacidades do indivíduo;
- Nível de bem-estar pessoal que representa a experiência que cada pessoa tem da sua própria vida e das situações concretas.

Neste contexto, Farquhar (1995) defende que as definições que incluam ou que associem aspetos genéricos com uma ou mais dimensões são de maior utilidade, pelo facto de permitirem uma operacionalização e definição do conceito (Silva & Pinto, 2006).

Para Bowling (1994), citado por Cavalheiro (1999), a qualidade de vida, ao envolver os componentes do bem-estar social, é um conceito muito mais amplo do que o estado de saúde pessoal, não abrangendo apenas os fatores relacionados com a saúde, tais como, o bem-estar físico, funcional, emocional e mental (Cavalheiro, 1999).

São consideradas componentes da qualidade de vida a capacidade funcional, o desenvolvimento das funções ou papéis habituais, o grau da qualidade das interações sociais e comunitárias, o bem-estar psicológico e a satisfação com a vida (Bowling, 1994, citado por Cavalheiro, 1999). Este conceito admite que, dos fatores que influenciam a qualidade de vida, aqueles que não se modificam pelos cuidados ou estado de saúde do indivíduo podem, no entanto, influenciar esse mesmo estado de saúde.

Foi já num contexto de falta de precisão conceptual do conceito de qualidade de vida que a OMS a definiu como: *“A percepção do indivíduo sobre a sua posição na vida, dentro do contexto dos sistemas de cultura e valores nos quais está inserido e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações. É um amplo conceito de classificação, afetado de modo complexo pela saúde física do indivíduo, estado psicológico, relações sociais, crenças pessoais, nível de independência e pelas suas relações com as características mais relevantes do seu meio ambiente”* (Fleck et al., 1999; Morais, 2000).

Muitos têm sido os investigadores que se têm debruçado sobre este tema. Contudo, cada investigador tende a interpretar o sentido de qualidade de vida de modo diferente, atribuindo-lhe diferentes conceções, que se integram no contexto em que se encontram. Apesar da multiplicidade de definições propostas, parece que a multidimensionalidade do conceito é um dos pontos de concordância entre os investigadores. Assim, como conceito multidimensional, a qualidade de vida incorpora todos os aspetos objetivos (funcionalidade, competência cognitiva, interação do indivíduo com o meio) e subjetivos (sentimento geral de satisfação e percepção da própria saúde) da vida de um indivíduo (Santos & Ribeiro, 2001).

Além da multidimensionalidade, também parece unânime que o conceito de qualidade de vida é um conceito dinâmico, alterando-se com o tempo, as experiências e os acontecimentos vivenciais (Santos & Ribeiro, 2001).

Deste modo, o conceito de qualidade de vida assume algumas características gerais que começaram a ser aceites pelos investigadores (Albuquerque & Oliveira, 2002):

- A qualidade de vida não é ausência de doença;
- A qualidade de vida manifesta-se ao nível do bem-estar e da funcionalidade;
- A qualidade de vida define-se por uma configuração de bem-estar, que é uma dimensão autopercebida;
- A qualidade de vida abrange aspetos físicos, mentais, sociais e ambientais, que apresentam uma relação sistémica entre eles, ou seja, não se trata de realidades diferentes;
- A qualidade de vida é um processo dinâmico;
- A qualidade de vida só tem sentido se for avaliada e concebida no meio ambiente em que o indivíduo está inserido e com o qual interage.

2.4.2. QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA COM A SAÚDE

Na segunda metade do século XX, a evolução das perspetivas médicas e governamentais no que respeita aos cuidados de saúde encorajou uma otimização da abordagem do doente que permitisse ultrapassar as variáveis médicas prognósticas convencionais. Esses indicadores tradicionais de gravidade da doença, apesar de ajudarem a clarificar a sua fisiopatologia e efeitos terapêuticos, não proporcionavam informação completa sobre a forma como um determinado tratamento auxiliava o doente, na sua própria perspetiva (Coelho, 2002).

O crescente desenvolvimento tecnológico, especialmente nas áreas médicas, trouxe também como consequência negativa a progressiva desumanização, o que levou à necessidade de um conceito que valorizasse parâmetros mais amplos do que o controlo de sintomas, a diminuição da mortalidade ou o aumento da esperança de vida. Indo ao encontro dessa necessidade, surgiu, no interior das ciências humanas e biológicas, o conceito de qualidade de vida relacionada com a saúde (Ermida, 2003; Kaplan, 2003).

A Oncologia foi a especialidade médica em que, inicialmente, a qualidade de vida suscitou maior interesse devido ao crescente grau de insatisfação para com os tratamentos

médicos e com o progressivo esforço feito pelos profissionais de saúde para prolongar a vida do doente, subvalorizando, muitas vezes, necessidades humanas básicas como o bem-estar e a autonomia (Fleck et al., 1999; Coelho, 2002).

Entretanto, a dimensão da qualidade de vida foi também acrescentada aos ensaios clínicos, como uma terceira dimensão a ser avaliada, além da eficácia e da segurança. A indústria farmacêutica passa a ter que provar que as alegações e reivindicações que atribui aos medicamentos e dispositivos médicos que desenvolvem trazem mais-valias à qualidade de vida dos seus utilizadores. Para isso a avaliação do impacto destes produtos na qualidade de vida exige evidências com base em pesquisa com metodologia, instrumentação, análise estatística e interpretação específicas (Leidy, Revicki, & Genesté, 1999).

A qualidade de vida, tornou-se assim, de forma crescente, um objetivo prioritário dos serviços de saúde, paralelamente à prevenção de doenças, efetivação da cura e alívio dos sintomas ou prolongamento da vida humana (Santos & Ribeiro, 2001).

Contudo, as ligações entre saúde e qualidade de vida não são recentes. Campbel et al., em 1976, elaborou um questionário sobre qualidade de vida, cujos resultados evidenciaram que o domínio “saúde”, um dos 12 domínios avaliados pelo questionário, foi o que apresentou maior correlação com o resultado do questionário (Albuquerque & Oliveira, 2002).

Alguns autores, como Bargner (1989) e Fries & Spitz (1990), utilizaram os termos qualidade de vida e estado de saúde como sinónimos, enquanto outros os consideraram bastante diferentes (Morais, 2000).

Ware, um dos autores mais significativos no estabelecimento de medidas de saúde, em 1987, defendia que a qualidade de vida é um conceito muito mais abrangente do que o de saúde, sendo este último, a par de outros, um dos indicadores utilizados para medir o primeiro (Albuquerque & Oliveira, 2002).

Lhor (1992) e Ferreira (1996), citados por Gil (1998), defendem que a maioria dos autores concordam com a opinião de que o conceito de qualidade de vida é muito mais abrangente do que o estado de saúde, envolvendo vários fatores, encarados como externos à prática de cuidados, talvez para além do indivíduo e relevantes, principalmente, numa noção

mais alargada da existência humana. Desta forma, muitos investigadores de saúde consideraram que a definição de qualidade de vida foi tão longe que perdeu algum sentido de utilidade para a medição do estado de saúde e necessidades em saúde (Gil, 1998).

Nesta perspetiva, surgiu um conceito de âmbito mais restrito designado por Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (QVRS), que, embora também baseada nas perceções do indivíduo, é extremamente orientada e focada no impacto do estado de saúde percebido sobre o potencial individual para viver a sua vida, subjetivamente satisfatória (Santos & Ribeiro, 2001; Kaplan & Ries, 2007).

Este conceito inclui uma variedade potencialmente alargada de condições que podem afetar a perceção individual, sentimentos e comportamentos relacionados com o funcionamento diário, incluindo, mas não limitado ao estado de saúde e intervenções médicas (Santos & Ribeiro, 2001; Kaplan & Ries, 2007).

Autores como Jette (1980), Bergner (1989), Ware (1986, 1992), Stewart (1992), utilizam, para caracterizar e avaliar a QVRS, conceitos como, estado de saúde, função cognitiva, saúde física, saúde mental, funcionamento social e de desempenho, estado emocional, bem-estar subjetivo, satisfação com a vida e suporte social (Gil, 1998).

Patrick e Deyo (1989) explicam que o conceito de QVRS incorpora cinco dimensões, nomeadamente, duração da vida, invalidez, estados funcionais, perceções da saúde e oportunidades sociais (Albuquerque & Oliveira, 2002).

Segundo Schipper et al. (1990), a QVRS é um conceito pragmático que representa o nível funcional individual, medido a partir da perceção do doente, em vez de a partir da perceção do clínico, incluindo, não só o funcionamento físico e ocupacional, o estado psicológico e a interação social, mas também as sensações somáticas, em particular a dor (Morais, 2000; Albuquerque & Oliveira, 2002).

Para Bowling (1995), a QVRS cobre um vasto leque de componentes, tais como, a capacidade funcional, que inclui o funcionamento de desempenho, passando pelo grau e qualidade das interações sociais, até ao bem-estar psicológico, sensações somáticas, incluindo

a dor, sintomas, harmonia, capacidade de lidar com as situações de stress e satisfação com a vida (Gil, 1998).

Wilson e Cleary (1995) propuseram para avaliação da QVRS dimensões do funcionamento físico, social, funções de desempenho, saúde mental e perceções sobre a saúde geral, e estabeleceram relações específicas entre elas, associando variáveis clínicas como vitalidade (energia/fadiga), dor e funcionamento cognitivo, às dimensões da QVRS (Gil, 1998).

Ainda que a unanimidade de uma definição exata e exclusiva da QVRS pareça não existir e se verifique na literatura sobre medidas ou escalas de medidas que a pretendem avaliar, raramente estão contempladas quaisquer tentativas de definição do conceito. Patrick e Erickson (1993), citado por Gil (1998), definem-na como: *“O valor atribuído à duração da vida enquanto modificado por deficiências, estados funcionais, perceções e oportunidades sociais, que são influenciadas pela doença, lesão, tratamento ou políticas”*. Uma outra definição foi apresentada por Bowling, em 1995, em que QVRS *“é o nível ótimo de funcionamento físico, mental, social e de desempenho, incluindo as relações (sociais), perceções da saúde, bom nível de codificação física, satisfação com a vida e bem-estar.”*

Embora não pareça haver um perfeito consenso na definição e componentes de QVRS, o que parece ser relevante é o facto de se assumir que estes autores se baseiam na definição de saúde da OMS para definir os quatro grandes domínios que contribuem para a QVRS, nomeadamente, funcionamento ocupacional e físico, estado psicológico, interação social e sensações somáticas (Albuquerque & Oliveira, 2002).

2.4.3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA COM A SAÚDE

Desde a década de 80, com o crescente interesse pela medição da qualidade de vida, tem sido utilizada uma grande variedade de métodos nesta medição, dependendo a sua escolha dos interesses dos investigadores, dos recursos disponíveis e ainda dos objetivos dos estudos (Ferreira & Santana, 2003).

A procura de um instrumento que avaliasse a qualidade de vida dentro de uma perspetiva genuinamente internacional fez com que a OMS, no início da década de 90, desenvolvesse um projeto no qual reuniu um conjunto de peritos de 15 Centros, pertencentes a diferentes culturas, com o objetivo de debater o conceito de qualidade de vida e, subsequentemente, construir um instrumento para a sua avaliação que se baseasse na natureza subjetiva da avaliação do indivíduo, contextualizada no meio físico, cultural e social onde vive, e na multidimensionalidade do conceito (WHOQOL Group, 1993).

Refletindo esta conceção transcultural e multidimensional, surgiu o WHOQOL-100 (World Health Organization Quality Of Life Assessment, 1994), composto por 100 itens que avaliam seis domínios: Físico, Psicológico, Nível de Independência, Relações sociais, Meio-ambiente e Espiritualidade/Crenças Pessoais (WHOQOL Group, 1994).

Posteriormente, a OMS desenvolveu uma versão abreviada deste instrumento, o WHOQOL-BREF, composto por 26 das 100 questões do WHOQOL-100. Esta versão é composta por 4 domínios: Físico, Psicológico, Relações Sociais e Meio ambiente (Fleck et al., 1999).

Atendendo à definição de QVRS e que a mesma já não se concentra no quanto se vive mas em como se vive, as regras para a avaliação da QVRS devem incluir os aspetos positivos, considerando a interação dos aspetos físicos, mentais e sociais que se baseiam na perceção individual, procurando avaliar o nível de bem-estar e da funcionalidade (Ermida, 2003).

Contudo, verifica-se existir um grande número e variedade de medidas de QVRS, que podem ser definidas como medidas genéricas do estado de saúde ou medidas de uma condição específica.

Os instrumentos genéricos do estado de saúde são medidas multidimensionais que incorporam as componentes física, psíquica e social da saúde num único instrumento. Estes instrumentos comportam um largo espectro do quadro de conceitos de saúde e qualidade de vida, podendo ser aplicados a muitas e diversificadas doenças, deficiências, condições, doentes e populações (Coelho, 2002; Garratt et al., 2002).

Até ao início do século XXI, os instrumentos genéricos mais comumente citados na literatura e os mais utilizados na medição da qualidade de vida são: o *Sickness Impact Profile*,

o *Nottingham Health Profile*, o *Quality of Well-Being Scale*, o *Medical Outcomes Study 36-Item Short Form* e o *EuroQol Instrument* (Coons et al., 2000; Garratt et al., 2002; Aguiar et al., 2008).

O *Sickness Impact Profile (SIP)* foi desenvolvido por Bergner, Bobbit e Pollard, em 1976, para fornecer uma medida do estado de saúde de pessoas e populações com uma doença aguda ou crónica. A doença é avaliada relativamente ao seu impacto nas atividades diárias e no comportamento dos indivíduos. Assim, a versão final do SIP comporta 136 itens divididos em 12 categorias e pode ser autoadministrado ou administrado por entrevistador. Especificamente, os valores obtidos no SIP avaliam duas dimensões: o funcionamento físico e psicossocial. A dimensão física é composta pelas categorias de locomoção, mobilidade, cuidados pessoais e movimento. A dimensão psicossocial inclui as categorias de interação social, comunicação, emoções e alerta. As restantes categorias (sono e repouso, alimentação, trabalho, tarefas domésticas, atividades recreativas e passatempos) são somadas às duas dimensões anteriores para o cálculo do valor total do SIP (Coons et al., 2000).

O *Nottingham Health Profile (NHP)*. O desenho deste instrumento de medição foi iniciado em Setembro de 1975 por Martini e McDowell, tendo sido concluído em Dezembro de 1981, por Hunt e McEwen, no Departamento de Saúde Comunitária do Queen's Medical Centre da Universidade de Nottingham, no Reino Unido. A sua formulação teve como base entrevistas a cerca de 700 pessoas, às quais foi pedido um relato das suas experiências em relação à saúde e à doença donde resultaram mais de 2200 frases descrevendo funcionalidades e experiências nos domínios social, psicológico, comportamental e físico. Após seleção, 136 frases foram agrupadas e dispostas em forma de questionário, que, após várias utilizações e processos de refinamento, deram origem ao atual Nottingham Health Profile. O NHP está estruturado em duas partes, sendo a primeira constituída por 38 frases que englobam 6 dimensões (mobilidade física, dor, energia, reações emocionais, sono e isolamento social), e a segunda relacionada com o impacto da perceção dos problemas de saúde em aspetos da vida diária, designadamente no trabalho, atividades domésticas, vida social, vida familiar, atividade sexual, passatempos e férias. Este instrumento pode ser aplicado por entrevista ou autopreenchimento, a pessoas com pelo menos 16 anos de idade e com a capacidade de leitura e de interpretação de uma criança de 9 anos (Ferreira & Melo, 1999).

O *Quality of Well-Being Scale (QWB)* é um sistema de classificação desenvolvido por Kaplan e outros investigadores da Universidade da Califórnia, em San Diego (1976). É constituído por 50 itens que pretendem avaliar quatro atributos: mobilidade, atividade física, atividade social e sintoma-problema (Coons et al., 2000).

O *Short-Form 36 Health Survey (MOS SF-36)* ou abreviadamente SF-36, é um questionário desenvolvido para avaliação do estado de saúde, e não doenças, e constitui uma versão abreviada de um conjunto de instrumentos, baseados numa definição multidimensional de saúde, criados para o Health Insurance Experiment (HIE) e, posteriormente, o Medical Outcomes Study (MOS). Entretanto os autores do SF-36 desenvolveram uma medida abreviada e genérica do Estado de Saúde subjetivo que fosse psicometricamente satisfatória e que pudesse ser aplicada numa ampla variedade de contextos. Assim, o SF-36 é constituído por 36 itens e representa 8 dos conceitos de saúde mais importantes incluídos no MOS: Função Física, Desempenho Físico, Dor Corporal, Saúde Geral, Vitalidade, Função Social, Desempenho Emocional e Saúde Mental, e contém ainda um item único que não constitui por si só uma escala, referente à Transição em Saúde (Ferreira, 2000a).

O SF-36 é prático e pode ser administrado a qualquer indivíduo com idade igual ou superior a 14 anos, desde que possua capacidade para o ler, através de autoadministração ou administrado por entrevistador (Ferreira & Santana, 2003).

Apesar de o SF-36 ser substancialmente mais curto do que os anteriores questionários (tem apenas 36 itens), foi elaborada uma versão reduzida com 12 itens (SF-12). Esta versão curta da medida de saúde é mais útil para estudos em grande escala, tendo sido provado que possui as mesmas propriedades psicométricas da versão mais longa (Ware, Kosinski, & Keller, 1996).

O *EuroQol (EQ-5D-3L)* é um instrumento genérico de medição do estado de saúde constituído essencialmente por duas partes, o sistema descritivo que traduz a descrição de saúde do indivíduo através da classificação do EQ-5D, e uma segunda parte com a avaliação da própria saúde a partir da imagem de um termómetro, a escala analógica visual EQ (EQ-VAS) (EuroQol Group, 2011).

O sistema descritivo EQ-5D-3L compreende as cinco dimensões seguintes: mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão. Cada dimensão tem 3 níveis: *ausência de problemas, alguns problemas, problemas extremos*. Esta informação pode ser usada como uma medida quantitativa do resultado de saúde, tal como avaliado pelos participantes individuais. Deve notar-se que os números 1, 2 e 3 não têm propriedades aritméticas e não devem ser utilizado como um marcador cardinal. A EQ-VAS regista a autoperceção de saúde do entrevistado numa escala visual analógica vertical, com uma variação entre zero (pior estado de saúde que possa imaginar) e cem (melhor estado de saúde que possa imaginar). O entrevistado é convidado a atribuir um valor numérico que traduza o valor que atribui ao seu estado de saúde atual. Este resultado deverá ser utilizado conjuntamente com as 5 dimensões de modo a definir o estado de saúde do indivíduo (EuroQol Group, 2011).

O EQ-5D-3L tem sido usado de forma vasta a nível internacional, porque permite gerar um índice que representa o valor do estado de saúde de um indivíduo e por isso tem vantagem em relação a outras medidas. Permite ainda a junção de duas componentes essenciais de qualquer medida de qualidade de vida relacionada com a saúde a ser usada em avaliações económicas de custo-utilidade: um perfil descrevendo o estado de saúde em termos de domínios ou dimensões e um valor numérico associado ao estado de saúde anteriormente descrito (Ferreira et al., 2013).

Por outro lado, este instrumento pode ser aplicável a um amplo conjunto de condições de saúde e de tratamentos, por permitir gerar não só um perfil de saúde mas também um índice que exprime o valor do estado de saúde dos indivíduos (Ferreira et al., 2013).

Previamente ao surgimento deste instrumento de medição existiam outros (SF-36, NHP) que permitiam obter um perfil de saúde e serem utilizados em avaliações económicas de custo-efetividade, mas não permitem o cálculo de índices genéricos cardinais que representem o valor (intensidade de preferências) atribuído ao estado de saúde e que possam ser utilizados em avaliações económicas de custo-utilidade. A intenção do grupo EuroQoL Group foi a de criar um índice genérico cardinal de saúde para aplicação em avaliações

económicas e que completasse as restantes medidas e que viabilizasse a recolha de dados de referência em comparações multinacionais (Ferreira et al., 2013).

Uma das críticas mais comuns que se fazem às medidas genéricas de utilidade, tais como a EQ-5D e SF-6D, é o facto de não captarem todos os domínios relevantes para a qualidade de vida. O foco destas medidas de utilidade da qualidade de vida relacionada com a saúde é principalmente o funcionamento físico e não tanto em domínios relacionados com experiências mentais e sociais das pessoas ou das suas capacidades de adaptação (Pietersma et al., 2013). Por isso, alguns autores acreditam que uma medida de utilidade deve captar os domínios físicos, mentais e sociais a um nível suficiente para criar uma operacionalização abrangente de qualidade de vida. Isto acabará por facilitar a alocação de recursos de cuidados de saúde, quase sempre escassos, às intervenções que são mais eficazes no aumento da qualidade de vida das pessoas (relacionada com a saúde) em relação ao custo destas intervenções, ou seja, maximizando benefícios para a saúde (Pietersma et al., 2013).

Os instrumentos específicos procuram avaliar problemas associados a patologias específicas, populações específicas de doentes, grupos de diagnóstico, um sintoma ou condição, focalizando-se nos aspetos do estado de saúde que são considerados pertinentes numa determinada área de interesse (Coelho, 2002).

No caso concreto da diabetes mellitus, uma doença crónica, com complicações graves que incluem problemas cardiovasculares, insuficiência renal, cegueira e amputação, e que têm um impacto significativo na qualidade de vida da pessoa com diabetes. A sua elevada prevalência mundial e a percepção de que a avaliação da qualidade de vida é uma componente muito importante na gestão integral desta doença crónica, fizeram aumentar exponencialmente a pesquisa nesta área.

Assim, podemos encontrar na literatura publicada um grande número de instrumentos específicos para avaliação da qualidade de vida em diabetes, por exemplo: *Appraisal of Diabetes Scale (ADS)*; *Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life (ADDQoL)*; *Diabetes Health Profile (DHP)*; *Diabetes Impact Measurement Scale (DIMS)*; *Diabetes Quality of Life Measure (DQOL)*; *Diabetes-Specific Quality of Life Scale (DSQOL)*; *Diabetes-39 (D-39)*; *Questionnaire on*

Stress in Diabetes-Revised (QSD-R); *Well-being Enquiry for Diabetics (WED)* (Ferreira & Neves, 2002; Garratt et al., 2002; Aguiar et al., 2008).

Apesar de estes instrumentos serem específicos para a diabetes, uns são mais globais, a sua medição abrange vários domínios da qualidade de vida relacionada com a saúde, tais como problemas emocionais, relações sociais, a satisfação com o tratamento, as limitações relacionadas com a doença, a dieta ou o funcionamento físico, outros são mais dirigidos a um domínio em particular. Assim como também apresentam uma grande variação no número de itens que os compõem, desde o mais curto com 7 itens (ADS) ao mais longo com 50 itens (WED) (Garratt et al., 2002).

Os instrumentos *Diabetes-39*, *Diabetes Care Profile*, *Diabetes Impact Management Scales*, *Diabetes Quality of Life* e o *Diabetes-Specific Quality of Life Scale* captam vários domínios da qualidade de vida (ex: função física, bem-estar psicológico e social, atividades diárias, tratamentos). Outras medidas como a *Appraisal of Diabetes Scale*, a *Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life* e a *Problem Areas in Diabetes scale (PAID)* abordam mais os aspetos pessoais e relacionais de viver com diabetes (ex: coping, ansiedade, stresse). O *Diabetes Health Profile* incide sobre questões relacionadas com a angústia, atividade e comportamento alimentar na diabetes. O *Questionnaire on Stress in Patients with Diabetes-Revised* tem um foco principal na angústia relacionada com vivência da diabetes e o *Well-Being Enquiry for Diabetics* está principalmente preocupado com as perceções dos indivíduos com diabetes em relação à saúde mental (Garratt et al., 2002; Watkins & Connell, 2004).

Estes instrumentos de medição geralmente tomam a forma de questionários destinados a avaliar a qualidade de vida na perspetiva do próprio indivíduo. Com base na avaliação do conteúdo, no número de itens e evidências de fiabilidade e validade da maior parte dos instrumentos considerados, concluiu-se que os instrumentos ADDQoL, DCP e WBQ oferecem a maior confiabilidade para medir a qualidade de vida em indivíduos com diabetes mellitus especificamente do tipo 2 (Levterova et al., 2013).

Como podemos constatar, os instrumentos de medida genéricos e específicos para avaliar a qualidade de vida das pessoas com diabetes atualmente disponíveis são muitos e com pouca uniformidade. Não existindo um "padrão de ouro" para a avaliação das

necessidades de saúde específicas das pessoas com diabetes mellitus, a escolha do instrumento a utilizar é difícil e depende de vários fatores, como o tipo de investigação a ser conduzida, das condições de aplicabilidade, do tempo de execução, etc. (Levterova et al., 2013).

Independentemente da aparente falta de consenso universal sobre o conteúdo dos questionários e da inexistência de um suficientemente válido, confiável e fácil de aplicar na prática diária, é, ainda assim, fundamental a utilização destas ferramentas para a avaliação da qualidade de vida em pessoas com diabetes mellitus. São fundamentais não só para medir os impactos da doença na vida das pessoas mas especialmente para permitir a seleção de tratamentos mais eficientes, conhecer os interesses específicos dos doentes, avaliar os efeitos das terapêuticas farmacológicas, em suma, estabelecer planos de gestão da saúde e da doença mais personalizados.

Aceitando como inevitável a dificuldade de poder medir integralmente um fenómeno tão multicausal como a autoavaliação da perceção individual de qualidade de vida, é recomendada a combinação de questionários genéricos e específicos por forma a obter informação necessária e clinicamente relevante para o profissional de saúde e para o doente (Ferreira & Neves, 2002; Watkins & Connell, 2004; Levterova et al., 2013).

CAPÍTULO 3 - METODOLOGIA GERAL

3.1 INTRODUÇÃO

Antes de iniciarmos a descrição detalhada da metodologia de pesquisa utilizada neste trabalho, convém esclarecer a razão de ser da sua escolha. Assim, a organização da metodologia que ora apresentamos pode ser compreendida de acordo com três grandes objetivos específicos, que, embora interligados e sequenciados, resultam estruturalmente em três partes distintas.

O primeiro objetivo prende-se com a necessidade que tínhamos de medir a qualidade de vida relacionada com a saúde da população a estudar, através da utilização simultânea de um instrumento genérico e um específico para esta condição de saúde.

Para o efeito tínhamos um instrumento genérico de medição do estado de saúde, o EuroQol-EQ-5D-3L, que permite aferir a perceção dos doentes em cinco domínios da saúde (Mobilidade, Cuidados Pessoais, Atividades Habituais, Dor/Mal-estar e Ansiedade/Depressão) e que se encontra validado para Portugal (Ferreira et al., 2013).

Quanto ao instrumento específico de medição do estado de saúde da pessoa com diabetes, tínhamos o Perfil de Saúde do Diabético (The Diabetes Health Profile-DHP-18). É uma medida específica dos sistemas metabólico e endócrino, reportada pelo paciente. Pode ser administrada a jovens, adultos e idosos e gera um perfil de saúde com as dimensões: Tensão psicológica, Barreiras à atividade e Alimentação desinibida. Todavia, este Perfil de Saúde do Diabético (DHP-18) é uma versão curta do DHP-32 e ainda não foi totalmente validada para Portugal. Ao contrário, a versão longa do Perfil de Saúde do Diabético (DHP-32) está validado para a cultura e língua portuguesa (Ferreira, Pedro L.; Neves, 2002; Neves, Carvalheiro, & Ferreira, 2002).

Neste contexto, entendeu-se dar cumprimento a este desafio de validar para Portugal a versão curta do Perfil de Saúde do Diabético (DHP-18), iniciando este processo de validação a partir deste trabalho.

Deste modo, conciliámos a utilização de um instrumento genérico de medição da saúde e de um específico para a diabetes, nunca antes usados em simultâneo, para avaliar a qualidade de vida em pessoas com diabetes tipo 2.

O segundo objetivo prendeu-se com a necessidade do desenvolvimento e de validação de um instrumento que possibilitasse na prática clínica a identificação de eventos adversos associados aos antidiabéticos orais.

Como na pesquisa da literatura publicada não encontramos nenhum instrumento já construído por outros autores que se pudesse adaptar aos nossos objetivos, nomeadamente, identificar possíveis eventos adversos associados à utilização de antidiabéticos orais, percebidos e reportados pelos próprios doentes, iniciámos o processo de construção e validação de um novo instrumento.

Apesar das dificuldades de construção de um instrumento desta natureza, a necessidade de se obterem informações mais detalhadas sobre a segurança e tolerabilidade aos antidiabéticos orais pelos doentes era condição indispensável para a prossecução deste estudo.

Na construção deste instrumento foi nossa preocupação primordial desenvolver um questionário adaptado às características da nossa amostra e da realidade organizacional e funcional do contexto da recolha de dados. Com efeito, era fundamental desenhar um questionário que permitisse, no quotidiano dos cuidados de saúde primários, recolher a informação pretendida de uma forma fácil, rápida e objetiva.

Desta forma, para a construção do nosso instrumento desenvolvemos um estudo em três etapas. A primeira etapa consistiu em procurar a informação relevante referente aos medicamentos antidiabéticos orais para colocar no instrumento. A segunda etapa consistiu no processo de construção do questionário, tendo especial atenção à sua estrutura para que seja adequada e deva encaminhar os sujeitos para que deem as respostas adequadas. A terceira etapa diz respeito à aplicação de um questionário piloto, que permite-se detetar informação relevante e pertinente de modo que a construção do questionário e os tipos de resposta dada não deixem de fora nenhum aspeto importante. Este estudo piloto permite

ainda uma análise das características psicométricas do questionário desenhado, para que as informações obtidas por este instrumento sejam suficientemente fidedignas e robustas quer do ponto de vista clínico quer a nível estatístico.

Dispondo destes instrumentos devidamente testados, partimos para a concretização do terceiro objetivo, que diz respeito à realização do estudo observacional.

3.2 VALIDAÇÃO DO PERFIL DE SAÚDE DO DIABÉTICO – DHP-18

3.2.1 O PERFIL DE SAÚDE DO DIABÉTICO – DHP-18

O Perfil de Saúde do Diabético (Diabetes Health Profile - DHP-1) é um instrumento de medição específico para a diabetes que permite avaliar o impacto psicológico e comportamental de viver com diabetes. Trata-se de uma medida específica dos sistemas metabólico e endócrino, reportada pelo doente por autoadministração ou por entrevista. Obtido com base em entrevistas de profundidade efetuadas com doentes diabéticos tipo 1 (insulinodependentes), na revisão da literatura e em discussões com profissionais de saúde, foi inicialmente composto por 43 perguntas que, após uma redução efetuada através de uma análise fatorial, ficou reduzido a 32 perguntas (Meadows et al., 1996).

Posteriormente, o Perfil de Saúde do Diabético com 32 itens foi aplicado simultaneamente em doentes diabéticos tipo 1 (insulinodependentes) e tipo 2 (não-insulinodependentes). As propriedades psicométricas do instrumento foram consideradas boas, sugerindo que o DHP-1 era promissor para uso em doentes diabéticos não-insulinodependentes (Godijn et al., 1996).

O processo de adaptação da utilização do DHP-1 para doentes com diabetes mellitus tipo 2 foi consolidado com a avaliação das propriedades psicométricas da medida numa amostra de doentes do Reino Unido e da Dinamarca, tendo mostrado confiabilidade e

validade satisfatórias entre os diferentes grupos linguísticos (Meadows, Abrams, & Sandbaek, 2000).

Já traduzido e validado em vários países, entre os quais Portugal (Ferreira, Pedro L.; Neves, 2002; Neves et al., 2002), pode ser administrado a jovens, adultos e idosos e gera um perfil de saúde medindo a Tensão psicológica, as Barreiras à atividade e a Alimentação desinibida. Cada resposta é pontuada numa escala de 0 a 3. As pontuações por dimensão são apresentadas numa escala de orientação negativa em que quanto maior for o valor do DHP, pior é a perceção da qualidade de vida.

O Perfil de Saúde do Diabético (DHP-18) com 18 itens deriva do de 32 itens (DHP-1), podendo ser usado em pessoas com ambos os tipos de diabetes (tipo 1 e tipo 2) com 11 ou mais anos de idade, tendo demonstrado bom desempenho psicométrico e operacional para medir as mesmas dimensões (Amrs et al., 2012; Meadows et al., 2000). O tempo de preenchimento da versão breve do DHP-18 é de aproximadamente 5 a 6 minutos.

Na criação da medida original os itens que constituem o DHP-18 mantiveram exatamente a mesma redação da versão mais longa (DHP-1 com 32 itens) e a escala utilizada em cada um deles, os mesmos valores. A equivalência semântica da versão portuguesa foi assim obtida através de um processo de conversão dos itens da versão portuguesa do DHP-32. A Tabela 10 apresenta as perguntas do DHP-1 que foram selecionadas para construir o DHP-18.

Tabela 10: Tabela de conversão DHP-18/DHP-1

Itens do DHP-18	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Itens do DHP-1	16	32	29	12	27	3	28	13	26	25	22	24	23	19	7	10	6	5

Como referido anteriormente, recorreremos aos procedimentos utilizados para criar a versão portuguesa do DHP-1, incluindo a fase de tradução e retroversão, os testes cognitivos de compreensão e interpretação pelos doentes, bem como as revisões clínica e linguística efetuadas (Acquadro, Conway, Giroudet, & Mear, 2004; Guillemin, Bombardier, & Beaton, 1993), o que facilitou substancialmente o trabalho para a versão DHP-18.

A Tabela 11 apresenta o modelo conceptual do DHP-18 que, após uma análise fatorial, confirma a identificação de exatamente os mesmos domínios (α de Cronbach entre 0,70 e 0,88) (Amrs et al., 2012; Meadows et al., 2000)

Tabela 11: Modelo conceptual do DHP-18

Domínios	Perguntas	
Tensão psicológica	Deprimido por causa da diabetes	De mau humor por causa da diabetes
	Perde a cabeça por causa da diabetes	Perde a cabeça por ter de fazer testes
	Perda a calma por coisas sem importância	Mais discussões por causa da diabetes
Barreiras à atividade	Vida dependente do horário das refeições	Nervoso quando não encontra sítio onde comer
	Alimentação controla a vida	Evita sair quando açúcar em baixo
	Difícil sair até tarde	Assusta entrar em lojas com muita gente
	Receio de constipação por causa da diabetes	
Alimentação desinibida	Come para se animar	Come qualquer coisa extra quando aborrecido
	Dificuldade em recusar alimentos	Gostaria que não houvesse tantas coisas boas para comer
	Facilidade em parar quando come	

Como se pode observar nesta tabela, os domínios medidos pelo DHP-18 são o Tensão psicológica (humor disfórico, sentimentos de desesperança, irritabilidade) com 6 itens, as Barreiras à atividade (limitação percebida para atividade, ansiedade operante) com 7 itens e a Alimentação desinibida (falta de controlo ao comer, resposta a sugestões de comida e de excitação emocional de comer) com 5 itens.

A validade discriminante da versão original do DHP-18 foi testada através da comparação entre vários tipos de tratamento (insulina, antidiabéticos orais ou dieta) (Meadows et al., 2000).

3.2.3 PROCEDIMENTOS PARA A VALIDAÇÃO DO DHP-18

Para a análise das propriedades psicométricas do Perfil de Saúde do Diabético, realizou-se um estudo observacional, descritivo-correlacional e de natureza transversal. Com o objetivo de aumentar a diversidade de indivíduos, a recolha decorreu em diferentes locais, designadamente, nos Centros de Saúde de Montemor-o-Velho, de Cantanhede e de Leiria, em farmácias comunitárias e ainda na Associação de Diabéticos da Zona Centro.

O período de recolha decorreu entre Janeiro e Dezembro de 2012, sendo a amostra não probabilística, de conveniência, ficando constituída por 153 indivíduos. Dada a intenção de proceder a uma análise fatorial e ao número de itens da medida em estudo, a dimensão da

amostra cumpre os critérios de ter um mínimo de 100 indivíduos (Costello & Osborne, 2005; Richard L. Gorsuch, 2014).

Os indivíduos da amostra foram recrutados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2 confirmado clinicamente, terem 18 ou mais anos de idade e disponibilidade para responder ao questionário.

Os procedimentos estatísticos utilizados para analisar os resultados obtidos consistiram numa análise descritiva e inferencial.

A análise descritiva, com a utilização de medidas de tendência central como a média e de dispersão como o desvio padrão e a amplitude, permitiu-nos caracterizar a amostra em questão e fazer a descrição dos valores obtidos das variáveis.

A análise inferencial foi realizada com base nos testes do qui-quadrado, t de Student e análise de variância, assim como o coeficiente de correlação de Pearson. O teste post-hoc de Scheffé foi usado para o ajuste a comparações múltiplas. Testaram-se também modelos de regressão para explicar as várias dimensões do DHP com base nas variáveis sociodemográficas.

Ao longo de todo o estudo os dados recolhidos foram processados e analisados no SPSS, versão 21.0 para Windows, assumindo um nível máximo de significância de 0,05.

A recolha de dados obedeceu a um procedimento previamente planeado, tendo em conta as finalidades do estudo e de acordo com os seguintes procedimentos éticos:

1. Pedido de colaboração às instituições envolvidas. Todas as instituições de saúde aprovaram a recolha dos dados e a realização do estudo;
2. Pedido de colaboração voluntária aos doentes, a explicação da natureza do estudo, o tipo de dados a recolher, os fins, a garantia do anonimato, da confidencialidade e do sigilo das respostas. Foram cumpridos os pressupostos do consentimento informado;
3. Assegurámos ainda que este estudo é isento de quaisquer fins lucrativos e apenas se destina a fins académicos.

3.2.3.1 Caracterização da amostra

A caracterização da amostra encontra-se representada nos Quadros 1 (dados sociodemográficos) e 2 (dados clínicos).

Quadro 1: Dados sociodemográficos da amostra

Variáveis	Valores	N	%
Género	Masculino	70	45,8
	Feminino	83	54,2
Idade (anos)	< 50 anos	21	13,7
	50 – 64 anos	57	37,3
	65 – 74 anos	47	30,7
	≥ 75 anos	28	18,3
	Média ± d.p.	62,0 ± 14,2	
	Amplitude	18 - 86	
Habilitações literárias	Não sabe ler nem escrever	11	7,2
	Sabe ler e escrever (sem 9º ano)	61	39,9
	Ensino Básico (9º ano)	39	25,5
	Ensino Secundário (12º ano)	27	17,6
	Ensino Superior	14	9,2
Situação profissional (atual)	Trabalhador(a) por conta de outrem	28	18,3
	Trabalhador familiar não remunerado	2	1,3
	Patrão	2	1,3
	Trabalhador por conta própria	3	2,0
	Desempregado	8	5,2
	Estudante	4	2,6
	Doméstica	13	8,5
	Reformado	90	58,8
	Outra condição não especificada	1	0,7
Situação familiar	Casado/a ou em união de facto	97	63,4
	Solteiro(a)	14	9,2
	Viúvo/a	27	17,6
	Divorciado(a)	15	9,8
	Total	153	100,0

Como se pode deduzir deste Quadro 1, a nossa amostra é, de uma forma breve, composta maioritariamente por elementos do género feminino (54,2%), apresentando uma amplitude de idades entre 18 e 86 anos, com uma idade média de 62,0±14,2 anos. A população estudada apresenta habilitações literárias relativamente baixas, sendo que 72,6% tem, no máximo, a escolaridade obrigatória (9º ano), sendo predominante, talvez devido à idade, a situação de reformado (58,8%). Relativamente à situação familiar, a maioria dos indivíduos são casados (63,4%), havendo um considerável número de pessoas na situação de viuvez (17,6%).

Quadro 2: Dados clínicos da amostra

Variável	Valores	N	%	
Diabetes mellitus	Tipo 1	18	12,2%	
	Tipo 2	130	88,8%	
	Duração (anos) – média ± d.p. amplitude	13,3 ± 11,5 0 – 55		
Medicação para a diabetes	Oral (única)	103	68,7%	
	Injetável (única)	19	12,7%	
	Oral + injetável	28	18,7%	
Índice de massa corporal (IMC) (kg/m ²) (Direcção Geral de Saúde, 2005)	Baixo peso	1	0,7%	
	Peso normal (18,5-24,9 kg/m ²)	27	20,1%	
	Pré-obesidade (25-29,9 kg/m ²)	63	47,0%	
	Obesidade de grau 1 (30-34,9 kg/m ²)	31	23,1%	
	Obesidade de grau 2 (35-39,9 kg/m ²)	12	9,0%	
	Média ± d.p. Amplitude	28,3 ± 4,4 19,0 - 39,7		
Hemoglobina glicada (HbA1c) (Rydén et al., 2013) (American Diabetes Association, 2015a)	Normal (<6,5%)	26	39,4%	
	Alta (≥6,5%)	40	60,6%	
	Média ± d.p.	6,9 ± 1,0		
	Amplitude	4,5 - 10,2		
Colesterol (mg/dl) (Direcção-Geral da Saúde, 2013a) (Rydén et al., 2013)	Total - Média ± d.p. Amplitude	183,0 ± 37,2 104,0 - 322,0		
	LDL - Média ± d.p. Amplitude	116,9 ± 44,2 75,7 - 250,0		
	HDL - Média ± d.p. Amplitude	50,0 ± 19,0 27,0 - 106,0		
	Pressão arterial (mm Hg) (Direcção-Geral da Saúde, 2013) (Rydén et al., 2013)	Sistólica:		
		Normal (120-129mmHg)	71	73,2%
		Normal alta (130-139mmHg)	8	8,2%
Hipertensão leve (140-149mmHg)		15	15,5%	
Hipertensão moderada (160-179mmHg)		3	3,1%	
Média ± d.p. Amplitude		53,4 ± 60,1 9,6 – 170,0		
Diastólica:				
Normal (80-84mmHg)	89	92,7%		
Normal alta (85-89mmHg)	5	5,2%		
Hipertensão leve (90-99mmHg)	2	1,3%		
Média ± d.p. Amplitude	29,9 ± 33,3 6,0 - 92,0			
Comorbilidades percebidas	Hipertensão		32,0%	
	Episódio de hipoglicémia (últimas 4 semanas)		22,2%	
	Obesidade		20,9%	
	Retinopatia		17,6%	
	Pé diabético		9,2%	
	Aterosclerose		4,6%	
	Insuficiência renal		3,3%	
	Microalbumina urinária		0,7%	

No que diz respeito aos dados clínicos, verifica-se que, na nossa amostra, a diabetes mellitus tipo 2 é o subtipo mais prevalente nos indivíduos inquiridos (88,8%), com um tempo médio de diagnóstico da doença de 13,3±11,5 anos. Do ponto de vista terapêutico, a maioria encontra-se a fazer terapêutica apenas com antidiabéticos orais (68,7%), a insulino-terapia é feita por 12,7% e os restantes indivíduos (18,7%) realizam terapêutica combinada.

A obesidade na população estudada foi avaliada através do Índice de Massa Corporal (IMC) que é um parâmetro antropométrico e determina-se dividindo o peso, em quilogramas, pela altura em metros elevada ao quadrado ($\text{peso}/\text{altura}^2$) (OMS, 2003).

Verificámos que a nossa amostra apresenta valores médios de IMC relativamente elevados ($28,3 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$) quando comparados com os valores de referência publicados pela Direcção Geral de Saúde (2005). Estes resultados configuram um nível de pré-obesidade, havendo mesmo indivíduos com uma percentagem significativa de obesidade grau 2 (9,0%) (Direcção Geral de Saúde, 2005; OMS, 2003).

Quanto aos valores da hemoglobina glicada (HbA1c), encontrámos valores médios (HbA1c $6,9 \pm 1,0 \%$) ligeiramente acima dos valores considerados de referência (HbA1c $<6,5\%$) pelo consórcio ADA (American Diabetes Association)/EASD (European Association for the Study of Diabetes) e subscritos pela Direcção-Geral de Saúde (American Diabetes Association, 2015a; Direcção-Geral de Saúde, 2013; Inzucchi et al., 2012; Rydén et al., 2013).

No que diz respeito ao colesterol total, a amostra apresenta valores médios dentro de valores normais $183,0 \pm 37,2 \text{ mg/dl}$ ($<190 \text{ mg/dl}$) assim como o HDL com $50,0 \pm 19,0 \text{ mg/dl}$. Ao contrário, o LDL apresenta-se com valores médios ligeiramente elevados ($116,9 \pm 44,2 \text{ mg/dl}$) (American Diabetes Association, 2015a; Rydén et al., 2013).

Relativamente à pressão arterial, e de acordo com as normas da Direcção-Geral de Saúde, a maioria dos indivíduos apresentam valores considerados normais para a pressão sistólica (73,2%) e diastólica (92,7%), embora 15,5% dos indivíduos apresentem hipertensão leve (Direcção-Geral da Saúde, 2013). A propósito dos valores de referência utilizados pela Direcção-Geral de Saúde para a definição e classificação de Hipertensão Arterial, deve clarificar-se que os mesmos se baseiam na Joint National Committee Report (JNC-6) (N. M. Kaplan, 1998). Atualmente as orientações da Joint National Committee Report (JNC-8) são para estratificar os valores de referência de Hipertensão Arterial para situações diferentes, como por exemplo, ter idade entre 30 – 59 anos, ter mais de 60 anos ou ter diabetes. Deste modo os objetivos terapêuticos são também diferenciados e mais adaptados a cada pessoa (James et al., 2013).

De acordo com a sua percepção, poucos indivíduos admitem ter comorbilidades associadas, tais como a hipertensão arterial (32,0%), a obesidade (20,9%), a retinopatia (17,6%), o pé diabético (9,2%), a aterosclerose (4,6%) e a insuficiência renal (3,3%). Apenas 22,2% da nossa amostra admite ter tido um episódio de hipoglicemia nas últimas quatro semanas anteriores ao estudo.

Relativamente à percepção da qualidade de vida, o Quadro 3 apresenta os valores das distribuições das dimensões do SF-12 e do DHP-18.

Quadro 3: Caracterização da amostra quanto aos domínios de qualidade de vida

Medida	Dimensão	Min	Max	Média	d.p.	P25	P50	P75	95% I.C.
SF-12	Saúde física	21,86	62,65	43,9	9,7	36,1	44,6	51,2	42,3-45,4
	Saúde mental	20,29	65,79	47,9	9,1	41,8	48,8	55,5	46,4-49,3
DHP-18	Tensão psicológica	0,0	100,0	18,5	20,1	5,5	11,1	27,8	15,3-21,8
	Barreiras à atividade	0,0	100,0	31,4	18,9	14,3	28,6	47,6	28,4-34,4
	Alimentação desinibida	0,0	100,0	31,5	21,8	13,3	26,7	46,7	28,0-35,0

Observando o Quadro 3, verifica-se que os diabéticos da nossa amostra apresentam uma percepção da saúde mental um pouco melhor do que a da saúde física, podendo indicar um estado de cansaço próprio desta patologia.

3.2.3.2 Aceitabilidade e Distribuição

A aceitabilidade é uma propriedade do questionário que permite indicar até que ponto o DHP é bem aceite pelos respondentes e é testado pela percentagem de dados omissos.

Através da distribuição das respostas, testou-se a existência de efeitos de teto ou de chão, isto é, percentagens anormais e extremas de resposta (Quadro 4).

Quadro 4: Distribuição das respostas às perguntas que constituem o DHP-18

Item	Sempre	Geralmente	Às vezes	Nunca
1. Alimentação controla a vida	13,2%	32,2%	39,5%	15,1%
2. Difícil sair até tarde	5,9%	9,9%	25,0%	59,2%
3. Vida dependente do horário das refeições	21,7%	28,3%	23,0%	27,0%
4. Evita sair quando açúcar em baixo	12,5%	13,2%	21,1%	53,3%
5. Come para se animar	3,3%	12,5%	24,3%	59,9%
6. Perde a cabeça por ter de fazer testes	2,6%	10,5%	14,5%	72,4%
7. Dificuldade em recusar alimentos	6,6%	17,8%	30,3%	45,4%
	Muitíssimo	Muito	Pouco	Nada
8. Mais discussões por causa da diabetes	2,0%	7,9%	17,1%	73,0%
	É muito fácil	É bastante fácil	Não é muito fácil	Não é nada fácil
9. Facilidade em parar quando come	6,6%	23,7%	38,8%	30,9%
	Muitíssimo	Muito	Pouco	Nada
10. Come qualquer coisa extra quando aborrecido	3,3%	16,4%	44,1%	36,2%
11. Receio de constipação/gripe por causa da diabetes	9,9%	23,0%	26,3%	40,8%
12. Gostaria que não houvesse tantas coisas boas para comer	17,8%	22,4%	30,3%	29,6%
13. Assusta/preocupa entrar em lojas com muita gente	3,3%	13,8%	17,8%	65,1%
14. Nervoso quando não encontra sítio onde comer	2,6%	13,8%	21,7%	61,8%
15. Deprimido por causa da diabetes	5,3%	12,5%	30,9%	51,3%
16. Perde a cabeça por causa da diabetes	1,3%	7,9%	24,3%	66,4%
17. De mau humor por causa da diabetes	2,0%	9,2%	26,3%	62,5%
18. Perda a calma por coisas sem importância	3,9%	11,2%	41,4%	43,4%

Na nossa amostra não ocorreu nenhuma pergunta do DHP-18 à qual estivesse associado um dado omissos. Assim, podemos afirmar que o DHP-18 teve uma boa aceitabilidade por parte dos doentes inquiridos, não apresentando problemas no seu preenchimento.

Relativamente à distribuição das respostas dos 18 itens, verificamos que, apesar de não estarmos perante distribuições uniformes, o Quadro 4 demonstra que, no geral, não há itens em relação aos quais a percentagem das respostas extremas seja demasiada elevada.

3.2.3.3 Fiabilidade

Neste estudo a fiabilidade foi testada através do conceito de coerência interna e do indicador alfa de Cronbach. Os valores entre 0,70 e 0,95 foram considerados indicadores de fiabilidade aceitáveis (Terwee et al., 2007). Procedeu-se ainda a uma análise dos valores de correlação entre o valor total do DHP-18 e os valores de cada uma das dimensões.

A coerência interna verificada no DHP-18 revela-nos um coeficiente alfa de Cronbach ($\alpha=0,862$) bastante aceitável (Ware et al., 1996; Terwee et al., 2007), o mesmo acontecendo

para cada dimensão. O Quadro 5 apresenta, para cada dimensão, o respetivo coeficiente alfa de Cronbach e o coeficiente de correlação item-total.

Quadro 5: Testes de fiabilidade do DHP-18

Dimensão / Item	Correlação total-item	Coerência interna
Tensão psicológica		0,834
Item 6	0,630	
Item 8	0,723	
Item 15	0,742	
Item 16	0,861	
Item 17	0,786	
Item 18	0,720	
Barreiras à atividade		0,645
Item 1.	0,438	
Item 2	0,664	
Item 3	0,609	
Item 4	0,626	
Item 11	0,545	
Item 13	0,469	
Item 14	0,611	
Alimentação desinibida		0,732
Item 5	0,750	
Item 7	0,794	
Item 9	0,641	
Item 10	0,675	
Item 12	0,642	

As correlações entre cada item e a respetiva dimensão variaram entre 0,630 e 0,861 para o Tensão psicológica, entre 0,438 e 0,664 para as Barreiras à atividade e entre 0,641 e 0,794 para a Alimentação desinibida. Todos estes intervalos são perfeitamente aceitáveis. O DHP-18 apresenta uma fiabilidade geral aceitável.

3.2.3.4 *Validade de constructo*

Este tipo de validação foi testado através da comparação das pontuações das várias dimensões do DHP-18 com as variáveis sociodemográficas, nomeadamente o género, a idade, a escolaridade e a situação profissional e com dimensões da medida genérica do estado de saúde SF-12. Este instrumento de medição é baseado no SF-36 que inclui 12 itens para medir os domínios físico e mental do estado de saúde e em que uma pontuação de 0 (morte) a 100 (saúde) é produzida de forma independente para cada domínio (Ware et al., 1996). A versão em Português do SF-12 foi desenvolvida pelo Centro de Estudos e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra (CEISUC), a partir da versão portuguesa do SF-36 (Ferreira, 2000b).

Aplicaram-se os critérios de Marôco (2011) para interpretar os coeficientes de correlação, o que sugere a seguinte classificação: fraca correlação para valores abaixo de 0,25; moderada correlação para valores entre 0,25 e 0,5; forte correlação entre 0,5 e 0,75; muito forte correlação para valores acima de 0,75.

Esta validade foi também avaliada por meio de técnicas de análise fatorial com componentes principais, o que, em essência, permite analisar as correlações entre variáveis diferentes para encontrar um conjunto de fatores ou componentes que, teoricamente, representam o que as variáveis analisadas têm em comum. Para a definição das componentes principais, testou-se previamente a existência de multicolinearidades entre as variáveis pelo teste de esfericidade de Bartlett e aplicou-se a medida Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) de adequação da amostra. A estatística KMO indica a proporção da variância nas nossas variáveis que pode ser explicada por fatores subjacentes. Valores altos (próximos de 1,00) geralmente indicam que a análise fatorial pode ser útil com os nossos dados. Se o valor é inferior a 0,5, os resultados da análise fatorial provavelmente não serão úteis. Por outro lado, o teste de esfericidade de Bartlett testa a hipótese da nossa matriz de correlação ser uma matriz de identidade, o que indicaria que as nossas variáveis não estariam relacionadas e apropriadas para a deteção de uma estrutura. Valores pequenos (inferiores a 0,05) do nível de significância indicam que a análise fatorial pode ser usada nos nossos dados. O número de componentes principais que foram retidos levou em conta os valores próprios maiores do que 1 (critério de Kaiser) e o critério do percentual de variância explicada (Lisboa, Augusto, & Ferreira, 2012; Williams, Brown, & Onsmann, 2012).

3.2.3.5 Validade de conteúdo

Para testar a validade de conteúdo, verificou-se que os valores de cada uma das dimensões eram sensíveis às principais variáveis sociodemográficas dos doentes. O Quadro 6 apresenta os resultados relativamente ao género, à idade, às habilitações literárias e à situação profissional.

Quadro 6: Valores das dimensões do DHP-18 para as variáveis sociodemográficas

Variável	Valores	Tensão psicológica			Barreiras à atividade			Alimentação desinibida		
		Média	d.p.	Sig.	Média	d.p.	Sig.	Média	d.p.	Sig.
Género	Masculino	19,3	21,6	0,682	33,3	20,7	0,246	31,3	24,7	0,931
	Feminino	17,9	18,9		29,8	17,0		31,6	19,3	
Idade (anos)	< 50 anos	34,9	29,7	0,000	43,5	23,4	0,012	46,3	28,0	0,004
	50-64 anos	18,0	18,8		29,9	16,9		32,0	20,9	
	65-74 anos	14,6	15,5		27,9	18,0		26,7	17,1	
	≥ 75 anos	13,9	15,1		31,3	17,5		27,4	21,6	
Habilitações Literárias	≤ 6º ano	16,6	17,0	0,034	31,1	19,1	0,615	28,7	22,4	0,342
	7º-12º ano	17,8	22,7		30,6	18,1		33,3	21,4	
	> 12º ano	31,7	19,4		36,0	22,2		35,7	21,0	
Situação profissional	Ativo	27,0	25,1	0,004	37,8	18,9	0,020	40,4	22,4	0,006
	Não ativo	16,0	17,8		29,4	18,5		28,8	21,2	

Dos resultados apresentados neste Quadro constata-se que o género não influencia a qualidade de vida nas dimensões do DHP-18. Os indivíduos mais idosos apresentam valores mais baixos (melhor qualidade de vida) nas dimensões do DHP-18 do que os mais jovens. No entanto, os indivíduos com menor literacia apresentam valores mais baixos na dimensão Tensão psicológica do que os indivíduos com maior literacia. Já os indivíduos profissionalmente não ativos apresentam valores de mais baixos (melhor qualidade de vida) do que os indivíduos que são profissionalmente ativos.

Analisámos também a relação entre os valores obtidos pelo DHP-18 e os obtidos pelo SF-12. Os resultados são apresentados no Quadro 7.

Quadro 7: Comparação entre as dimensões do DHP-18 e do SF-12

Variável	Valores	DHP - 18					
		Tensão psicológica		Barreiras à atividade		Alimentação desinibida	
		ρ	Sig.	ρ	Sig.	ρ	Sig.
SF-12	Saúde física	-0,122	0,137	-0,100	0,220	-0,178	0,029
	Saúde mental	-0,354	0,000	-0,195	0,016	-0,224	0,006

Destes resultados concluímos que os indivíduos com maiores valores nas dimensões do DHP-18 apresentam menores valores nas dimensões física e mental do SF-12. Podemos, no entanto, acrescentar que os indivíduos com maiores valores nas dimensões, Tensão psicológica e Alimentação desinibida do DHP apresentam também menores valores nas dimensões mentais do SF-12.

Analisando agora cada dimensão do DHP-18 conjuntamente face às variáveis sociodemográficas, encontramos os valores apresentados no Quadro 8.

Quadro 8: Determinantes sociodemográficos que mais influenciam as dimensões do DHP-18

Modelo	DHP - 18					
	Tensão psicológica		Barreiras à atividade		Alimentação desinibida	
	t	Sig.	t	Sig.	t	Sig.
Constante	7,319	0,000	10,828	0,000	9,534	0,000
Feminino	0,057	0,955	-0,909	0,365	0,647	0,538
65+ anos	-0,976	0,331	-0,136	0,892	-1.110	0,269
Iliteracia	-0,120	0,905	0,686	0,494	-0,543	0,588
Não ativo	-2.419	0,017	-2,364	0,019	-1,969	0,051

Aparentemente, quando as quatro variáveis sociodemográficas são consideradas em conjunto, apenas o facto de ser ou não profissionalmente ativo exerce uma pressão sobre as dimensões do DHP-18, isto é, a atividade profissional tem um efeito positivo na qualidade de vida dos indivíduos.

Por fim, verificamos a estrutura fatorial proposta pelos autores e aplicámos a técnica das componentes principais com rotação ortogonal às respostas obtidas pelo DHP-18. Os resultados dos testes de esfericidade de Bartlett ($p=0,000$) e o KMO de adequação ($p=0,839$) permitiram-nos prosseguir a nossa análise. Com umas pequenas modificações, encontramos as três dimensões propostas pelo autor. As modificações foram verificadas na dimensão Tensão psicológica que incluiu os itens 5 (animar) e 10 (aborrecer) da dimensão Alimentação desinibida e os itens 13 (preocupar) e 14 (nervoso) da dimensão Barreiras à atividade. Além disso, os itens 1 (alimentação controla a vida) e 3 (vida dependente do horário das refeições) que o autor coloca na dimensão Barreiras à atividade, aparecem associados à dimensão Alimentação desinibida.

3.2.3.6 Validade de critério

Relativamente a este tipo de validade, comparámos os valores das três dimensões do DHP-18 (Tensão psicológica, Barreiras à atividade, Alimentação desinibida) com as variáveis clínicas tipo de diabetes, tipo de medicação, valores de HbA1c e perceção de hipoglicémia, obesidade e perceção de obesidade, colesterol, tensão arterial e perceção de hipertensão, de retinopatia e pé diabético (Quadro 9).

Os diabéticos deste estudo foram classificados em tipo 1 ou tipo 2 e a duração da sua doença foi medida em anos através da data do primeiro diagnóstico de diabetes. A medicação que considerámos distinguiu os doentes a quem apenas foi prescrita medicação oral, os que já se injetam com insulina e os que utilizam ambas as formas de medicação. Relativamente à HbA1c, ao IMC, ao colesterol e à pressão arterial foram seguidos os valores de referência anteriormente utilizados.

Quadro 9: Valores das dimensões do DHP-18 para variáveis clínicas

Variável	Valores	Tensão psicológica			Barreiras à atividade			Alimentação desinibida		
		Média	d.p.	Sig.	Média	d.p.	Sig.	Média	d.p.	Sig.
Diabetes mellitus	Tipo I	32,4	30,8	0,053	47,3	21,7	0,000	41,1	32,1	0,178
	Tipo II	17,0	17,8		29,8	17,4		30,2	19,8	
Medicação	Só oral	13,0	15,8	0,000	27,6	17,0	0,000	28,3	19,5	0,016
	Não oral	30,6	23,6		40,0	20,5		37,4	25,0	
HbA1c	< 6,5%	10,7	14,1	0,700	22,5	18,2	0,367	20,8	19,3	0,192
	≥ 6,5%	11,9	12,1		26,3	15,3		26,5	15,8	
Episódio de hipoglicémia	Sim	26,9	24,1	0,013	41,0	19,0	0,001	36,3	24,9	0,112
	Não	15,4	18,2		28,9	17,8		29,6	21,0	
IMC	Normal	20,0	23,0	0,190	32,8	22,7	0,359	28,3	23,4	0,725
	Obesidade	14,9	16,7		29,2	17,0		29,8	19,3	
Perceção de obesidade	Sim	17,0	18,5	0,201	33,3	18,1	0,603	38,1	21,3	0,466
	Não	22,7	22,1		35,4	19,3		34,7	22,9	
Colesterol	≤ 190 mg/dl	10,0	10,5	0,039	24,7	17,3	0,019	26,7	18,3	0,188
	> 190 mg/dl	19,6	20,7		34,8	16,5		33,1	21,6	
Tensão sistólica	Normal < 130	17,2	19,7	0,014	30,4	17,9	0,164	29,8	21,0	0,395
	Alta ≥ 130	9,6	9,7		24,7	16,4		25,9	15,5	
Tensão diastólica	Normal < 85	16,1	18,3	0,109	29,3	17,9	0,381	28,8	19,6	0,441
	Alta ≥ 85	4,8	6,7		23,1	15,4		22,8	16,3	
Perceção de hipertensão	Sim	20,4	22,0	0,912	27,0	17,7	0,005	30,7	23,1	0,363
	Não	20,8	21,2		37,1	19,2		34,6	22,1	
Retinopatia	Sim	26,9	21,8	0,103	35,3	19,3	0,817	31,1	21,9	0,650
	Não	19,2	21,1		34,3	19,2		33,4	23,1	
Pé diabético	Sim	29,4	26,3	0,170	36,0	20,8	0,905	38,1	25,4	0,577
	Não	20,8	20,9		35,4	18,7		34,4	22,5	

Observando o Quadro 9, notamos que, relativamente às dimensões Tensão psicológica e Barreiras à atividade, os indivíduos com Diabetes tipo 1 são os que apresentam os valores mais altos e, assim, pior qualidade de vida.

Por outro lado os indivíduos apenas com medicação oral apresentam, em todas as dimensões do DHP-18, valores mais baixos, o que significa melhor qualidade de vida.

Os valores medidos de HbA1c aparentemente não mostraram ter qualquer influência nas dimensões de qualidade de vida. No entanto, a perceção de episódios de hipoglicémia

influenciaram as dimensões, Tensão psicológica e Barreiras à atividade, no sentido de lhes atribuir uma pior qualidade de vida. Relativamente à obesidade medida pelo IMC ou à percepção da obesidade não se encontraram quaisquer associações com as dimensões do DHP-18.

Relativamente aos valores de colesterol, tensão arterial ou à percepção de hipertensão, a normalidade dos valores de colesterol e da tensão sistólica apresentaram-se associados ao Tensão psicológica e, no caso do colesterol, também às Barreiras à atividade. A normalidade da tensão diastólica não se revelou estar relacionada com qualquer dimensão do DHP. Contudo, encontramos evidência de associação entre a percepção de hipertensão e a dimensão Barreiras à atividade.

Por fim, relativamente à presença de retinopatia e pé diabético não foi evidente qualquer influência na qualidade de vida medida pelo DHP.

3.2.3.7 Conclusões

A diabetes mellitus é uma patologia crónica que exige a implementação de estratégias de intervenção e monitorização adequadas às características de cada doente. O conhecimento adquirido nos últimos anos propõe uma abordagem multidimensional dos planos de intervenção bem como uma maior individualização das estratégias, de modo a conseguir um estágio de normoglicémia que reduza o risco da pessoa vir a desenvolver a diabetes e a doença cardiovascular.

Nas abordagens recentes a esta doença o conhecimento do doente e a sua capacidade de lidar com a doença são determinantes para o sucesso da atuação. Por isso, é cada vez mais necessário medir os resultados em saúde, para identificar os fatores que podem influenciar e condicionar o estado de saúde dos diabéticos. O Perfil de Saúde do Diabético supre esta condição, sendo um instrumento específico orientado para pessoas portadoras de diabetes, que avalia os domínios essenciais nesta condição de saúde, ou seja, Alimentação desinibida, Tensão psicológica e Barreiras à atividade e que demonstrou possuir razoáveis propriedades psicométricas.

Os resultados apurados revelam uma população de diabéticos com uma percepção da saúde mental com valores de qualidade de vida melhores do que na saúde física. No Perfil de Saúde do Diabético os valores médios mais altos, a que corresponde pior qualidade de vida, pertencem ao domínio da Alimentação desinibida, podendo indiciar uma população com dificuldades em fazer opções alimentares saudáveis.

Os testes de fiabilidade confirmam uma consistência interna do questionário dentro de valores considerados aceitáveis ($\alpha=0,862$), revelando também uma boa aceitabilidade do questionário por parte dos doentes respondentes.

A validade de constructo foi verificada através das relações das dimensões do DHP-18 com as variáveis sociodemográficas e clínicas. Verificámos também a correlação entre o DHP-18 e o SF-12 e os resultados permitem constatar uma validade de constructo convergente.

Quanto à verificação da validade de critério, foi testada analisando o comportamento das dimensões do DHP-18 com as diferentes variáveis clínicas e a percepção de comorbilidades. Os diabéticos tipo 1, por exemplo, apresentaram piores valores de qualidade de vida, resultado confirmado numa população de doentes ingleses tratados com insulina em que apresentaram valores superiores de Tensão psicológica e de Barreiras à atividade do que outros doentes não-insulino-tratados (Garratt, Schmidt, & Fitzpatrick, 2002b).

Os resultados obtidos indicam um teste eficiente e suficientemente discriminante para o que se propõe medir.

Em conclusão, foi validado um instrumento com valores psicométricos de fiabilidade e validade considerados satisfatórios para medir o perfil de saúde em doentes diabéticos.

Neste sentido, o presente trabalho fornece uma ferramenta prática para avaliar aspetos como o autocontrolo da ingestão de alimentos, as preferências e o consumo alimentar, assim como, as limitações, barreiras e ansiedade ligada às atividades do dia a dia, os sentimentos, as emoções, o humor e a irritabilidade em indivíduos com diabetes.

3.3. CONSTRUÇÃO E VALIDAÇÃO DO QUESTIONÁRIO DE EVENTOS

ADVERSOS

3.3.1 CONSTRUÇÃO DO QUESTIONÁRIO DE EVENTOS ADVERSOS - QEA

Tendo em consideração que pretendíamos identificar os eventos adversos que caracterizam os antidiabéticos orais, procedeu-se a uma revisão da literatura acerca dos medicamentos classificados como antidiabéticos orais comercializados em Portugal. Esta análise foi realizada através da consulta do Resumo das Características do Medicamento, complementada com a informação de cada um dos medicamentos antidiabéticos orais que constavam no Prontuário Terapêutico (Osswald et al., 2012). Após revisão da literatura disponível, o processo de construção do questionário teve as seguintes etapas:

1. A partir desta informação elaborámos uma lista de todos os eventos/reações adversas (EA) referidas na literatura de cada medicamento comercializado;
2. Esta lista foi depois analisada de modo a filtrar os EA comuns a todos os antidiabéticos orais e aqueles que mais caracterizavam cada classe de medicamentos;
3. Desta análise resultou um conjunto de cerca de 30 EA presentes em todos os antidiabéticos orais;
4. Tendo em conta a forma como pretendíamos aplicar o questionário e recolher a informação, optámos por adicionar a esta lista de 30 EA uma escala de Likert (Hill & Hill, 2000) com quatro níveis para avaliar a quantidade e intensidade dos EA percebidos pelos doentes, designadamente: 1-Nunca/Não; 2-Poucas Vezes/Pouco Intenso; 3-Muitas Vezes/Muito; 4-Sempre/Sim;
5. Face a esta escala de Likert e aos EA percebidos pelos doentes, quisemos saber se o seu impacto tinha alguma vez levado os doentes a suspender ou a diminuir a dose do medicamento. Caso o doente tenha respondido Sim (suspendeu ou diminui a dose do medicamento), quisemos saber se melhorou com a diminuição ou suspensão do

medicamento. Para o efeito adicionámos uma escala de resposta dicotómica: Sim/Não, complementar à escala de Likert (Figura 12);

6. Feito o esboço do inventário de Eventos/Reações Adversas, seguimos as recomendações de Bryman e Cramer (2004) para o processo de avaliação da validade de conteúdo, sendo o mesmo submetido a um painel de peritos para uma apreciação crítica da terminologia utilizada e do seu grau de adequação ao constructo teórico que pretendemos medir (Bryman & Cramer, 2004). O painel de peritos foi constituído por individualidades de três áreas distintas, designadamente: área da Sociologia, para avaliar a estrutura, a organização e a legibilidade do instrumento; área Clínica, para avaliar a dimensão e o alcance clínico das questões, e área da Farmacologia, para avaliar a dimensão farmacológica do inventário de sintomas/reações adversas.

7. Após a análise, os peritos consideraram o questionário suficientemente claro e adequado ao objetivo do estudo, sugerindo apenas a inclusão de uma pergunta/item em aberto, onde o doente pudesse dar a conhecer outro sintoma/reacção adversa que tenha percecionado e não constasse na lista anterior;

8. Estas considerações e sugestões do painel de peritos foram valorizadas e tidas em conta no conteúdo e redação provisória do instrumento. O questionário provisório ficou constituído por uma lista de 30 itens de eventos adversos previamente identificados, mais um item em aberto (total 31 itens). Doravante designaremos o instrumento recém-criado por Questionário Eventos Adversos -QEA (Figura 12).

Eventos Adversos	Nunca	Poucas vezes	Muitas vezes	Sempre	Suspendeu ou diminuiu a dose do medicamento?		Melhorou com a suspensão ou diminuição da dose?	
	Não	Pouco intenso	Muito intenso	Sim	Sim	Não	Sim	Não
1. Aumento de peso	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
2. Diminuição de peso	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
3. Impotência sexual	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
4. Anemia	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
5. Baixa de açúcar no sangue (<i>Hipoglicémia</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
6. Nódos negros (<i>Alteração da coagulação</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
7. Queda de cabelo (<i>Alopécia</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
8. Manchas na pele, sem ser alergias (<i>Reações Cutâneas</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
9. Reações alérgicas (<i>comichão na pele, nariz ou olhos, prurido, urticária, rash cutâneo</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
10. Arroto (<i>Aerofagia</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
11. Diarreia	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
12. Inchaço da barriga (<i>Distensão Abdominal</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
13. Dor de estômago (<i>Dor Epigástrica</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
14. Gases (<i>Flatulência</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
15. Enjoos (<i>Náuseas</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
16. Vômitos	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
17. Alterações no fígado (<i>Aumento das Transaminases</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
18. Dores nas articulações (<i>Artralgias</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
19. Falta de força	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
20. Perda de apetite (<i>Anorexia</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
21. Dor de Cabeça (<i>Cefaleias</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
22. Formigues (<i>Parestesias</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
23. Sonolência	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
24. Tonturas	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
25. Alterações da visão	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
26. Falta de ar (<i>Dispneia</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
27. Infecções respiratórias	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
28. Constipações (<i>Nasofaringites</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
29. Sangue na urina (<i>Hematúria</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
30. Inchaço de pernas (<i>Edemas periféricos</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
31. Outros eventos (Qual?):	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

Figura 12: Questionário Eventos Adversos (QEA)

3.3.2 ESTUDO PILOTO DO QUESTIONÁRIO DE EVENTOS ADVERSOS

Esta etapa consistiu num pré-teste do questionário, cujo principal objetivo era observar o comportamento do instrumento e recolher informação suficiente sobre a sua aplicabilidade, compreensibilidade e fiabilidade.

Para o efeito foi realizado um estudo observacional e transversal (Mann, 2003) com uma amostra de 33 indivíduos com DM2, acompanhados na consulta de Diabetes dos cuidados de saúde primários- Unidade de Saúde Familiar (USF) S. Julião da Figueira da Foz, entre Setembro de 2012 e Dezembro de 2012.

Para a constituição desta amostra foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: ter o diagnóstico de DM2 com duração de pelo menos 1 ano, a idade superior a 18 anos e a terapêutica antidiabética oral exclusiva, ou seja, não insulino-tratados. Como critérios de exclusão foram definidos: ter diagnóstico de DM2 há menos de 1 ano, idade inferior a 18 anos, o uso de terapêutica injetável (Insulino-tratado) e história de doenças degenerativas, psiquiátricas ou neurológicas prévias que impedissem a resposta adequada do próprio doente ao questionário.

O QEA foi então aplicado pelo investigador por meio de entrevista face a face com o doente, após a consulta de enfermagem e antes da consulta com o médico de família. No decurso desta entrevista, perguntávamos aos doentes se no seu quotidiano de administração diária dos antidiabéticos orais tinham alguma vez sentido ou percecionado os sintomas/reações adversas que listámos e fomos enumerando.

Estas entrevistas tiveram uma duração média de 15 minutos, tendo ainda sido possível registar informações sociodemográficas, como: o género, a idade, as habilitações literárias, a situação profissional, a situação familiar e o nível socioeconómico. Posteriormente, junto dos médicos de família dos doentes entrevistados, recolhemos os dados do respetivo perfil terapêutico de cada indivíduo.

Foi cumprido o princípio do consentimento informado livre e esclarecido, pedindo a cada doente a sua colaboração voluntária para o estudo, antecedida da respetiva explicação

da natureza do estudo, tipo de dados a recolher, os fins a que se destina, garantindo o anonimato, a confidencialidade e o sigilo das respostas.

Este estudo foi precedido do cumprimento dos procedimentos éticos e legais exigidos, designadamente, pedido de autorização para a realização deste estudo à coordenação da USF e às equipas médicas e de enfermagem da mesma. Foi também obtido parecer favorável da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina de Universidade de Coimbra e da Administração Regional de Saúde do Centro, I.P.

Os dados recolhidos foram processados e analisados no SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versão 22.0 para Windows.

3.3.2.1 Caracterização da amostra

Os dados sociodemográficos e perfil terapêutico da amostra estão representados nos Quadros 10 e 11, respetivamente.

Quadro 10: Distribuição dos dados sociodemográficos

Características		Pré-teste
Género	Masculino	16 (48,5%)
	Feminino	17 (51,5%)
Idade (anos)		Min:39 Max:86 65,6±dp 9,4
Habilitações Literárias	Não sabe ler nem escrever	0 (0%)
	Sabe ler e escrever	20(60,6%)
	Ensino Básico (9º ano)	8(24,2%)
	Ensino Secundário (12º ano)	4(12,1%)
	Ensino Superior	1(3%)
Situação profissional	Trabalhador(a) por conta de outrem	7 (21,2%)
	Trabalhador(a) por conta própria	2(6,1%)
	Desempregado(a)	3(9,1%)
	Doméstica	1(3,0%)
	Reformado(a)	20(60,6%)
Situação familiar	Casado(a)	17(51,5%)
	Solteiro(a)	4(12,1%)
	Viúvo(a)	8(24,2%)
	Divorciado(a)	1(3,0%)
	Separado(a)	0 (0%)
	União de facto	3,0(9,1%)
Nível socioeconómico	Alto	0 (0%)
	Médio	17(51,5%)
	Baixo	16(48,5%)
	Sem opinião	0 (0%)
Tempo de Diagnóstico (anos)		Min:2 Max:25 11,8±dp 6,8
Total		33

Desta amostra de 33 doentes, a maioria eram do género feminino (51,5%), a média da idade foi de 65,6 anos \pm 9,4 anos, com idades compreendidas entre os 39 e os 86 anos. Destes doentes 60,6% apresentavam uma escolaridade ao nível do primeiro ciclo do ensino básico, 60,6% encontravam-se na situação de reformados, 51,5% assumiam possuir um nível socioeconómico médio e 48,5% possuíam um nível baixo. O tempo de evolução da doença desde o diagnóstico foi em média de 11,8 anos.

O perfil de medicamentos destes doentes distribui-se por vários grupos terapêuticos, sendo os mais prevalentes os antidiabéticos orais (100%), seguidos pelos anti-hipertensores (81,8%) e dos antidislipidémicos (66,7%).

Quadro 11: Perfil de medicamentos utilizados pelos doentes

Medicamentos	Sim	Não
Antidiabéticos	33 (100%)	0
Anti-hipertensores	27 (81,8%)	6 (18,2%)
Antidislipidémicos	22 (66,7%)	11 (33,3%)
Anticoagulantes	11 (33,3%)	22 (66,7%)
Antidepressivos	10 (30,3%)	23 (69,7%)
Antiácidos e antiulcerosos	9 (27,3%)	24 (72,7%)
Antigotosos	6 (18,2%)	27 (81,8%)
Antiarrítmicos	5 (15,2%)	28 (84,8%)
Diuréticos	5 (15,2%)	28 (84,8%)
Total	33 (100%)	

3.3.2.2 Aceitabilidade e Distribuição

Para testar a aceitabilidade começamos por verificar a aplicabilidade do QEA, ou seja, se é bem aceite pelos respondentes e se não apresenta grandes problemas no seu preenchimento. Esta característica é testada pela percentagem de dados omissos.

Através da análise da distribuição dos eventos adversos sentidos pelos doentes, pretendemos identificar a existência de efeito de chão e efeito de teto. Isto é, verificar a percentagem de indivíduos que reportavam mais eventos adversos extremos relacionados com os antidiabéticos orais (Quadro 12).

Verificámos um claro efeito de chão, pois a percentagem de indivíduos que se posicionaram nos níveis mais baixos da escala de Likert (1-Nunca/Não; 2-Poucas Vezes/Pouco Intenso) é bastante elevado.

Quadro 12: Distribuição dos eventos adversos

Eventos Adversos	Nunca	Poucas vezes	Muitas vezes	Sempre	Suspendeu ou diminuiu a dose do medicamento?		Melhorou com a suspensão ou diminuição da dose?	
	Não	Pouco intenso	Muito intenso	Sim	Sim	Não	Sim	Não
1.Aumento de peso	26(78,8%)	5(15,2%)	1(3%)	1(3%)	0(0%)	100%	0(0%)	100%
2.Diminuição de peso	23(69,7%)	10(30,3%)			0(0%)	100%	0(0%)	100%
3.Impotência sexual	20(60,6%)	8(24,2%)	2(6,1%)	3(9,1%)	0(0%)	100%	0(0%)	100%
4.Anemia	32(97,0%)	1(3,0%)			0(0%)	100%	0(0%)	100%
5.Baixa de açúcar no sangue (Hipoglicémia)	21(63,6%)	10(30,3%)	2(6,1%)		0(0%)	100%	0(0%)	100%
6.Nódos negros (Alteração da coagulação)	30(90,9%)	3(9,1%)			0(0%)	100%	0(0%)	100%
7.Queda de cabelo (Alopécia)	24(72,7%)	7(21,2%)	2(6,1%)		0(0%)	100%	0(0%)	100%
8.Manchas na pele, sem ser alergias (Reações Cutâneas)	29(87,9%)	4(12,1%)			0(0%)	100%	0(0%)	100%
9.Reações alérgicas (comichão na pele, nariz ou olhos, prurido, urticária, rash cutâneo)	23(69,7%)	7(21,2%)	3(9,1%)		0(0%)	100%	0(0%)	100%
10.Arrotar muito (Aerofagia)	24(72,7%)	4(12,1%)	5(15,2%)		0(0%)	100%	0(0%)	100%
11.Diarreia	22(66,7%)	9(27,3%)	2(6,1%)		0(0%)	100%	0(0%)	100%
12.Inchaço da barriga (Distensão Abdominal)	21(63,6%)	7(21,2%)	5(15,2%)		0(0%)	100%	0(0%)	100%
13.Dor de estômago (Dor Epigástrica)	24(72,7%)	6(18,2%)	2(6,1%)	1(3,0%)	0(0%)	100%	0(0%)	100%
14.Gases (Flatulência)	10(30,3%)	14(42,4%)	8(24,2%)	1(3,0%)	0(0%)	100%	0(0%)	100%
15.Enjoos (Náuseas)	29(87,9%)	3(9,1%)	1(3,0%)		0(0%)	100%	0(0%)	100%
16.Vómitos	31(93,9%)	1(3,0%)	1(3,0%)		0(0%)	100%	0(0%)	100%
17.Alterações no fígado (Aumento das Transaminases)	28 (84,8%)	3(9,1%)	2(6,1%)		0(0%)	100%	0(0%)	100%
18.Dores nas articulações (Artralgias)	10(30,3%)	12(36,4%)	9(27,3%)	2(6,1%)	0(0%)	100%	0(0%)	100%
19.Falta de força	19(57,6%)	8(24,2%)	5(15,2%)	1(3,0%)	0(0%)	100%	0(0%)	100%
20.Perda de apetite (Anorexia)	28(84,8%)	3(9,1%)	2(6,1%)		0(0%)	100%	0(0%)	100%
21.Dor de Cabeça (Cefaleias)	17(51,5%)	14(42,4%)	2(6,1%)		0(0%)	100%	0(0%)	100%
22.Formigueiros (Parestesias)	19 (57,6%)	10(30,3%)	4(12,1%)		0(0%)	100%	0(0%)	100%
23.Sonolência	21(63,6%)	8(24,2%)	4(12,1%)		0(0%)	100%	0(0%)	100%
24.Tonturas	22(66,7%)	10(30,3%)	1(3,0%)		0(0%)	100%	0(0%)	100%
25.Alterações da visão	21(63,6%)	9(27,3%)	3(9,1%)		0(0%)	100%	0(0%)	100%
26.Falta de ar (Dispneia)	24(72,7%)	9(27,3%)			0(0%)	100%	0(0%)	100%
27.Infeções respiratórias	29(87,9%)	3(9,1%)	1(3,0%)		0(0%)	100%	0(0%)	100%
28.Constipações (Nasofaringites)	26(78,8%)	7(21,2%)			0(0%)	100%	0(0%)	100%
29.Sangue na urina (Hematúria)	30(90,9%)	3(9,1%)			0(0%)	100%	0(0%)	100%
30.Inchaço de pernas (Edemas periféricos)	20(60,6%)	11(33,3%)	2(6,1%)		0(0%)	100%	0(0%)	100%
31.Outros eventos (Qual?):	30(90,9%)	1(3,0%)	1(3,0%)	1(3,0%)	0(0%)	100%	0(0%)	100%

Este efeito de chão é claramente mais acentuado nos eventos adversos como: “Anemia” (97%; 3%), “Nódos negros” (90,9%; 9,1%), “Vómitos” (93,9%; 3%), “Sangue na urina” (90,9%; 9,1%), “Outros eventos” (90,9%; 3%).

Verificámos também que nenhum indivíduo suspendeu ou diminuiu a dose do medicamento por causa dos eventos adversos. Assim sendo, a escala dicotómica (Sim/Não) não foi preenchida.

O questionário foi bem aceite pelos doentes, mostrou-se compreensível e de fácil aplicação, demorando em média entre 10 a 15 minutos. Nenhum dos eventos adversos listados foi considerado não aplicável ou necessitou de ser modificado, comprovando a adaptação do conteúdo escrito do instrumento ao nível de conhecimento dos doentes.

3.3.2.3 *Fiabilidade*

A fiabilidade de um teste indica a extensão em que as diferenças individuais obtidas no teste são atribuíveis às diferenças reais das características analisadas pelo teste, isto é, a fiabilidade mostra-nos o grau de concordância ou consistência interna do teste. Assim, a coerência interna foi testada usando o alfa de Cronbach, sendo os valores entre 0,70 e 0,95 considerados indicadores de fiabilidade aceitáveis (Terwee et al., 2007).

Para analisar a consistência interna do instrumento começámos por verificar a característica de cada item/variável quanto à sua média e desvio padrão (Quadro 13).

Quadro 13: Caracterização da amostra quanto aos eventos adversos

Eventos Adversos	Média	d.p.	N
Aumento de peso	1,30	0,684	33
Diminuição de peso	1,30	0,467	33
Impotência sexual	1,64	0,962	33
Anemia	1,03	0,174	33
Baixa de açúcar no sangue (Hipoglicémia)	1,42	0,614	33
Nódoas negras (Alteração da coagulação)	1,09	0,292	33
Queda de cabelo (Alopécia)	1,33	0,595	33
Manchas na pele, sem ser alergias (Reações Cutâneas)	1,12	0,331	33
Reações alérgicas (comichão na pele, nariz ou olhos, prurido, urticária, rash cutâneo)	1,39	0,659	33
Arrotar muito (Aerofagia)	1,42	0,751	33
Diarreia	1,39	0,609	33
Inchaço da barriga (Distensão Abdominal)	1,52	0,755	33
Dor de estômago (Dor Epigástrica)	1,39	0,747	33

Eventos Adversos	Média	d.p.	N
Gases (Flatulência)	2,00	0,829	33
Enjoos (Náuseas)	1,15	0,442	33
Vômitos	1,09	0,384	33
Alterações no fígado (Aumento das Transaminases)	1,21	0,545	33
Dores nas articulações (Artralgias)	2,09	0,914	33
Falta de força	1,64	0,859	33
Perda de apetite (Anorexia)	1,21	0,545	33
Dor de Cabeça (Cefaleias)	1,55	0,617	33
Formigueiros (Parestesias)	1,55	0,711	33
Sonolência	1,48	0,712	33
Tonturas	1,36	0,549	33
Alterações da visão	1,45	0,666	33
Falta de ar (Dispneia)	1,27	0,452	33
Infeções respiratórias	1,15	0,442	33
Constipações (Nasofaringites)	1,21	0,415	33
Sangue na urina (Hematúria)	1,09	0,292	33
Inchaço de pernas (Edemas periféricos)	1,45	0,617	33
Outros eventos (Qual?):	1,18	0,635	33

Verificamos que a esmagadora maioria dos itens tem uma média situada à volta do valor 1, sendo a média mais baixa (1,03) registada no item “Anemia” e a média mais alta (2,09) referente ao item “Dores nas articulações (Artralgias)”.

No Quadro 14 podemos observar o valor alfa de Cronbach para os 31 itens do QEA. O valor encontrado foi $\alpha=0,887$, o que, segundo os autores consultados, indica uma coerência interna razoável (Ribeiro, 1999; Terwee et al., 2007).

Relativamente aos valores de correlação Item-Total, verificámos a existência de itens de eventos adversos com valores de $\alpha < 0,3$, designadamente: “Diminuição de peso”; “Impotência sexual”; “Hipoglicémia”; “Sangue na urina”, “Outros eventos”.

Quadro 14: Avaliação da consistência interna do questionário provisório

Eventos Adversos	Correlação Item-Total	Alfa Cronbach se Item Eliminado
1. Aumento de peso	0,597	0,880
2. Diminuição de peso	0,207	0,887
3. Impotência sexual	0,140	0,894
4. Anemia	0,306	0,887
5. Baixa de açúcar no sangue (Hipoglicemia)	0,242	0,887
6. Nódos negros (Alteração da coagulação)	0,606	0,883
7. Queda de cabelo (Alopécia)	0,542	0,881
8. Manchas na pele, sem ser alergias (Reações Cutâneas)	0,381	0,885
9. Reações alérgicas (comichão na pele, nariz ou olhos, prurido, urticária, rash cutâneo)	0,327	0,886
10. Arroto muito (Aerofagia)	0,375	0,890
11. Diarreia	0,301	0,886
12. Inchaço da barriga (Distensão Abdominal)	0,492	0,882
13. Dor de estômago (Dor Epigástrica)	0,554	0,881
14. Gases (Flatulência)	0,608	0,879
15. Enjoos (Náuseas)	0,526	0,883
16. Vômitos	0,469	0,884
17. Alterações no fígado (Aumento das Transaminases)	0,352	0,885
18. Dores nas articulações (Artralgias)	0,585	0,880
19. Falta de força	0,648	0,878
20. Perda de apetite (Anorexia)	0,477	0,883
21. Dor de Cabeça (Cefaleias)	0,605	0,880
22. Formigueiros (Parestesias)	0,406	0,884
23. Sonolência	0,519	0,881
24. Tonturas	0,410	0,884
25. Alterações da visão	0,642	0,879
26. Falta de ar (Dispneia)	0,599	0,881
27. Infecções respiratórias	0,550	0,882
28. Constipações (Nasofaringites)	0,505	0,883
29. Sangue na urina (Hematúria)	0,268	0,886
30. Inchaço de pernas (Edemas periféricos)	0,447	0,883
31. Outros eventos (Amargos de boca)	0,247	0,887

3.3.2.4 Validade

Começamos por avaliar a validade de constructo do instrumento criado. A avaliação da validade de constructo de um teste indica a extensão e concordância dos resultados obtidos com o seu constructo, isto é, o teste mede o que se propõe medir (Ribeiro, 1999).

A validade de constructo foi avaliada por meio de técnicas de análise fatorial, o que, em essência, analisa as correlações entre as variáveis observáveis para encontrar um conjunto de fatores que, teoricamente, representam o que as variáveis analisadas têm em comum. Em

suma, a análise fatorial é uma técnica estatística que permite simplificar os dados através da redução do número de variáveis necessárias para os descrever (Pestana & Gageiro, 2014).

Para possibilitar a extração dos componentes principais do nosso QEA, seguimos o protocolo de análise fatorial exploratória enunciado por Williams et al. (2012). Este protocolo desenvolve-se nas seguintes etapas (Williams et al., 2012):

- I. Verificação da adequação da amostra, através do teste Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) e do teste de esfericidade de Bartlett;

A aplicação do teste permitiu obter valores $KMO=0,145$, para um teste de esfericidade de Bartlett= $954,058$ ($df=465$; $p<0,001$). Sabendo que o KMO pode variar entre 0-1, quanto mais perto de 1, tanto melhor. Pallant (2007) sugere 0,6 como um limite razoável (Pallant, 2007). Sugere ainda, a seguinte escala para interpretar o valor das correlações: entre 0,90 e 1 excelente; entre 0,80 e 0,89 bom; entre 0,70 e 0,79 mediano; entre 0,60 e 0,69 medíocre; entre 0,50 e 0,59 ruim e entre 0 e 0,49 inadequado. Já Hair et al. (2006) sugerem 0,50 como patamar aceitável (Hair et al., 2006).

Os diferentes autores aconselham um valor médio de 0,50 para prosseguir o estudo estatístico. O valor de $KMO=0,145$ mostra que a correlação entre os diferentes itens é muito fraca, o que suscita alguma inadequação da amostra para prosseguir o estudo (Pestana & Gageiro, 2014)(Tabachnick & Fidell, 2007). Contudo, julgamos que este resultado de KMO está relacionado com o tamanho da amostra ($N=33$). Como o teste de esfericidade de Bartlett apresenta um nível de significância de $p<0,05$, cumpre-se um dos requisitos que permite considerar a utilização do modelo fatorial para prosseguir o estudo (Pestana & Gageiro, 2014)

- II. Aplicação dos métodos de extração dos componentes principais, através da matriz de componentes principais e da matriz de anti-imagem. Foram retidos os componentes com valores próprios maiores que 1 (critério de Kaiser) e o critério do percentual de variância explicada.

Quadro 15: Variância total explicada dos itens de eventos adversos

Componentes	Variância Total Explicada								
	Valores próprios			Soma de Extração			Somadas de Rotação		
	Total	% Variância	% Acumulada	Total	% Variância	% Acumulada	Total	% Variância	% Acumulada
1	8,326	26,858	26,858	8,326	26,858	26,858	3,746	12,082	12,082
2	3,595	11,596	38,454	3,595	11,596	38,454	3,628	11,704	23,786
3	3,113	10,043	48,497	3,113	10,043	48,497	3,340	10,773	34,559
4	2,349	7,579	56,076	2,349	7,579	56,076	2,487	8,021	42,580
5	1,850	5,967	62,043	1,850	5,967	62,043	2,323	7,494	50,074
6	1,648	5,317	67,359	1,648	5,317	67,359	2,230	7,193	57,267
7	1,339	4,318	71,678	1,339	4,318	71,678	2,216	7,148	64,415
8	1,189	3,836	75,514	1,189	3,836	75,514	2,051	6,618	71,032
9	1,092	3,523	79,036	1,092	3,523	79,036	1,974	6,369	77,401
10	1,040	3,356	82,392	1,040	3,356	82,392	1,547	4,991	82,392
11	0,819	2,643	85,036						
12	0,736	2,375	87,411						
13	0,622	2,006	89,417						
14	0,614	1,980	91,398						
15	0,494	1,594	92,992						
16	0,429	1,383	94,375						
17	0,422	1,361	95,736						
18	0,291	0,940	96,676						
19	0,260	0,840	97,516						
20	0,198	0,640	98,155						
21	0,145	0,469	98,625						
22	0,110	0,355	98,980						
23	0,100	0,321	99,301						
24	0,063	0,205	99,506						
25	0,054	0,173	99,679						
26	0,039	0,125	99,803						
27	0,030	0,095	99,899						
28	0,023	0,076	99,974						
29	0,007	0,023	99,997						
30	0,001	0,003	100,000						
31	4,290E-5	0,000	100,000						

Método de Extração: Análise dos Componentes Principais

O Quadro 15 mostra a variância total explicada, com os valores próprios ("eigenvalues") correspondentes a cada fator ou componente. Nesta tabela os 31 fatores (número de eventos adversos) são apresentados com seus valores próprios iniciais, após extração e após rotação. Nas colunas de valores próprios iniciais são mostrados os valores próprios, a percentagem da variância que os fatores são capazes de explicar, e a percentagem de variância explicada acumulada em cada fator. Nas três colunas seguintes, os valores dos fatores mantidos na análise após a extração são apenas repetidos e os valores dos fatores inferiores a 1 são omissos. Na última coluna encontram-se os valores próprios dos fatores após rotação. A

rotação otimiza a estrutura fatorial e, como consequência, a importância relativa dos fatores remanescentes é equalizada.

O resultado obtido indica existirem 10 valores próprios maiores que 1, pelo que se retêm 10 fatores que explicam 82,392% da variância total. Face a este resultado fomos analisar a matriz anti-imagem de correlações, que é uma medida da adequação amostral de cada variável, onde pequenos valores na diagonal levam a considerar a eliminação da variável. Os valores fora da diagonal representam o simétrico da matriz das correlações e deverão ser pequenos para a aplicação do modelo das componentes principais (Pestana & Gageiro, 2014) (Quadro 16).

Quadro 16: Matriz de Anti-imagem dos 31 itens de eventos adversos

Eventos Adversos	Anti-imagem correlação
1. Aumento de peso	0,402
2. Diminuição de peso	0,064
3. Impotência sexual	0,049
4. Anemia	0,109
5. Baixa de açúcar no sangue (Hipoglicémia)	0,130
6. Nódos negros (Alteração da coagulação)	0,167
7. Queda de cabelo (Alopécia)	0,404
8. Manchas na pele, sem ser alergias (Reações Cutâneas)	0,131
9. Reações alérgicas (comichão na pele, nariz ou olhos, prurido, urticária, rash cutâneo)	0,076
10. Arrostar muito (Aerofagia)	0,038
11. Diarreia	0,176
12. Inchaço da barriga (Distensão Abdominal)	0,104
13. Dor de estômago (Dor Epigástrica)	0,148
14. Gases (Flatulência)	0,293
15. Enjoos (Náuseas)	0,150
16. Vômitos	0,302
17. Alterações no fígado (Aumento das Transaminases)	0,131
18. Dores nas articulações (Artralgias)	0,136
19. Falta de força	0,158
20. Perda de apetite (Anorexia)	0,108
21. Dor de Cabeça (Cefaleias)	0,185
22. Formiguiros (Parestesias)	0,120
23. Sonolência	0,335
24. Tonturas	0,115
25. Alterações da visão	0,324
26. Falta de ar (Dispneia)	0,153
27. Infecções respiratórias	0,155
28. Constipações (Nasofaringites)	0,359
29. Sangue na urina (Hematúria)	0,080
30. Inchaço de pernas (Edemas periféricos)	0,104
31. Outros eventos (Amargos de boca)	0,114

A matriz anti-imagem mostra valores na diagonal principal que variam entre 0,038 e 0,404. Os valores encontrados fora desta diagonal, apesar de serem muito díspares, na grande maioria são muito pequenos, o que possibilita a continuação da aplicação do modelo das componentes principais.

III. Aplicação do método de rotação ortogonal Varimax com Normalização de Kaiser; Dado tratar-se de um questionário por nós construído, procedemos então à análise fatorial exploratória para conhecer as propriedades psicométricas do instrumento. Para o efeito usámos o método de rotação ortogonal Varimax e extração livre de fatores às respostas obtidas nos 31 itens do QEA (Quadro 17). Como se tratava de um estudo piloto, assumimos que a dimensão da amostra não cumpre simultaneamente os critérios de ter pelo menos 5 sujeitos por item avaliado, e não menos de 100 indivíduos, o que se impunha face ao número de itens da medida em estudo e de forma a garantir um resultado generalizável da análise fatorial (Richard L Gorsuch, 1983; Costello & Osborne, 2005; Streiner & Geoffrey, 2008).

Quadro 17: Resultados da análise fatorial exploratória para os 31 itens de eventos adversos

Eventos Adversos	Matrix ^a de Rotação de Componentes										Comunalidades
	Componentes										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
EA1	0,420	0,622									0,805
EA2									0,843		0,802
EA3					0,844						0,763
EA4			0,883								0,864
EA5								0,846			0,820
EA6		0,354	0,695								0,849
EA7	0,371	0,307				0,723					0,851
EA8		0,596	0,470						-0,307		0,840
EA9				0,861							0,822
EA10										0,958	0,946
EA11							0,926				0,897
EA12				0,690							0,856
EA13		0,842				0,347					0,880
EA14				0,394		0,628					0,718
EA15		0,416					0,583	0,539			0,857
EA16		0,304				0,498	0,481	0,499			0,939
EA17	0,911										0,871
EA18		0,678			0,422						0,726
EA19		0,526		0,379	0,530						0,824
EA20					0,680						0,777
EA21		0,489	0,494								0,759
EA22		0,465	0,538					0,566			0,866
EA23	0,655		0,465								0,879
EA24			0,570	0,538			0,394				0,835
EA25	0,493	0,379		0,331			0,302		0,351		0,753
EA26	0,632		0,377								0,788
EA27	0,718										0,800
EA28	0,417	0,419							0,389	0,445	0,844
EA29	0,429			0,439					0,495		0,825
EA30	0,589										0,629
EA31						0,524	0,498		-0,447	0,316	0,855

Método de Extração: Análise dos Componentes Principais
Método de Rotação: Varimax com a Normalização de Kaiser.
a. Rotação convergente em 16 interações.

O modelo de extração dos componentes principais é um procedimento da análise fatorial que permite transformar um conjunto de variáveis quantitativas iniciais, correlacionadas entre si, em subconjuntos, relativamente independentes, que se designam por componentes principais. As componentes principais resultam de combinações lineares das variáveis iniciais e o seu cálculo efetua-se por ordem decrescente de importância, isto é, a primeira explica a máxima variância nos dados, a segunda a máxima variância ainda não explicada pela primeira e assim sucessivamente (Tabachnick & Fidell, 2007).

Analisando com detalhe os resultados do Quadro 17, verifica-se que os coeficientes de saturação e os valores de comunalidade são bons para todos os itens, sendo quase todos superiores a 0,50. Apenas o coeficiente de saturação do item n.º 16 “Vómitos”, do item n.º 21 “Dor de cabeça”, do item n.º 25 “Alterações da visão”, do item n.º 28 “Constipações” e do item n.º 29 “Sangue na urina” são inferiores a 0,50. Registamos, ainda, que alguns itens têm bons graus de saturação em mais de que um componente. Estes resultados apontam no sentido de que os diferentes itens se relacionam bem entre si.

IV. Interpretação. Esta etapa envolve o investigador na análise das variáveis que são atribuíveis a um fator/componente, ao qual é atribuído um significado e um nome. Este processo de determinação do número de fatores extraídos, bem como a sua interpretação, que é de ordem subjetiva, teórica e indutiva. É importante que esta operacionalização reflita o constructo teórico e conceptual do instrumento.

No intuito de verificar a medida de adequação da amostra para eventualmente prosseguir com a análise fatorial, o valor de KMO obtido (0,146) mostra uma correlação muito fraca entre as variáveis. Ainda assim, e com uma amostra reduzida (N=33), o teste de esfericidade de Bartlett apresenta um nível de significância ($p < 0,001$) que nos permite pensar em prosseguir com a análise fatorial (Pestana & Gageiro, 2014).

A variância total explicada em 82,392%, com a retenção de 10 valores próprios superiores a 1, permite antever a possibilidade de futuramente reduzir o número de itens de eventos adversos. Isto mesmo pode ser interpretado na análise fatorial exploratória onde obtivemos valores de saturação muito satisfatórios ($>0,5$) em quase todos os itens. Os valores das comunalidades claramente superiores a 0,5 vieram também corroborar esta análise.

3.3.2.5 Conclusões

Neste estudo piloto constatámos que os doentes diabéticos identificam com relativa facilidade os diversos eventos adversos associados aos medicamentos antidiabéticos orais. Embora a aceitabilidade e compreensibilidade do questionário tenha sido clara, a distribuição dos eventos adversos concentram-se fundamentalmente em dois níveis de respostas (1-Nunca/2-Poucas Vezes).

A média de idades desta amostra é de 65,67 anos, com uma evolução da doença desde o diagnóstico em média de 11,81 anos, o que parece sugerir uma adaptação à medicação e aos seus efeitos.

De acordo com a terminologia médica internacional MedDRA (ICH, 2014), os eventos adversos mais reportados pertencem sobretudo às doenças gastrointestinais, como a flatulência, a aerofagia e a distensão abdominal. Nas afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos, foram as dores nas articulações as mais reportadas. As perturbações gerais e alterações no local de administração foram reportadas através da falta de força e as doenças do sistema nervoso pelas parestesias e sonolência.

Os nossos resultados são coincidentes com outros autores, sobre os diversos eventos adversos percecionados pelos doentes com DM2, quer seja em monoterapia, quer seja em associação de antidiabéticos orais (Dharmalingam, 2014; Rosenstock et al., 2009; Rosenstock et al., 2006; Seufert & Urquhart, 2008; Vilar et al., 2010).

A análise da fiabilidade à versão inicial do questionário com 31 itens de eventos adversos forneceu um valor do alfa de Cronbach de 0,887, o que reflete uma boa consistência interna do questionário mesmo com um reduzido número de doentes (Terwee et al., 2007).

Numa primeira avaliação das propriedades psicométricas do QEA com 31 itens de eventos adversos, e no que concerne ao padrão de correlação entre as variáveis, a maior parte dos autores aconselha aceitar valores de correlações com coeficientes acima de 0,3. Ora, a análise prévia da consistência interna do instrumento e os valores de correlação encontrados aconselham a exclusão dos itens do questionário com valor de $\alpha < 0,3$, ou seja, “Diminuição de peso”; “Impotência sexual”; “Hipoglicémia”; “Sangue na urina” e “Outros eventos”.

Para nos certificarmos desta decisão, testámos a fiabilidade do questionário sem estes itens e com esta alteração (questionário com 26 itens de eventos adversos) comprovámos um aumento do coeficiente alfa de Cronbach de 0,900 (n=33) valor considerado muito bom em termos de consistência interna do instrumento (Ribeiro, 1999; Terwee et al., 2007).

Durante a realização da entrevista aos doentes foi possível recolher algumas informações complementares ao questionário, que nos permitiram avaliar a capacidade discriminante dos indivíduos em relação a alguns itens. Observámos nos doentes dificuldades em responder de modo assertivo ao item nº 4 “Anemia”, item nº8 “Manchas na pele, sem ser alergias”, item nº17 “Alterações no fígado”, item nº25 “Alterações da visão” e item nº27 “Infeções respiratórias”. Talvez por falta de conhecimento dos termos ou do seu significado ou por estes eventos reportarem a situações menos objetivas e conhecidas. Por outro lado, os valores apresentados por estas variáveis na análise fatorial exploratória efetuada não se ajustam à estrutura definida pelas outras variáveis. A versão do questionário sem estes itens de eventos adversos apresentou valores e qualidade aceitável (Costello & Osborne, 2005; Hair et al., 2006; Tabachnick & Fidell, 2007).

A falta de entendimento relativamente a estes termos em comparação com os restantes, bem como os valores encontrados na análise fatorial, levou-nos a decidir retirar estes itens de eventos adversos da versão final do questionário. Assim, subjacente ao modelo do estudo e para prosseguir a investigação, surge como mais adequada a versão do questionário com 21 itens de eventos adversos.

Perante estes resultados entendemos que este questionário parece agora mais adequado e de fácil aplicação no contexto dos cuidados de saúde primários. Doravante, todos os resultados e análises subsequentes dizem respeito a esta versão de 21 itens (Figura 13).

Eventos Adversos	Nunca	Poucas vezes	Muitas vezes	Sempre	Suspendeu ou diminuiu a dose do medicamento?		Melhorou com a suspensão ou diminuição da dose?	
	Não	Pouco intenso	Muito intenso	Sim	Sim	Não	Sim	Não
1. Diminuição de peso	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
2. Nódos negros (Alteração da	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
3. Queda de cabelo (<i>Alopécia</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
4. Reações alérgicas (comichão na pele, nariz ou olhos, prurido, urticária,	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
5. Arrostar muito (<i>Aerofagia</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
6. Diarreia	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
7. Inchaço da barriga (<i>Distensão</i>	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
8. Dor de estômago (<i>Dor Epigástrica</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
9. Gases (Flatulência)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
10. Enjoos (<i>Náuseas</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
11. Vômitos	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
12. Dores nas articulações (<i>Artralgias</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
13. Falta de força	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
14. Perda de apetite (<i>Anorexia</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
15. Dor de Cabeça (<i>Cefaleias</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
16. Formiguios (<i>Parestesias</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
17. Sonolência	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
18. Tonturas	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
19. Falta de ar (<i>Dispneia</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
20. Constipações (<i>Nasofaringites</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
21. Inchaço de pernas (<i>Edemas periféricos</i>)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

Figura 13: Questionário final de Eventos Adversos

3.4. METODOLOGIA DO ESTUDO OBSERVACIONAL

3.4.1 DESENHO DO ESTUDO

Cada abordagem tem os seus pontos fortes e fracos, sendo cada uma delas indicada para um determinado contexto. A abordagem adotada e os métodos de recolha de dados selecionados dependem da natureza do estudo e do tipo de informação que se pretende obter.

Assim, a presente investigação recorreu a um estudo de desenho não-experimental, do tipo observacional, descritivo e correlacional de coorte transversal (Bonita, Beaglehole, & Kjellstrom, 2010; Mann, 2003).

É um estudo não-experimental do tipo observacional porque não se pretende interferir de modo a causar modificações no objeto estudado, neste caso os doentes, ao longo do processo de recolha de dados.

É considerado descritivo e correlacional porque se pretende recolher informações sobre um determinado problema, para confirmar ou negar hipóteses previamente estabelecidas.

É transversal porque a observação e recolha de informação junto dos doentes com Diabetes Mellitus Tipo 2 foi realizada apenas num dado momento.

A grande vantagem deste tipo de estudo consiste no facto de permitir ao investigador a possibilidade de aceder à informação inserida no seu contexto, através das indicações dadas pelos inquiridos e recolhidas pelo próprio investigador.

3.4.2 LOCAL DE ESTUDO

A presente investigação foi realizada nas consultas de Diabetes do Agrupamento de Centros de Saúde Baixo Mondego I – Coimbra, designadamente: USF Topázio-Eiras, USF Mondego- S. Martinho do Bispo, USF Briososa-Bairro Norton de Matos, USF Rainha St. Isabel-Santa Clara, USF Cruz de Celas-Celas e CS Fernão Magalhães-Fernão Magalhães.

3.4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foi constituída por diabéticos do tipo 2 que frequentavam as consultas de Diabetes do Agrupamento de Centros de Saúde Baixo Mondego I – Coimbra, no total de 5451 indivíduos (Fonte: SIARS dados de Junho de 2013).

3.4.4 DIMENSÃO DA AMOSTRA

Face aos objetivos do estudo, o tipo de amostragem aplicada foi probabilística. Sendo a população de doentes de 5451 indivíduos, por aplicação direta da fórmula de cálculo da amostra para populações finitas ($n = \sigma^2 \cdot p \cdot q \cdot \mu / e^2 (\mu - 1) + \sigma^2 \cdot p \cdot q$) e assumindo um Intervalo de Confiança (IC) de 95%, para um nível de significância $p \leq 0,05$, obtivemos uma amostra de 359 elementos. No entanto, a nossa amostra final ficou constituída por 357 indivíduos, por inutilização de dois elementos com insuficiente informação.

Para que a amostra tivesse uma representatividade homogénea das 6 unidades de saúde, foi decidido que o número de indivíduos de cada uma das USFs e CS a incluir no estudo seria na proporção da respetiva população de doentes, conforme o Quadro 18.

Quadro 18: Distribuição da população e da amostra em estudo por USF e CS

	USF Topázio (CS Eiras)	USF Mondego (CS M.B.)	USF Briososa (CS N. M.)	USF Rainha Santa Isabel (CS Santa Clara)	USF Cruz Celas (Celas)	CS Fernão de Magalhães	TOTAL
Inscritos							
c/Diagnóstico DM2	548	595	683	727	676	2222	5451
Amostra	54	65	44	56	35	103	357

3.4.5 SELEÇÃO DOS DOENTES PARTICIPANTES NO ESTUDO

Para a seleção dos doentes foram estabelecidos os seguintes critérios:

3.4.5.1 Critérios de Inclusão:

Foram incluídos no estudo todos os doentes diabéticos tipo 2 com diagnóstico da doença há pelo menos 1 ano, terapêutica antidiabética oral exclusiva, portanto, apenas doentes não-insulino-tratados, com idade superior a 18 anos, com capacidade cognitiva preservada e aceitar participar voluntariamente no estudo.

3.4.5.2 Critérios de Exclusão:

Foram excluídos do estudo os doentes com diagnóstico de diabetes há menos de 1 ano, doentes com diabetes tipo 1, mulheres com diabetes gestacional, doentes com diabetes tipo 2 mas com uso de terapêutica injetável (Insulina), idade inferior a 18 anos, existência de história de patologia degenerativa, neurológica e psiquiátrica prévia que impeçam a resposta adequada ao questionário. E ainda quando não podia ser o próprio a responder e quando os doentes se encontravam institucionalizados em Lares ou Centros de Dia.

3.4.6 VARIÁVEIS EM ESTUDO

Para o estudo foram recolhidas informações sociodemográficas, clínicas, práticas de adesão terapêutica e percepção da qualidade de vida relacionada com a saúde, conforme Tabela 12.

Tabela 12: Identificação e classificação das variáveis em estudo

Tipo de Variáveis *	Variáveis	Relação das Variáveis **
Variáveis Qualitativas		
Nominal	Eventos adversos associados aos antidiabéticos orais	Dependente
	Tipo de medicação	Independente
	Sexo	Independente
	Situação familiar	Independente
	Situação profissional	Independente
	Agregado familiar	Independente
Ordinal	Adesão à terapêutica	Dependente
	Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (QVRS)	Dependente
	Habilitações literárias	Independente
	Nível socioeconómico	Independente
Variáveis Quantitativas		
Discretas	Comorbilidades (Insuficiência Renal; Aterosclerose; Retinopatia; Pé Diabético; outras situações)	Independente
	Atividade física	Independente
	Outras terapêuticas	Independente
Contínuas	Idade	Independente
	Tempo de diagnóstico DM2	Independente
	HbA1c	Independente
	Glicémia Capilar e plasmática	Independente
	IMC	Independente
	Colesterol total, HDL e LDL	Independente
	Triglicédeos	Independente
Pressão arterial	Independente	

* (João Marôco, 2011)

** (Margarida Pocinho, 2012)

3.4.7 MÉTODOS DE RECOLHA DE DADOS

A recolha de dados nas unidades de saúde participantes no estudo foi realizada no período entre Janeiro de 2013 e Janeiro de 2014.

Para a recolha de dados foram utilizados os seguintes instrumentos (Anexo 1):

3.4.7.1 *Questionário de Eventos Adversos - QEA*

Atempadamente descrevemos o processo de construção e validação das propriedades psicométricas de fiabilidade e validade do questionário sobre os eventos adversos relacionados com os antidiabéticos orais. Como resultado do estudo piloto, a versão do questionário utilizado para a recolha final neste estudo ficou constituída por 21 itens de eventos adversos e uma escala de Likert (Hill & Hill, 2000) com quatro níveis (1-Nunca/Não;

2-Poucas Vezes/Pouco Intenso; 3-Muitas Vezes/Muito; 4-Sempre/Sim). Esta versão apresentou uma consistência interna aceitável, com valores do alfa de Cronbach de 0,699.

3.4.7.2 Medida de Adesão aos Tratamentos - MAT

A adesão à terapêutica em tratamentos de longa duração tem-se revelado difícil de medir com exatidão. Não existindo um método considerado “*gold standard*”, têm sido utilizados alguns métodos para aceder ao nível de adesão aos tratamentos que podem ser divididas em métodos diretos, de que são exemplo os marcadores bioquímicos usados nos fluidos orgânicos (sangue e urina), e em métodos indiretos, em que se insere o autorrelato, as entrevistas, a contagem de medicamentos ou os sistemas informáticos (Medication Event Monitoring System-MEMS) (Vermeire et al., 2001; Osterberg & Blaschke, 2005a).

Para a avaliação indireta da adesão à terapêutica, usámos um questionário conhecido como Medida de Adesão aos Tratamentos (MAT), que foi adaptada e validada para a população Portuguesa, por Artur Barata Delgado & Maria Luísa Lima (2001) (Delgado & Lima, 2001).

Conforme descrito por Delgado & Lima (2001), nesta medida de adesão aos tratamentos medicamentosos com sete itens (e.g., Alguma vez se esqueceu de tomar os medicamentos para a sua doença?), os itens 1, 2, 3 e 4 foram adaptados de Morisky et al. (1986), o item 7 foi adaptado de Shea et al. (1992) e o item 6 foi adaptado de Ramalhinho (1994). O item 5 foi acrescentado pelos autores e é o único que permite aceder a comportamentos de não-adesão por excesso relativamente à prescrição. Os resultados desta adaptação e validação mostram uma muito aceitável consistência interna da medida de adesão aos tratamentos, com valores do alfa de Cronbach de 0,74.

Este instrumento, utilizado para avaliar o comportamento do doente em relação ao uso diário dos medicamentos prescritos, é composto por 7 questões e uma escala de Likert de seis pontos para cada questão, com as suas respetivas pontuações: sempre (1), quase sempre (2), com frequência (3), às vezes (4), raramente (5) e nunca (6).

Esta medida tem ainda a vantagem da escala de Likert poder ser convertida numa escala dicotómica (Sim/Não). A conversão fez-se de acordo com o seguinte critério: nunca (6) e raramente (5), da escala de Likert passou a Não (1) da escala dicotómica, e por vezes (4), com frequência (3), quase sempre (2) e sempre (1), da escala de Likert passou a Sim (0), da escala dicotómica.

No caso da resposta na escala dicotómica o nível de adesão resulta da simples adição dos valores de cada item, mas no caso da escala de Likert o nível de adesão obtém-se somando os valores de cada item e dividindo pelo número de itens. Em ambos os casos valores mais elevados significam maior nível de adesão (Delgado & Lima, 2001).

Para a avaliação direta da adesão à terapêutica, registámos os valores sanguíneos da hemoglobina glicada (HbA1c) de cada doente, obtidos na última avaliação. Para este marcador biológico (HbA1c) assumimos os valores de referência internacionalmente aceites pela ADA e pela EASD (American Diabetes Association, 2015a; Rydén et al., 2013).

3.4.7.3 Perfil de Saúde do Diabético – DHP-18

A escolha de um instrumento de medição da qualidade de vida depende dos interesses dos investigadores, dos recursos disponíveis e ainda dos objetivos dos estudos (Ferreira & Santana, 2003). Contudo, face à existência de um grande número e variedade de medidas da qualidade de vida, que podem ser definidas como medidas genéricas do estado de saúde ou medidas de uma condição específica, a opção torna-se difícil. A procura de um instrumento que avaliasse a qualidade de vida dentro de uma perspetiva multidimensional que caracteriza este conceito e que correspondesse aos objetivos do estudo levou-nos a optar pela utilização simultânea de um instrumento específico para a diabetes (DHP-18) e um instrumento genérico do estado de saúde (EQ-5D).

O Perfil de Saúde do Diabético é um instrumento de medição específico para a diabetes que permite avaliar o impacto psicológico e comportamental de viver com diabetes, englobando três dimensões: Tensão psicológica, Barreiras à atividade e Desinibição à Alimentação. A versão longa (32 itens) do Perfil de Saúde do Diabético – DHP-1 encontra-se

adaptada e validada para a cultura portuguesa (Ferreira, Pedro L.; Neves, 2002). Ao utilizarmos neste estudo a versão curta (DHP-18 itens) foi necessário iniciar o processo de validação para esta versão já descrito anteriormente. Este estudo prévio de validação revelou-nos um DHP-18 com valores de alfa de Cronbach geral bastante aceitável ($\alpha=0,862$), tal como para cada uma das dimensões: Tensão psicológica ($\alpha=0,834$), Barreiras à atividade ($\alpha=0,645$), Desinibição à Alimentação ($\alpha=0,732$). As características psicométricas verificadas no DHP-18 permitiram o seu uso na investigação ora apresentada.

3.4.7.4 EuroQol - EQ-5D-3L

O EQ-5D é uma medida do estado de saúde, padronizada, desenvolvida pelo EuroQol Group com o fim de proporcionar uma medida simples, genérica da saúde para avaliação clínica e económica (EuroQol Group, 1990).

Aplicável a uma ampla gama de condições de saúde e tratamentos, permite gerar não só um perfil descritivo simples de saúde mas também um valor de índice único que exprime o valor do estado de saúde dos indivíduos. O EQ-5D foi projetado principalmente para autopreenchimento mas é ideal para uso em pesquisas postais, em clínicas e entrevistas face a face. É cognitivamente simples, levando apenas alguns minutos para ser concluído. A sua estrutura é simples e consiste essencialmente em duas partes: o EQ-5D sistema descritivo e a escala analógica visual EQ-VAS. O sistema descritivo EQ-5D-3L permite medir a condição de saúde nas cinco dimensões seguintes: Mobilidade, Cuidados Pessoais, Atividades Habituais, Dor/Mal-estar e Ansiedade/Depressão. Cada dimensão tem três níveis: não há problemas, alguns problemas, problemas extremos. O EQ-VAS regista autoperceção de saúde do entrevistado numa escala visual analógica vertical em que os pontos finais estão marcados como "*melhor estado de saúde que se possa imaginar - 100*" e "*piores estado de saúde que se possa imaginar - 0*". Esta informação pode ser usada como uma medida quantitativa do resultado de saúde avaliado pelos respondentes individuais (Reenen & Oppe, 2015).

Entre os instrumentos genéricos, o EQ-5D tem sido usado de forma vasta a nível internacional e, apesar de algumas limitações que lhe são reconhecidas, destaca-se a sua

utilização em modelos de avaliação das tecnologias da saúde e avaliação económica dos medicamentos (Hughes, 2012).

Isto deve-se fundamentalmente ao facto de o EQ-5D permitir a junção de duas componentes essenciais de qualquer medida de qualidade de vida relacionada com a saúde a ser usada em avaliações económicas de custo-utilidade: um perfil descrevendo o estado de saúde em determinadas dimensões e um valor numérico associado ao estado de saúde anteriormente descrito (Ferreira et al., 2013).

Em Portugal o processo de validação foi concretizado por Ferreira, Ferreira & Pereira (2013), numa amostra de pessoas, com cataratas, asma, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e artrite reumatoide (AR). Mais recentemente foram definidos os valores normativos do EQ-5D para a população portuguesa (Lara Noronha Ferreira, Ferreira, Pereira, & Oppe, 2014; Lara Noronha Ferreira, Ferreira, Pereira, & Oppe, 2014).

3.4.7.5 Perfil Sociodemográfico, Clínico e Terapêutico

Foi ainda utilizado um questionário elaborado para recolher os seguintes dados:

- Sociodemográficos: sexo, idade, habilitações literárias, situação profissional, situação familiar, agregado familiar e nível socioeconómico;
- Clínicos: duração da diabetes, índice de massa corporal (IMC), hemoglobina glicada (HbA1c), Glicémia capilar e plasmática, Colesterol total, HDL e LDL, Triglicérides, Pressão arterial, Comorbilidades associadas e Prática de atividade física;
- Terapêuticos: medicamentos prescritos, doses e posologias.

3.4.8 PROCEDIMENTO DA RECOLHA DE DADOS

Após a autorização formal do Conselho Diretivo da Administração Regional de Saúde do Centro, I. P. (Anexo 2) para a recolha de dados, foi estabelecido contacto com o Coordenador

de cada Unidade de Saúde Familiar e Diretor do Centro de Saúde, de modo a dar a conhecer os contornos da investigação pretendida.

Posteriormente, o investigador foi apresentado aos elementos da equipa médica e de enfermagem, solicitando colaboração ao longo do processo de recolha de dados.

A recolha de dados decorreu sempre nos dias em que se realizavam as consultas de Diabetes programadas para os doentes acompanhados nas respetivas unidades de saúde. Assim, foi pedido o encaminhamento dos utentes que apresentassem os critérios de inclusão no estudo. Neste sentido, e enquanto aguardavam a consulta de enfermagem ou médica, os utentes foram convidados, pelos respetivos profissionais de saúde, a participar no estudo.

Aqueles que aceitaram participar no estudo foram posteriormente encaminhados para um gabinete, onde o investigador efetuou uma descrição do estudo, dos objetivos, da informação que desejava obter e do tempo que demoraria. Foi esclarecida toda e qualquer dúvida que pudesse surgir nos utentes acerca do estudo, e depois de garantida a confidencialidade dos dados e o respetivo princípio do consentimento informado, iniciávamos o processo de recolha de informação.

A estratégia de recolha de dados foi a mesma para todos os participantes. Através de entrevista individual responderam de acordo com a seguinte ordem: caracterização sociodemográfica; tempo de duração da diabetes; comorbilidades associadas; prática de atividade física; questionário de adesão terapêutica; questionário de eventos adversos associados aos medicamentos antidiabéticos orais que diariamente usavam; questionário DHP-18 e questionário EQ-5D-3L. Os dados acerca do perfil clínico e terapêutico dos doentes eram fornecidos pelo enfermeiro e médico a partir da ficha clínica.

Finda a recolha da informação todos os formulários foram codificados.

3.4.9 QUESTÕES ÉTICAS

Este estudo foi aprovado pelo Conselho Diretivo da Administração Regional de Saúde do Centro, I.P. e teve o parecer positivo da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (Anexo 3 e 4).

Após estas autorizações, todas as USF e os CS envolvidos no estudo foram solicitados pessoalmente e por escrito e deram o seu aval e colaboração.

De acordo com os princípios estabelecidos (World Medical Association, 2013), foi solicitada a participação voluntária aos participantes, que foram esclarecidos sobre os objetivos do estudo, direitos, procedimentos, riscos, benefícios, alternativas, anonimato e confidencialidade dos dados.

Esta informação foi plasmada na folha de declaração de consentimento informado, que foi assinada pelos participantes (Anexo 5).

Assumiu-se, como compromisso de honra, a garantia de sigilo em relação aos dados obtidos e respeito pelos direitos dos participantes, bem como o anonimato dos sujeitos inquiridos e confidencialidade dos dados.

Assegurou-se, ainda, a existência de imparcialidade e ausência de quaisquer interesses pessoais, comerciais ou outros, uma vez que os dados serão apenas utilizados para fins científicos.

Foi solicitada a autorização aos autores dos questionários da Medida de Adesão aos Tratamentos (MAT), do Perfil de Saúde dos Diabéticos (DHP-18) e da avaliação do Estado de Saúde (EQ-5D-3L) para a sua utilização, tendo sido concedida (Anexo 6).

3.4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para organizar e sistematizar a informação contida nos dados e obter resultados descritivos e inferenciais, recorreremos ao programa de tratamento estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) na versão 22.0 de 2015.

No estudo utilizámos técnicas da estatística descritiva e da estatística inferencial, nomeadamente, apresentação em quadros de frequências (absolutas e percentuais), medidas de tendência central (média aritmética, média ordinal e mediana), medidas de dispersão ou variabilidade (valor mínimo, valor máximo e desvio padrão) e, ainda, o coeficiente de correlação de *Spearman*. Foram, também, aplicados os testes *Kruskal-Wallis* e *U de Mann-Whitney* e de significância do coeficiente de *Spearman*. Para testar a normalidade da distribuição de frequências das variáveis quantitativas presentes no estudo foi aplicado o teste *Kolmogorov-Smirnov*.

Na escolha dos testes atendemos às características das variáveis em estudo e às recomendações apresentadas por João Marôco (2011) e (Pestana & Gageiro, 2014). A opção por testes não paramétricos justifica-se pelo facto de a maior parte das variáveis apresentar distribuições de frequências que se afastavam significativamente da curva normal ou gaussiana.

Em todos os testes fixámos o valor 0,050 como limite de significância, ou seja, a hipótese nula foi rejeitada quando a probabilidade do erro tipo I (probabilidade de rejeição da hipótese nula quando ela é verdadeira) era inferior àquele valor, ou seja, quando, $p < 0.050$.

CAPÍTULO 4 - RESULTADOS DO ESTUDO

4.1 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo procedemos à apresentação e análise dos dados colhidos e dos resultados obtidos através da aplicação das técnicas da estatística descritiva e inferencial. Optámos por proceder, em primeiro lugar, à análise e apresentação descritiva e, posteriormente, à análise e apresentação dos resultados das técnicas inferenciais.

4.1.1 CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA DA AMOSTRA

Observando os Quadro 19 e 20, constatamos que os 357 elementos que constituem a amostra em estudo eram, principalmente, utentes dos Centros de Saúde ou Unidades de Saúde Familiar de Fernão de Magalhães (28,9%), de S. Martinho do Bispo (18,2%), de Sta. Clara (15,7%) e de Eiras (15,1%).

Quadro 19: Distribuição da amostra por Centro de Saúde/Unidade de Saúde Familiar

Variável	n	%
Centro de Saúde / Unidade de Saúde Familiar		
Eiras	54	15,1
S. Martinho do Bispo	65	18,2
Norton de Matos	44	12,3
Sta. Clara	56	15,7
Crus de Celas	35	9,8
Fernão de Magalhães	103	28,9

Eram, maioritariamente, do sexo feminino (55,2%) e apresentavam idades compreendidas entre 35 e 94 anos, sendo a média $67,48 \pm 9,50$ anos. Verificamos, ainda, que metade dos elementos da amostra tinha, pelo menos, 67,00 anos (idade mediana), sendo que 37,0% pertenciam ao grupo etário dos 65 aos 74 anos, seguidos de 30,8% cujas idades se situavam entre 50 e 64 anos. A distribuição de frequência das idades afastou-se significativamente ($p < 0,001$) de uma distribuição normal ou gaussiana.

A maioria dos inquiridos, concretamente 55,7%, sabiam ler e escrever, mas sem possuir qualquer grau académico, seguindo-se 17,9% que possuíam o Ensino Básico.

Relativamente à situação profissional, constata-se que 81,2% dos indivíduos estavam na condição de não ativos (reformados e desempregados).

Verificamos, também, que 72,6% dos elementos da amostra eram casados ou viviam em união de facto, seguindo-se 17,6% que eram viúvos.

A maior parte dos indivíduos viviam acompanhados (85,4%) e, quando questionados acerca do seu nível socioeconómico, 51,0% classificaram-no como médio, seguidos de 47,9% que o classificaram como baixo.

Quadro 20: Caraterização sociodemográfica da amostra global

Variável	n	%
Sexo		
Masculino	160	44,8
Feminino	197	55,2
Grupo etário		
< 50	18	5,0
50 – 64	110	30,8
65 – 74	132	37,0
≥ 75	97	27,2
$\bar{x} = 67,48$; Md = 67,00; d.p. = 9,50; $x_{\min} = 35,00$; $x_{\max} = 94,00$; p = 0,007		
Escolaridade		
Não sabe ler nem escrever	33	9,2
Sabe ler e/ou escrever	199	55,7
Ensino Básico	64	17,9
Ensino Secundário	31	8,7
Ensino Superior	30	8,4
Profissão profissional atual		
Ativo	67	18,8
Não ativo	290	81,2
Estado civil		
Casado(a)/União de facto	259	72,6
Solteiro(a)	17	4,8
Viúvo(a)	63	17,6
Divorciado(a)/Separado(a)	18	5,0
Agregado familiar		
Vive sozinho(a)	52	14,6
Vive acompanhado(a)	305	85,4
Nível socioeconómico		
Alto	1	0,3
Médio	182	51,0
Baixo	171	47,9
Sem opinião	3	0,8

Legenda: \bar{x} – Média; Md – Mediana; d.p. – Desvio padrão; x_{\min} – Valor mínimo; x_{\max} – Valor máximo; p – significância estatística

4.1.2 PERFIL CLÍNICO DA AMOSTRA

Quanto ao perfil clínico dos elementos da amostra, os dados e resultados que constituem o Quadro 21 permitem-nos constatar que o tempo de evolução desde o diagnóstico da Diabetes se situou entre 1 e 42 anos, sendo o valor médio $9,08 \pm 7,24$ anos. Metade dos doentes referiu tempos de diagnóstico igual ou inferior a 8,00 anos. Verificamos que 72,0% dos indivíduos tinham a doença diagnosticada, no máximo, há 10 anos e que a distribuição de frequência não pode ser considerada normal ($p < 0,001$).

Quadro 21: Tempo de diagnóstico, estado ponderal, comorbilidades e prática de atividade física

Variáveis	n	%
Tempo de diagnóstico (anos)		
≤ 10	257	72,0
11 – 20	79	22,1
21 – 30	18	5,1
> 30	3	0,8
$\bar{x} = 9,08$; Md = 8,00; d.p.= 7,24; $x_{\min} = 1,00$; $x_{\max} = 42,00$; $p = 0,000$		
Estado ponderal (homens)		
Peso normal	16	10,1
Pré-obesidade	69	43,4
Obesidade – Grau 1	53	33,3
Obesidade – Grau 2	15	9,4
Obesidade – Grau 3	6	3,8
$\bar{x} = 30,26$; Md = 29,75; d.p.= 4,49; $x_{\min} = 20,76$; $x_{\max} = 42,44$; $p = 0,051$		
Estado ponderal (mulheres)		
Peso normal	26	13,5
Pré-obesidade	68	35,2
Obesidade – Grau 1	61	31,6
Obesidade – Grau 2	30	15,5
Obesidade – Grau 3	8	4,1
$\bar{x} = 30,83$; Md = 30,05; d.p.= 5,14; $x_{\min} = 19,20$; $x_{\max} = 53,15$; $p = 0,042$		
Estado ponderal (global)		
Peso normal (18,5-24,9 kg/m ²)	42	11,9
Pré-obesidade (25-29,9 kg/m ²)	137	38,9
Obesidade – Grau 1 (30-34,9 kg/m ²)	114	32,4
Obesidade – Grau 2 (35-39,9 kg/m ²)	45	12,8
Obesidade – Grau 3 (≥ 40 kg/m ²)	14	4,0
$\bar{x} = 30,57$; Md = 29,88; d.p.= 4,86; $x_{\min} = 19,20$; $x_{\max} = 53,15$; $p = 0,001$		
Comorbilidades percebidas		
Hipertensão arterial	248	69,5
Insuficiência renal	44	12,3
Microalbumina na urina	3	0,8
Aterosclerose	133	37,3
Obesidade	248	69,5
Retinopatia	81	22,7
Pé diabético	25	7,0
Outras	73	20,4
Pratica atividade física/desportiva		
Não	184	51,1
Uma vez / semana	72	20,2
Dois vezes / semana	53	14,8
Três vezes ou mais / semana	48	13,4

No que concerne ao estado ponderal, e de acordo com os valores de referência (Direção Geral de Saúde, 2005; OMS, 2003), constatou-se que, dos doentes do sexo masculino, 43,4% apresentavam pré-obesidade, seguindo-se 33,3% que evidenciaram obesidade de grau 1. Os valores do IMC situaram-se entre 20,76 kg/m² e 42,44 kg/m², sendo o valor médio 30,57 kg/m² com desvio padrão 4,49 kg/m². Metade dos homens revelaram IMC superior a 29,75 kg/m² e a distribuição de frequências não se afastou significativamente de uma curva normal ($p = 0,051$). Para os doentes do sexo feminino, registámos valores de IMC compreendidos entre 19,20 kg/m² e 53,16 kg/m². O valor médio situou-se nos 30,83 kg/m² sendo o desvio padrão 5,14 kg/m². Verificamos, ainda, que 35,2% das mulheres revelaram um estado ponderal de pré-obesidade, seguindo-se 31,6% que estavam no estado de obesidade de grau 1. Metade destas doentes apresentou IMC superior a 30,05 kg/m² e distribuição de frequência não pode ser considerada normal ($p = 0,042$). Em termos globais, verificou-se que 38,9% dos doentes estavam num estado de pré-obesidade, seguindo-se 32,4% cujo estado ponderal foi classificado como obesidade de grau 1. Para 5 dos elementos da amostra (1,4%) não foi possível avaliar o índice de massa corporal e, conseqüentemente, não pode ser classificado o seu estado ponderal. Para os restantes doentes, os valores do índice de massa corporal estavam compreendidos entre 19,20 kg/m² e 53,15 kg/m², sendo o valor médio 30,57±4,86 kg/m². Metade dos inquiridos revelaram valores iguais ou superiores a 29,88 kg/m² e a distribuição de frequências desta variável afastou-se significativamente de uma curva normal ($p = 0,001$).

Relativamente às doenças associadas à diabetes (comorbilidades percebidas) que os inquiridos disseram ter, constatou-se que as mais frequentes eram a hipertensão arterial (69,5%), a obesidade (69,5%), a aterosclerose (37,3%) e a retinopatia (22,7%). Nas outras doenças, foram citadas com maior frequência as arritmias cardíacas e glaucomas, ambas com 1,1% e as anginas de peito, apneias do sono, artrites reumatóides, artroses, bronquites, doenças cardiovasculares e enfartes, todas com 0,8%.

Quanto à prática de atividade física ou desportiva, verificamos que a maior parte dos inquiridos (51,1%) respondeu que não praticava, seguindo-se 20,2% que praticavam uma vez por semana. Apenas 13,4% afirmaram que mantinham uma prática que pode ser considerada como regular, ou seja, três ou mais vezes por semana.

No Quadro 22, podemos observar os valores da glicose plasmática, perfil lipídico e pressão arterial da amostra.

Quadro 22: Caracterização do perfil glicêmico, perfil lipídico e pressão arterial da amostra

Variáveis	n	%
Hemoglobina glicada		
Normal (< 6,5%)	237	69,5
Alta (≥ 6,5%)	104	30,5
\bar{x} = 6,65%; Md = 6,50%; d.p.= 0,88%; x_{\min} = 5,00%; x_{\max} = 10,50%; p = 0,000		
Glicemia Plasmática em jejum		
Normal (< 126 mg/dl)	141	52,6
Alta (≥ 126 mg/dl)	127	47,4
\bar{x} =130,43 mg/dl; Md=123,50 mg/dl; d.p.=31,67 mg/dl; x_{\min} =75,00 mg/dl; x_{\max} =273,00 mg/dl; p=0,000		
Colesterol total		
Normal (<190 mg/dl)	14	4,6
Alto (≥ 190 mg/dl)	289	95,4
\bar{x} =181,27 mg/dl; Md=177,00 mg/dl; d.p.=36,28 mg/dl; x_{\min} =76,00 mg/dl; x_{\max} = 314,00 mg/dl; p = 0,002		
Colesterol – LDL (homens)		
Normal	102	79,7
Alto	26	20,3
\bar{x} =103,40 mg/dl; Md=96,20 mg/dl; d.p.=36,30 mg/dl; x_{\min} =35,60 mg/dl; x_{\max} =265,00 mg/dl; p= 0,000		
Colesterol – LDL (mulheres)		
Normal	116	76,3
Alto	36	23,7
\bar{x} =107,60 mg/dl; Md=106,70 mg/dl; d.p.=31,50 mg/dl; x_{\min} =18,20 mg/dl; x_{\max} =200,00 mg/dl; p= 0,018		
Colesterol – LDL (global)		
Normal (< 115 mg/dl)	218	77,9
Alto (≥ 115 mg/dl)	62	22,1
\bar{x} =105,68 mg/dl; Md=102,50 mg/dl; d.p.=33,78 mg/dl; x_{\min} =18,20 mg/dl; x_{\max} =265,00 mg/dl; p= 0,003		
Colesterol – HDL (homens)		
Normal (≥ 40 mg/dl)	45	31,9
Baixo (< 40 mg/dl)	96	68,1
\bar{x} =46,50 mg/dl; Md=46,00 mg/dl; d.p.=10,39 mg/dl; x_{\min} =26,80 mg/dl; x_{\max} =83,00 mg/dl; p= 0,014		
Colesterol – HDL (mulheres)		
Normal (≥ 50 mg/dl)	22	13,5
Baixo (< 50 mg/dl)	141	86,5
\bar{x} =52,53 mg/dl; Md=51,00 mg/dl; d.p.=11,82 mg/dl; x_{\min} =24,00 mg/dl; x_{\max} =87,00 mg/dl; p= 0,011		
Colesterol – HDL (global)		
Normal	67	22,00
Baixo	237	78,00
\bar{x} =49,73 mg/dl; Md= 48,00 mg/dl; d.p.=11,45 mg/dl; x_{\min} =24,00 mg/dl; x_{\max} =87,00 mg/dl; p= 0,000		
Triglicerídeos		
Normal (< 150 mg/dl)	160	53,0
Alto (≥ 150 mg/dl)	142	47,0
\bar{x} =137,99 mg/dl; Md=120,00 mg/dl; d.p.=68,25 mg/dl; x_{\min} =37,00 mg/dl; x_{\max} =626,00 mg/dl; p=0,000		
Pressão arterial sistólica		
Normal (120 - 130 mmHg)	90	25,4
Alta (> 130 mmHg)	264	74,6
\bar{x} =138,02 mmHg; Md=137,00 mmHg; d.p.=18,22 mmHg; x_{\min} =93,00 mmHg; x_{\max} =220,00 mmHg; p=0,001		
Pressão arterial diastólica		
Normal (80 - 84 mmHg)	271	75,9
Alta (> 85 mmHg)	83	23,2
\bar{x} =76,62 mmHg; Md=77,00 mmHg; d.p.=12,10 mmHg; x_{\min} =10,00 mmHg; x_{\max} =104,00 mmHg; p=0,000		

Relativamente à hemoglobina glicada, observamos resultados compreendidos entre 5,00% e 10,50%, tendo como valor médio 6,65% com desvio padrão 0,88%. Metade dos indivíduos apresentaram valores iguais ou inferiores a 6,50%. A distribuição de frequência não

apresenta características que permitam classificá-la como normal ($p < 0,001$). Verificamos, também, que 69,5% dos doentes apresentaram valores considerados normais de hemoglobina glicada face aos valores tido como referência ($<6,5\%$) (American Diabetes Association, 2015a; Direcção-Geral de Saúde, 2013; Inzucchi et al., 2012; Rydén et al., 2013). Não foram conhecidos 16 (4,5%) valores deste parâmetro.

Para a glicémia plasmática em jejum foram observados valores entre 75,00 mg/dl e 273,00 mg/dl, sendo o valor médio $130,43 \pm 31,67$ mg/dl. Não eram conhecidos os valores para 89 (24,9%) dos indivíduos mas a maioria dos restantes (52,6%) apresentou valores classificados como normais (<126 mg/dl) (Direcção-Geral de Saúde, 2008). Verificamos, ainda, que metade destes indivíduos apresentou valores iguais ou superiores a 123,50 mg/dl e a distribuição de frequência não pode ser considerada normal ($p < 0,001$).

Relativamente ao colesterol total, não eram conhecidos os resultados para 54 (15,1%) dos indivíduos e, para os restantes, observaram-se valores compreendidos entre 76,00 mg/dl e 314,00 mg/dl, sendo o valor médio $181,27 \pm 36,28$ mg/dl. Como podemos constatar, a maioria dos elementos da amostra revelaram altos valores de colesterol total quando comparados com os valores de referência (<190 mg/dl) (Direcção-Geral da Saúde, 2013; Rydén et al., 2013). Para metade da amostra registámos valores iguais ou superiores a 177,00 mg/dl. A distribuição de frequência afastou-se significativamente das características de uma curva normal ($p = 0,002$).

A maioria dos homens, concretamente 79,7%, revelou colesterol (LDL) normal tendo sido observados valores entre 35,60 mg/dl e 265,00 mg/dl. O valor médio era de $103,40 \pm 36,30$ mg/dl. Metade dos homens apresentava LDL superior a 96,20 mg/dl e a distribuição dos resultados afastou-se significativamente de uma distribuição gaussiana ($p < 0,001$). Também para as doentes do sexo feminino se verificou que a maioria (76,3%) apresentou valores considerados como normais. Como podemos constatar, as mulheres apresentaram valores de LDL compreendidos entre 18,2 mg/dl e 200,00 mg/dl, sendo o valor médio $107,60 \pm 31,50$ mg/dl. Metade das doentes apresentaram valores superiores a 106,70 mg/dl e a distribuição de frequência afastou-se significativamente de uma curva normal ($p = 0,018$). No global, não eram conhecidos os valores de colesterol LDL para 77 (21,6%) dos elementos da amostra, mas

para os restantes, foram observados resultados compreendidos entre 18,20 mg/dl e 265,00 mg/dl, sendo o valor médio $105,68 \pm 33,78$ mg/dl. Verificou-se que a maioria destes elementos, concretamente 77,9%, revelou valores normais de colesterol LDL e que metade apresentou valores iguais ou superiores a 102,50 mg/dl. A distribuição de frequência afastou-se significativamente de uma curva normal ($p = 0,003$).

Relativamente ao colesterol (HDL) verificou-se que, no sexo masculino, 68,1% dos indivíduos revelaram valores considerados baixos, situando-se os resultados observados entre o mínimo de 26,80 mg/dl e o máximo de 83,00 mg/dl. O valor médio situou-se nos $46,50 \pm 10,39$ mg/dl. Metade dos homens apresentaram valores de HDL superiores a 46,00 mg/dl e a distribuição de frequências não pode ser considerada normal ($p = 0,014$). A percentagem de mulheres com HDL baixo (86,5%) era superior à registada nos homens e os valores observados situaram-se entre 24,00 mg/dl e 87,00 mg/dl. O valor médio foi $52,23 \pm 11,82$ mg/dl. Também para os doentes deste sexo, a distribuição de frequências afastou-se significativamente da distribuição normal ($p = 0,011$). Na amostra total não se conheciam os dados para 19 (5,3%) dos indivíduos, sendo que a maioria dos restantes (78,0%) revelaram valores baixos. Estes apresentaram resultados compreendidos entre 24,00 mg/dl e 87,00 mg/dl, sendo a média $49,73 \pm 11,45$ mg/dl. Metade dos indivíduos revelou valores iguais ou superiores a 48,00 mg/dl e a distribuição de frequência afastou-se significativamente de uma curva normal ($p < 0,001$).

Quanto aos triglicérides, constatamos que não eram conhecidos os valores para 55 (15,4%) dos indivíduos, mas a maioria dos restantes (53,0%) revelou valores classificados como normais. Foram observados valores compreendidos entre 37,00 mg/dl e 626,00 mg/dl, tendo como valor médio $137,99 \pm 68,25$ mg/dl. Metade dos elementos, para os quais eram conhecidos os valores dos triglicérides, apresentou resultados iguais ou superiores a 120,00 mg/dl e a distribuição de frequência não pode ser considerada normal ($p = 0,000$).

Quanto à pressão arterial sistólica, utilizando os valores de referência da JNC-6 e da Direção-Geral de Saúde (Direção-Geral da Saúde, 2013; N. M. Kaplan, 1998), verificamos que quase três em cada quatro doentes (74,6%) revelaram valores elevados (>130 mmHg), sendo que observámos resultados entre 93,00 mmHg e 220,00 mmHg. O valor médio situou-se nos

138,02±18,22 mmHg, metade dos elementos da amostra apresentou valores iguais ou superiores a 137,00 mmHg e a distribuição de frequência afastou-se significativamente de uma curva normal. A maioria dos doentes revelou valores normais de pressão arterial diastólica (75,9%). Tendo sido observados valores compreendidos entre 10,00 mmHg e 104,00 mmHg. O valor médio situou-se nos 76,62±12,10 mmHg. Metade dos indivíduos revelaram valores iguais ou superiores a 77,00 mmHg e a distribuição de frequências também não pode ser considerada normal ($p < 0,001$).

4.1.3 PERFIL TERAPÊUTICO DA AMOSTRA

Quanto ao tipo e número de medicamentos utilizados pelos inquiridos, verificamos (Quadro 23) que os mais utilizados pertenciam aos grupos farmacoterapêuticos: «Aparelho cardiovascular», «Doenças endócrinas», «Sistema nervoso central», «Sangue», «Aparelho digestivo» e «Aparelho locomotor».

A quantificação do número de medicamentos utilizados por dia revelou valores entre 1 e 13, sendo a média cerca de 6 medicamentos (concretamente 5,96), com desvio padrão de $\pm 2,37$. A distribuição de frequências desta variável afastou-se significativamente de uma curva normal ($p < 0,001$).

Quadro 23: Tipo e número de medicamentos utilizados pelos elementos da amostra

Medicamentos	\bar{x}	Md	d.p.	x_{\min}	x_{\max}
Aparelho cardiovascular	2,67	3,00	1,48	0	8
Doenças endócrinas	1,52	1,00	0,72	1	4
Sistema nervoso central	0,63	0,00	0,88	0	5
Sangue	0,44	0,00	0,56	0	2
Aparelho digestivo	0,27	0,00	0,47	0	2
Aparelho locomotor	0,26	0,00	0,52	0	3
Aparelho geniturinário	0,10	0,00	0,36	0	2
Aparelho respiratório	0,03	0,00	0,17	0	1
Antialérgicos	0,02	0,00	0,14	0	1
Anti-infecciosos	0,01	0,00	0,09	0	1
Nutrição	0,01	0,00	0,12	0	2
Número de medicamentos tomados por dia		n			%
< 5		103			28,8
5 – 7		161			45,1
> 7		93			26,1
$\bar{x} = 5,96$ Md = 6,00 d.p.= 2,37 $x_{\min} = 1$ $x_{\max} = 13$ $p = 0,000$					

Através do valor da mediana (Md) verificamos que metade dos inquiridos tomavam 6 medicamentos diferentes por dia, 45,1% doentes tomavam entre 5 a 7 medicamentos, 28,8% tomavam menos de 5 medicamentos e 26,1% tomavam mais de 7 medicamentos (Gráfico 1).

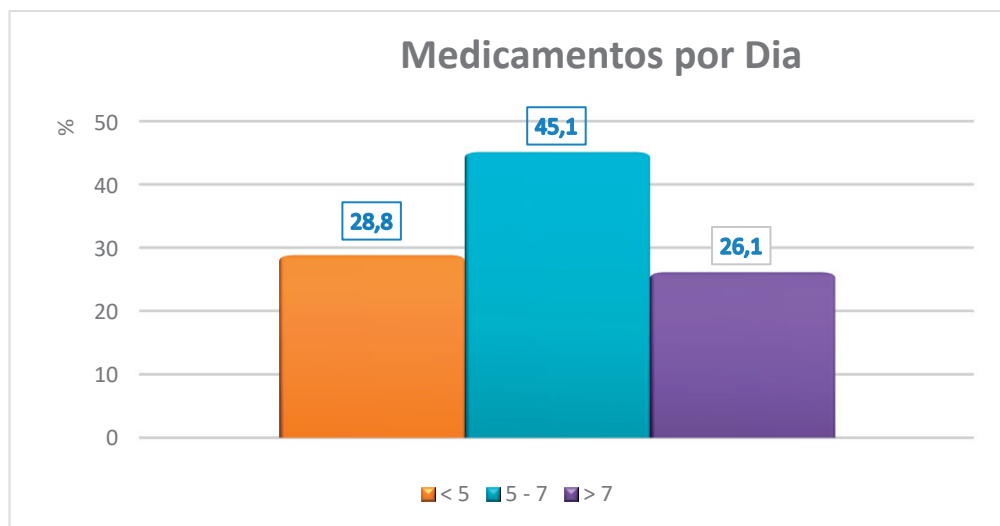


Gráfico 1: Número de medicamentos administrados por dia

Para analisar com mais detalhe os medicamentos utilizados, fizemos uma primeira análise global dos medicamentos por classes terapêuticas, independentemente de a sua administração ser isolada ou em combinação terapêutica (Quadro 24). Assim, as classes de medicamentos maioritariamente consumidos pelos indivíduos da amostra, foram as constituídas pelos antidiabéticos orais (ADO), antilipídicos (DISL) e antihipertensores (HTA). Registámos, ainda, o consumo de medicamentos pertencentes a outras classes terapêuticas, contudo o seu valor era residual e não permitia qualquer análise estatística.

Começando pelos antidiabéticos orais (ADO) utilizados pelos doentes (Quadro 24), verificamos que predominava o consumo das «Biguanidas» (62,5%), das «Sulfonilureias» (31,1%), das associações em dose fixa de «Metformina+Vildagliptina» (16,8%) e «Metformina+Sitagliptina» (12,0%) e dos «Inibidores DipeptidilPeptidase-4» (10,1%).

Ao nível dos medicamentos antilipídicos (DISL), constatou-se a predominância das «Estatinas» com uma percentagem de 60,2% (Quadro 24).

Quanto aos medicamentos antihipertensores (HTA), eram mais frequentes os medicamentos dos grupos «Antagonistas Renina-Angiotensina+Diuréticos (ARA+DIU)»

(25,8%), «Diuréticos (DIU)» (22,1%), «Inibidores Eixo Renina-Angiotensina (IECA)» (21,8%), «Beta Bloqueadores (BB)» (21,8%), «Antagonistas Renina-Angiotensina (ARA)» (19,3%), «Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCC)» (19,0%) e «Inibidores Eixo Renina-Angiotensina+Diuréticos (IECA+DIU)» (7,8%).

Quadro 24: Distribuição da amostra segundo as classes terapêuticas de ADO, de DISL e HTA

Variável	n	%
ADO – Classes terapêuticas		
Biguanidas	223	62,5
Sulfonilureias	111	31,1
Metformina + Vildagliptina (dose fixa)	60	16,8
Metformina + Sitagliptina (dose fixa)	43	12,0
Inibidores DipeptidilPeptidase-4	36	10,1
Inibidores de Alfa-Glucosidase	18	5,0
Tiazolidinedionas	5	1,4
Metformina + Rosiglitazona (dose fixa)	3	0,8
Glimepirida + Pioglitazona (dose fixa)	2	0,6
Nateglinida	1	0,3
Metformina + Glibenclamida (dose fixa)	1	0,3
DISL		
Estatinas	215	60,2
Fibratos	25	7,0
Ouros antilipídicos	9	2,5
HTA		
ARA + DIU	92	25,8
DIU	79	22,1
IECA	78	21,8
BB	78	21,8
ARA	69	19,3
BCC	68	19,0
IECA + DIU (dose fixa)	28	7,8
BCC + ARA (dose fixa)	20	5,6
IECA + BCC (dose fixa)	19	5,3
DIU + DIU (dose fixa)	7	2,0
Agonista Alfa	5	1,4

Legenda: Agonista Alfa (ex: Rilmenidina); ARA-Antagonistas Renina-Angiotensina (ex: Valsartan, Irbesartan, Candesartan); BB-Beta Bloqueadores (ex: Propranolol, Bisoprolol); BCC-Bloqueadores dos Canais de Cálcio (ex: Amlodipina; Diltiazem); IECA-Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (ex: Captopril, Perindopril, Lisinopril, Enalapril); DIU -Diuréticos (ex: Indapamida; Furosemida; Hidroclorotiazida)

Tendo em conta a utilização de antidiabéticos orais exclusivamente em regime de monoterapia, a amostra apresentou a distribuição conforme se ilustra no Quadro 25.

Quadro 25: Distribuição da amostra segundo a utilização de ADO em Monoterapia

ADO em Monoterapia (Classes terapêuticas)	n	%
Biguanidas	149	41,74
Metformina + Vildagliptina (dose fixa)	28	7,84
Sulfonilureias	25	7,0
Metformina + Sitagliptina (dose fixa)	13	3,64
Inibidores DipeptidilPeptidase-4	10	2,80
Inibidores de Alfa-Glucosidase	5	1,4
Total	230	64,43

Observando o Quadro 25, constatamos que a maioria dos indivíduos da amostra (64,43%) utiliza os medicamentos antidiabéticos orais em regime de monoterapia. É predominante a utilização de Biguanidas, particularmente da metformina (41,74%), seguido da associação em dose fixa de Metformina + Vildagliptina (7,84%) e de Sulfonilureias (7,0 %).

Quadro 26: Distribuição da amostra segundo a utilização de DISL, isolados ou em combinação

DISL			n	%
Estatinas	Fibratos	Outros		
2	0	0	5	1,40
1	0	0	195	54,62
	1	0	24	6,72
	0	1	9	2,52
1	1	0	12	3,36
1	0	1	3	0,84
1	1	1	1	0,28
Total			249	69,75

Quanto à utilização de medicamentos para combater a dislipidemia (Quadro 26), verificamos que a maioria dos indivíduos fazem apenas um comprimido diário para a dislipidemia, sendo este da família das Estatinas (54,62%) e 6,72% dos indivíduos fazem um comprimido diário da família dos Fibratos.

Quadro 27: Distribuição da amostra segundo a utilização medicamentos para a HTA, isolados e em combinação

HTA			n	%
Nº / dia				
	Sem Med. HTA		45	12,61
	1 Medicamento/dia (ex: IECA)		145	40,62
Medicamentos	2 Medicamento /dia (ex: IECA+DIU)		106	29,69
HTA	3 Medicamento /dia (várias combinações)		42	11,76
	4 Medicamento /dia (várias combinações)		17	4,76
	5 Medicamento /dia (ex: ARA+IECA+BB+BCC+DIU)		2	0,56
Total			357	100

Da observação do Quadro 27 podemos constatar que existe um elevado consumo de medicamentos para controlar a HTA, onde apenas 45 doentes (12,61%) da amostra não têm prescrito nenhum medicamento deste grupo farmacoterapêutico. Dos doentes que fazem medicamentos para a HTA, 145 doentes (40,62%) fazem um medicamento por dia e 106 doentes (29,69%) fazem dois medicamentos por dia com várias combinações registadas. Verificámos, ainda, um significativo número de doentes a fazerem três e quatro

medicamentos diferentes para HTA e dois doentes a fazerem cinco medicamentos para controlar esta situação clínica.

4.1.4 PREVALÊNCIA E CARACTERIZAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

Analisando os resultados que constituem o Quadro 28, podemos identificar a prevalência de eventos adversos nas principais classes de antidiabéticos orais (ADO). Como se constata, a prevalência de eventos adversos é muito semelhante em todas as principais classes de ADO, situando-se os valores entre 93,7%, na classe das «Sulfonilureias», e 97,7%, na associação de «Metformina+Sitagliptina».

Quadro 28: Prevalência de eventos adversos segundo as principais classes terapêuticas de ADO

Principais Classes ADO	Eventos adversos	
	n	%
Biguanidas	215	96,4
Sulfonilureias	104	93,7
Inibidores DipeptidilPeptidase-4	35	97,2
Metformina+Sitagliptina	42	97,7
Metformina+Vildagliptina	58	96,7

Analisando os resultados obtidos para cada um dos itens do inventário de eventos adversos e tendo presente que a escala de respostas variava entre 1 (nunca/não) e 4 (sempre/sim), podemos constatar que os elementos da amostra em estudo evidenciaram baixa frequência de eventos adversos (Quadro 29).

No entanto, mesmo sendo baixa a frequência, verificamos que as situações que ocorreram mais frequentemente são as correspondentes aos itens «Dores nas articulações (Artralgias)», «Formigueiros (Parestesias)», «Gases (Flatulência)», «Reações alérgicas (comichão na pele, nariz ou olhos, prurido, urticária, rash cutâneo)», «Aumento de peso». «Inchaço de pernas (Edemas periféricos)», «Falta de força» e «Dor de Cabeça (Cefaleias)». Em sentido contrário, os eventos adversos mencionados com menor frequência foram «Enjoos (Náuseas)», «Vómitos», «Falta de ar (Dispneia)», «Dor de estômago (Dor Epigástrica)», «Queda de cabelo (Alopecia)», «Diarreia» e «Perda de apetite (Anorexia)».

Quadro 29: Distribuição dos eventos adversos pela escala de Likert

Eventos Adversos	Nunca	Poucas vezes	Muitas vezes	Sempre
	Não	Pouco intenso	Muito intenso	Sim
Aumento de Peso	255 (71,4%)	95 (26,6%)	7 (2,0%)	
Nódos negros (Alterações da coagulação)	307 (86,0%)	48 (13,4%)	2 (0,6%)	
Queda de cabelo (Alopécia)	312 (87,4%)	43 (12%)	2 (0,6%)	
Reações alérgicas (comichão na pele, nariz ou olhos, prurido, urticária, rash cutâneo)	235 (65,8%)	117 (32,8%)	5 (1,4%)	
Arrotar (Aerofagia)	274 (76,8%)	79 (22,1%)	4 (1,1%)	
Diarreia	311 (87,1%)	46 (12,9%)		
Inchaço da barriga (Distensão abdominal)	263 (73,7%)	91 (25,5%)	2 (0,6%)	1 (0,3%)
Dor de estômago (Dor epigástrica)	317 (88,8%)	40 (11,2%)		
Gases (Flatulência)	184 (51,5%)	159 (44,5%)	14 (3,9%)	
Enjoos (Náuseas)	328 (91,9%)	27 (7,6%)	2 (0,6%)	
Vômitos	329 (92,2%)	25 (7%)	3 (0,8%)	
Dores nas articulações (Artralgias)	119 (33,3%)	178 (49,9%)	59 (16,5)	1 (0,3%)
Falta de força	256 (71,7%)	96 (26,9%)	5 (1,4%)	
Perda de apetite (Anorexia)	314 (88%)	41 (11,5%)	2 (0,6%)	
Dor de cabeça (Cefaleias)	257 (72%)	94 (26,3%)	6 (1,7%)	
Formigues (Parestesias)	180 (50,4%)	161 (45,1%)	16 (4,5%)	
Sonolência	307 (86%)	49 (13,7%)	1 (0,3%)	
Tonturas	271 (75,9%)	83 (23,2%)	3 (0,8%)	
Falta de ar (Dispneia)	328 (91,9%)	27 (7,6%)	2 (0,6%)	
Constipações (Nasofaringites)	294 (82,4%)	60 (16,8%)	3 (0,8%)	
Inchaço das pernas (Edemas periféricos)	256 (71,7%)	91 (25,5%)	9 (2,5%)	1 (0,3%)
Total		357 (100%)		

A quantificação do número de eventos adversos ocorridos no mês anterior à colheita de dados, independentemente da sua frequência, permitiu obter resultados compreendidos entre 0 e 14 eventos, sendo a média $5,04 \pm 3,03$ eventos. Metade dos inquiridos manifestou a ocorrência de, no máximo, 5 eventos adversos. Verificamos, ainda, que 36,1% dos indivíduos mencionaram de 4 a 6 eventos, seguindo-se 34,2% que referiram menos de 4 eventos. A distribuição de frequência afastou-se significativamente de uma curva normal ($p < 0,001$). (Quadro 30).

O Gráfico 2 permite visualizar o número de eventos adversos que os doentes da nossa amostra manifestam. Assim, a maioria dos doentes refere sentir entre 4 a 6 eventos adversos aos antidiabéticos orais.

Quadro 30: Intensidade de eventos adversos mencionados pelos elementos da amostra

Eventos adversos	\bar{x}	Md	d.p.	x_{\min}	x_{\max}
Aumento de peso	1,31	1,00	0,50	1	3
Nódos negros (Alteração da coagulação)	1,15	1,00	0,37	1	3
Queda de cabelo (<i>Alopécia</i>)	1,13	1,00	0,36	1	3
Reações alérgicas (comichão na pele, nariz ou olhos, prurido, urticária, rash cutâneo)	1,36	1,00	0,51	1	3
Arrotar muito (<i>Aerofagia</i>)	1,24	1,00	0,46	1	3
Diarreia	1,13	1,00	0,34	1	2
Inchaço da barriga (Distensão Abdominal)	1,27	1,00	0,48	1	4
Dor de estômago (Dor Epigástrica)	1,11	1,00	0,32	1	2
Gases (Flatulência)	1,52	1,00	0,57	1	3
Enjoos (Náuseas)	1,09	1,00	0,30	1	3
Vômitos	1,09	1,00	0,31	1	3
Dores nas articulações (<i>Artralgias</i>)	1,84	2,00	0,70	1	4
Falta de força	1,30	1,00	0,49	1	3
Perda de apetite (<i>Anorexia</i>)	1,13	1,00	0,35	1	3
Dor de Cabeça (<i>Cefaleias</i>)	1,30	1,00	0,49	1	3
Formigueiros (Parestesias)	1,54	1,00	0,58	1	3
Sonolência	1,14	1,00	0,36	1	3
Tonturas	1,25	1,00	0,45	1	3
Falta de ar (<i>Dispneia</i>)	1,09	1,00	0,30	1	3
Constipações (Nasofaringites)	1,18	1,00	0,41	1	3
Inchaço de pernas (Edemas periféricos)	1,31	1,00	0,53	1	4
Número de eventos adversos		n		%	
< 4		122		34,2	
4 – 6		129		36,1	
> 6		106		29,7	
$\bar{x} = 5,04$ Md = 5,00 d.p.= 3,03 $x_{\min} = 0,00$ $x_{\max} = 14,00$ p = 0,000					

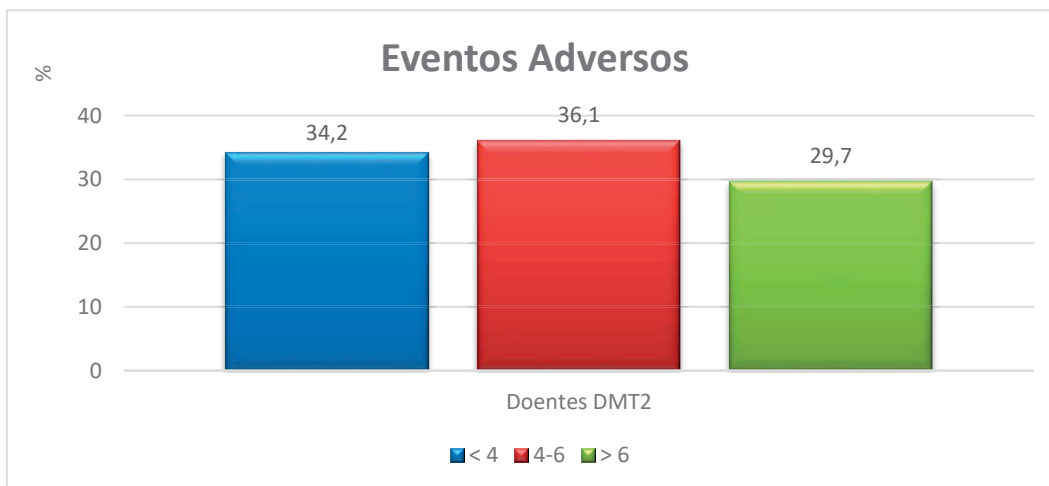


Gráfico 2: Número de eventos adversos mencionados pelos elementos da amostra

Os eventos adversos mais frequentemente mencionados pelos elementos da amostra, foram codificados de acordo com o sistema MedDRA em português e agrupados por SOC (ICH, 2014), encontram-se descritos no Quadro 31.

Constatou-se que o SOC com maior referência de eventos adversos pertenciam aos grupos «Músculo-esqueléticas», «Sistema imunitário», «Sistema nervoso» e, ainda, ao grupo dos «Problemas gerais».

Quadro 31: Eventos adversos, classificados segundo o sistema MedDRA em português

Doenças/SOC	\bar{x}	Md	d.p.	x_{\min}	x_{\max}
Metabolismo e nutrição:	0.22	0.00	0.30	0.00	1.50
Aumento de peso					
Anorexia					
Músculo-esqueléticas:	0.84	1.00	0.70	0.00	3.00
Artralgias					
Afeções dos tecidos cutâneos:	0.19	0.00	0.42	0.00	2.00
Alopécia					
Sistema imunitário:	0.34	0.00	0.47	0.00	1.00
Reações alérgicas					
Sistema nervoso:	0.31	0.25	0.29	0.00	1.50
Cefaleias					
Parestesias					
Sonolência					
Tonturas					
Gastrointestinais:	0.21	0.14	0.19	0.00	1.14
Aerofagia					
Diarreia					
Distensão Abdominal					
Dor Epigástrica					
Flatulência					
Náuseas					
Vômitos					
Respiratórias:	0.14	0.00	0.27	0.00	2.00
Dispneia					
Nasofaringites					
Vasculopatias:	0.14	0.00	0.35	0.00	1.00
Alteração da coagulação					
Problemas gerais:	0.31	0.00	0.37	0.00	1.50
Edemas periféricos					

4.1.5 ADESÃO AO TRATAMENTO DA DIABETES TIPO 2

Na avaliação da consistência interna da Medida de Adesão aos Tratamentos (MAT), o alfa de Cronbach foi de 0,737, variando entre 0,680 e 0,741 nas dimensões do questionário, apresentando aceitáveis indicadores de fiabilidade (Ribeiro, 1999; Terwee et al., 2007) (Quadro 32).

Quadro 32: Consistência interna da Medida de Adesão aos Tratamentos (MAT)

Questões	Correlação Item-	Alfa Cronbach se
	Total	Item Excluído
1. Alguma vez se esqueceu de tomar os medicamentos para a Diabetes?	0,551	0,689
2. Alguma vez foi descuidado com as horas da toma dos medicamentos para a Diabetes?	0,413	0,731
3. Alguma vez reduziu ou deixou de tomar os medicamentos para a Diabetes, por se ter sentido melhor?	0,594	0,680
4. Alguma vez reduziu ou deixou de tomar os medicamentos para a Diabetes, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?	0,630	0,681
5. Alguma vez tomou mais um ou vários comprimidos para a Diabetes, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?	0,262	0,741
6. Alguma vez interrompeu a terapêutica para a Diabetes por ter deixado acabar os medicamentos?	0,457	0,705
7. Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a Diabetes por alguma outra razão que não seja a indicação médica?	0,480	0,710

Relativamente ao coeficiente de correlação intra-classes (ICC), obtivemos uma correlação média que se situa entre 0,693 e 0,777 ($p < 0,01$), pelo que se conclui existir uma razoável consistência interna da Medida de Adesão aos Tratamentos.

No que respeita à adesão ao tratamento farmacológico, os dados e resultados que constituem o Quadro 33 revelam que os itens em que os doentes apresentam valores mais altos de resposta foram «Alguma vez tomou mais um ou vários comprimidos para a Diabetes, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?», «Alguma vez reduziu ou deixou de tomar os medicamentos para a Diabetes, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?», «Alguma vez reduziu ou deixou de tomar os medicamentos para a Diabetes, por se sentir melhor?» e «Alguma vez interrompeu a terapêutica para a Diabetes por ter deixado acabar os medicamentos?»

Utilizando o método proposto por (Pestana & Gageiro, 2014), vemos que a distribuição de resultados é nitidamente assimétrica, ou seja, afasta-se significativamente de uma distribuição normal, deste modo podemos determinar os pontos de corte para a avaliação da adesão ao tratamento.

Quadro 33: Adesão ao tratamento para a diabetes de acordo com a MAT

Item	\bar{x}	Md	d.p.	x_{\min}	x_{\max}
1. Alguma vez se esqueceu de tomar os medicamentos para a Diabetes?	4,89	5,00	1,14	1	6
2. Alguma vez foi descuidado com a toma de medicamentos para a Diabetes?	5,03	5,00	1,09	1	6
3. Alguma vez reduziu ou deixou de tomar os medicamentos para a Diabetes, por se sentir melhor?	5,79	6,00	0,66	1	6
4. Alguma vez reduziu ou deixou de tomar os medicamentos para a Diabetes, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?	5,84	6,00	0,57	1	6
5. Alguma vez tomou mais um ou vários comprimidos para a Diabetes, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?	5,89	6,00	0,41	2	6
6. Alguma vez interrompeu a terapêutica para a Diabetes por ter deixado acabar os medicamentos?	5,60	6,00	0,81	2	6
7. Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a Diabetes por alguma outra razão que não seja a indicação médica?	4,95	6,00	1,37	1	6
Adesão ao tratamento (soma das pontuações - itens tipo Likert)		n			%
< 39,25		161			45,1
39,25 – 40,75		53			14,8
> 40,75		143			40,1
$\bar{x} = 38,90$ Md = 40,00 d.p.= 3,42 $x_{\min} = 21,00$ $x_{\max} = 42,00$ p = 0,000					
Adesão ao tratamento (soma das pontuações - itens dicotómicos)		n			%
< 6,75		176			49,3
6,75 – 7,25		181			50,7
> 7,25		-			0,0
$\bar{x} = 6,01$ Md = 7,00 d.p.= 1,16 $x_{\min} = 1,00$ $x_{\max} = 7,00$ p = 0,000					
8. Alguma vez se sentiu desconfortável em relação ao plano de tratamento para o controlo da Diabetes?		n			%
Sempre		9			2,5
Quase sempre		21			5,9
Com frequência		25			7,0
Por vezes		54			15,1
Raramente		62			17,4
Nunca		186			52,1

Assim, considerando a avaliação feita através da soma das pontuações com os itens cotados em escala tipo Likert, observámos 45,1% dos inquiridos com resultados inferiores à mediana menos $\frac{1}{4}$ da amplitude interquartílica (39,25) e 40,1% cujos resultados se situaram acima do valor da mediana mais $\frac{1}{4}$ da amplitude interquartílica (40,75). Nesta avaliação foram observados resultados compreendidos entre 21,00 e 42,00 pontos, sendo a média $38,90 \pm 3,42$ pontos para um valor máximo possível de 42 pontos. Metade dos doentes apresentaram resultados iguais ou superiores a 40,00 pontos e a distribuição afastou-se significativamente de uma curva normal ($p < 0,001$).

Considerando a avaliação através da soma das pontuações com os itens dicotomizados, registamos valores entre 1,00 e 7,00 pontos, tendo como valor médio $6,01 \pm 1,16$ pontos e pelo menos metade dos inquiridos apresentaram resultados iguais ao valor máximo da escala (7,00

pontos). A distribuição de frequências apresenta características muito distintas de uma distribuição normal ($p < 0,001$).

Como podemos, ainda, constatar, a maioria dos inquiridos, concretamente 52,1%, afirmou que nunca se sentiu desconfortável em relação ao plano de tratamento para o controlo da Diabetes, seguindo-se 17,4% que disseram que raramente se sentiam desconfortáveis e de 15,1% que afirmaram que por vezes sentiam este tipo de desconforto.

A questão “Alguma vez se sentiu desconfortável em relação ao plano de tratamento para o controlo da Diabetes?” foi por nós acrescentada à MAT para avaliar o conforto ou desconforto geral dos doentes com a medicação administrada.

Com base nos resultados obtidos através da aplicação da Medida de Adesão aos Tratamentos – MAT e da questão nº8, podemos afirmar que os elementos da amostra evidenciaram elevada adesão aos tratamentos da diabetes em especial nas questões 3, 4 e 5 (Gráfico 3).

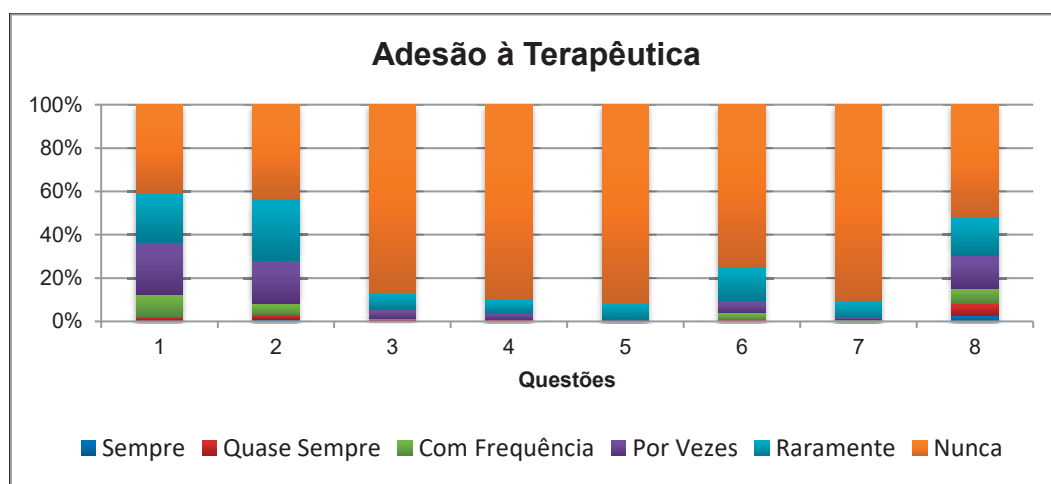


Gráfico 3: Distribuição da adesão à terapêutica por questão

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

4.1.6 ADESÃO AO TRATAMENTO POR CLASSES DE ANTIDIABÉTICOS ORAIS

A aplicação do teste U de Mann-Whitney permitiu-nos comparar o número de eventos adversos e a adesão ao tratamento em função das classes terapêuticas de antidiabéticos orais (ADO) mais representativas. Da observação do Quadro 34 a primeira constatação que fazemos é que não se verifica diferença estatisticamente significativa do número de eventos adversos entre as diferentes classes de ADO. Estes resultados permitem-nos inferir que independentemente dos medicamentos ADO os eventos adversos percebidos assemelham-se entre os doentes.

Quadro 34: Comparação do número de eventos adversos e da adesão ao tratamento em função das principais classes terapêuticas de ADO

Principais classes terapêuticas de ADO	Número de eventos adversos					
	n	\bar{x}_{ord}	\bar{x}	Md	z	p
Biguanidas (Metformina)						
Não	134	180,61	5,04	5,00	-0,230	0,818
Sim (<i>eventos adversos</i>)	223	178,03	5,04	5,00		
Sulfonilureias						
Não	246	183,64	5,20	5,00	-1,270	0,204
Sim (<i>eventos adversos</i>)	111	168,73	4,68	5,00		
Inibidores DipeptidilPeptidase-4						
Não	321	178,41	5,02	5,00	-0,322	0,748
Sim (<i>eventos adversos</i>)	36	184,22	5,25	5,00		
Metformina+Sitagliptina						
Não	314	178,13	5,02	5,00	-0,432	0,666
Sim (<i>eventos adversos</i>)	43	185,34	5,19	5,00		
Metformina+Vildagliptina						
Não	297	176,76	4,97	5,00	-0,918	0,359
Sim (<i>eventos adversos</i>)	60	190,10	5,40	5,00		
Principais classes terapêuticas de ADO	Adesão ao tratamento (soma das pontuações - itens tipo Likert)					
	n	\bar{x}_{ord}	\bar{x}	Md	z	p
Biguanidas (Metformina)						
Não	134	177,54	39,01	40,00	-0,210	0,834
Sim (<i>eventos adversos</i>)	223	179,88	28,84	40,00		
Sulfonilureias						
Não	246	177,11	38,76	40,00	-0,521	0,603
Sim (<i>eventos adversos</i>)	111	183,18	39,23	40,00		
Inibidores DipeptidilPeptidase-4						
Não	321	182,45	38,97	40,00	-1,906	0,057
Sim (<i>eventos adversos</i>)	36	148,26	38,31	38,50		
Metformina+Sitagliptina						
Não	314	183,24	38,99	40,00	-2,122	0,034
Sim (<i>eventos adversos</i>)	43	148,05	38,30	39,00		
Metformina+Vildagliptina						
Não	297	179,09	38,93	40,00	-0,037	0,971
Sim (<i>eventos adversos</i>)	60	178,56	38,77	40,00		

Principais classes terapêuticas de ADO	Número de eventos adversos					
	n	\bar{x}_{ord}	\bar{x}	Md	z	p
Principais classes terapêuticas de ADO	Adesão ao tratamento (soma das pontuações - itens dicotómicos)					
	n	\bar{x}_{ord}	\bar{x}	Md	z	p
Biguanidas (Metformina)						
Não	134	181,14	6,21	7,00	-0,329	0,742
Sim (<i>eventos adversos</i>)	223	177,72	6,09	7,00		
Sulfonilureias						
Não	246	175,17	6,07	6,00	-1,134	0,257
Sim (<i>eventos adversos</i>)	111	187,50	6,28	7,00		
Inibidores DipeptidilPeptidase-4						
Não	321	180,52	6,14	7,00	-0,900	0,368
Sim (<i>eventos adversos</i>)	36	165,47	6,06	6,00		
Metformina+Sitagliptina						
Não	314	182,42	6,16	7,00	-1,837	0,066
Sim (<i>eventos adversos</i>)	43	154,02	5,95	6,00		
Metformina+Vildagliptina						
Não	297	179,02	6,14	7,00	-0,007	0,995
Sim (<i>eventos adversos</i>)	60	178,93	6,10	7,00		

Legenda: \bar{x} – Média; Md – Mediana; d.p. – Desvio padrão; Xmin – Valor mínimo; X_{máx} – Valor máximo; p – significância estatística; \bar{x}_{ord} – Soma ordenada; z – valor crítico

4.1.7 RELAÇÃO ENTRE A ADESÃO AO TRATAMENTO E OS EVENTOS ADVERSOS

Os resultados anteriormente apresentados sobre a adesão aos tratamentos revelaram valores médios de adesão muito positivos, quer sejam os resultados obtidos pela soma das pontuações da MAT (\bar{x} = 38,90 para um X_{máx} = 42,00 pontos), quer sejam obtidos através da soma dos itens dicotomizados (\bar{x} = 6,01 para X_{máx} = 7,00 pontos). Podemos destes resultados inferir que a nossa amostra de doentes apresenta bons níveis de adesão à terapêutica.

Apesar destes resultados da adesão, o estudo da correlação entre a adesão ao tratamento e o número de eventos adversos, efetuada através da aplicação do coeficiente de Spearman e do respetivo teste de significância, revelou a existência de correlações negativas e estatisticamente significativas (p = 0,000 e p = 0,001) (Quadro 35). O facto de as correlações serem negativas permite-nos afirmar que os doentes que manifestam maior número de eventos adversos tendem a evidenciar pior adesão ao tratamento

Quadro 35: Correlação da adesão ao tratamento com o número de eventos adversos

Variáveis	Número de eventos adversos		
	n	r _s	p
Adesão ao tratamento (soma das pontuações - itens tipo Likert)	357	-0,21	0,000
Adesão ao tratamento (soma das pontuações - itens dicotômicos)	357	-0,17	0,001

4.1.8 PERFIL DE SAÚDE DOS DIABÉTICOS – DHP-18

No que concerne ao perfil de saúde avaliado pelo DHP-18, verificamos (Quadro 36) que os aspetos que mais contribuíram para o pior estado de saúde dos doentes diabéticos envolvidos no estudo foram «Sente-se controlado/a pela alimentação?», «Gostaria que não houvesse tantas coisas boas para comer?», «Quando começa a comer, com facilidade consegue parar?», «Tem problemas em manter a dieta por ter dificuldade em recusar alimentos de que gosta?», «Perde a calma por coisas sem importância?», «Tem problemas em seguir a dieta porque come para se animar?», «Assusta-o/a ou preocupa-o/a entrar em lojas com muito movimento ou cheias de gente?», «Quantas vezes come qualquer coisa extra quando se sente aborrecido/a?» e «Tem receio de apanhar uma constipação ou gripe, por causa da sua diabetes?».

A quantificação das três dimensões que constituem este instrumento, e tendo presente que pontuações mais elevadas devem ser interpretadas como reveladoras de mais baixo perfil de saúde, revelou que 47,9% dos doentes evidenciaram pior perfil de saúde em termos de Tensão psicológica e, em igual percentagem, revelaram melhor perfil de saúde ao nível das Barreiras à atividade. Quanto à Alimentação desinibida, 39,8% dos indivíduos revelaram pior perfil de saúde e 34,4% evidenciaram melhor saúde.

As distribuições de frequências de todas as dimensões não apresentaram características próximas da distribuição de Gauss ($p < 0,001$), ou seja, revelaram ser bastante assimétricas.

Quadro 36: Perfil de saúde (DHP-18) dos elementos da amostra

Item	\bar{x}	Md	d.p.	x_{\min}	x_{\max}
1.Sente-se controlado/a pela alimentação?	1,81	2,00	1,02	0	3
2.Ter diabetes significa que é difícil sair até tarde?	0,29	0,00	0,61	0	3
3.Ter diabetes significa que a vida diária está dependente do horário das refeições?	0,55	0,00	0,74	0	3
4.Evita sair quando o seu açúcar está baixo?	0,25	0,00	0,50	0	3
5.Tem problemas em seguir a dieta porque come para se animar?	0,86	1,00	0,99	0	3
6.Perde a cabeça quando as pessoas insistem em eu faça os testes de controlo do açúcar e siga a dieta?	0,37	0,00	0,72	0	3
7.Tem problemas em manter a dieta por ter dificuldade em recusar alimentos de que gosta?	1,07	1,00	1,09	0	3
8.Há mais discussões ou aborrecimentos em casa do que haveria se não tivesse diabetes?	0,19	0,00	0,53	0	3
9.Quando começa a comer, com facilidade consegue parar?	1,25	1,00	0,89	0	3
10.Quantas vezes come qualquer coisas extra quando se sente aborrecido/a?	0,71	0,00	0,99	0	3
11.Tem receio de apanhar uma constipação ou gripe, por causa da sua diabetes?	0,69	0,00	0,91	0	3
12.Gostaria que não houvesse tantas coisas boas para comer?	1,32	1,00	1,20	0	3
13.Assusta-o/a ou preocupa-o/a entrar em lojas com muito movimento ou cheias de gente?	0,81	0,00	1,10	0	3
14.Fica nervoso/a quando não está em casa e não encontra nenhum sítio para comer?	0,33	0,00	0,62	0	3
15.Fica deprimido/a ou “em baixo” por causa da sua diabetes?	0,31	0,00	0,64	0	3
16.A sua diabetes fá-lo/a perder a cabeça ou gritar?	0,11	0,00	0,33	0	3
17.Fica suscetível, irritado/a ou de mau humor por causa da diabetes?	0,28	0,00	0,61	0	3
18.Perde a calma por coisas sem importância?	0,94	1,00	0,93	0	3
Perfil de saúde – Tensão psicológica (score 0-100)		n		%	
< 1,39		100		28,0	
1,39 – 9,73		86		24,1	
> 9,73		171		47,9	
$\bar{x} = 12,28$ Md = 5,56 d.p. = 13,42 $x_{\min} = 0,00$ $x_{\max} = 77,78$, p = 0,000					
Perfil de saúde – Barreiras à atividade (score 0-100)		n		%	
< 20,24		171		47,9	
20,24 – 27,38		53		14,8	
> 27,38		133		37,3	
$\bar{x} = 22,56$ Md = 23,81 d.p. = 12,73 $x_{\min} = 0,00$ $x_{\max} = 61,90$ p = 0,000					
Perfil de saúde – Alimentação desinibida (score 0-100)		n		%	
< 26,66		123		34,4	
26,66 – 40,00		92		25,8	
> 40,00		142		39,8	
$\bar{x} = 34,73$ Md = 33,33 d.p. = 21,26 $x_{\min} = 0,00$ $x_{\max} = 100,00$ p = 0,000					

4.1.9 ESTADO DE SAÚDE GERAL DOS DIABÉTICOS – EQ-5D-3L

O estado de saúde avaliado através do EQ-5D-3L permitiu obter os resultados que constituem o Quadro 37. Como se constata, os itens «Dor/Mal-estar» e «Ansiedade/Depressão» foram aqueles em que os doentes revelaram pior estado de saúde.

Atendendo à forma de quantificar o estado de saúde geral, verificamos que 46,2% dos doentes manifestaram melhor estado de saúde geral, seguindo-se 37,8% que evidenciaram pior estado de saúde. Considerando o índice de qualidade de vida geral, verifica-se que 42,3% dos elementos da amostra manifestaram uma razoável qualidade de vida, seguidos de 30,5% que revelaram pior qualidade de vida.

Quadro 37: Estado de saúde geral (EQ-5D-3L) dos elementos da amostra

Dimensões da escala EQ-5D-3L	\bar{x}	Md	d.p.	x_{\min}	x_{\max}
Mobilidade	1,29	1,00	0,46	1	2
Cuidados pessoais	1,13	1,00	0,33	1	2
Atividades habituais	1,16	1,00	0,37	1	3
Dor/Mal-estar	1,69	2,00	0,47	1	3
Ansiedade/Depressão	1,51	2,00	0,52	1	3
Estado de Saúde Geral (0 – 100%)		n	%		
< 52,50		135	37,8		
52,50 – 67,50		57	16,0		
> 67,50		165	46,2		
$\bar{x} = 64,14$ Md = 60,00 d.p. = 17,76 $x_{\min} = 0,00$ $x_{\max} = 100,00$ p < 0,001					
Índice de Qualidade de Vida Geral (0 – 1)		n	%		
< 0,61		109	30,5		
0,61 – 0,71		151	42,3		
> 0,71		97	27,2		
$\bar{x} = 0,675$ Md = 0,658 d.p. = 0,197 $x_{\min} = 0,135$ $x_{\max} = 1,000$ p = 0,000					

4.1.10 RELAÇÃO ENTRE A QUALIDADE DE VIDA E OS EVENTOS ADVERSOS

De modo semelhante procedemos ao estudo da correlação do perfil de saúde, nas três dimensões, e da qualidade de vida, considerando os dois métodos de avaliação, com o número de eventos adversos. Os resultados obtidos (Quadro 38) permitem-nos constatar que todas as correlações são estatisticamente significativas (p < 0,001). Verificamos, também, que são positivas ao nível do perfil de saúde e negativas em termos de estado de saúde e índice de qualidade de vida. Tendo presente que na escala DHP-18 pontuações mais elevadas são reveladoras de pior perfil de saúde, podemos concluir que os doentes que manifestam maior

número de eventos adversos tendem a revelar pior perfil de saúde, pior estado de saúde geral e, ainda, pior qualidade de vida.

Quadro 38: Correlação do perfil de saúde e do estado de saúde geral com o número de eventos adversos

	Variáveis	Número de eventos adversos		
		n	r _s	p
DHP-18	Tensão psicológica	357	+0,30	0,000
	Barreiras à atividade	357	+0,20	0,000
	Alimentação desinibida	357	+0,22	0,000
EQ-5D-3L	Estado de saúde geral	357	-0,29	0,000
	Índice de qualidade de vida geral	357	-0,45	0,000

4.1.11 RELAÇÃO ENTRE A QUALIDADE DE VIDA E A ADESÃO AO TRATAMENTO

O estudo da correlação do perfil de saúde e do estado de saúde geral com a adesão ao tratamento permitiu obter os resultados que constituem o Quadro 39. Como podemos verificar todas as correlações são estatisticamente significativas, estando os valores de p compreendidos entre 0,000 e 0,008. As correlações são negativas com o perfil de saúde e positivas com o estado de saúde e qualidade de vida. Este facto permite-nos afirmar que os doentes que melhor aderem ao tratamento tendem a evidenciar melhor perfil de saúde e melhor estado de saúde e qualidade de vida gerais.

Quadro 39: Correlação do perfil de saúde e qualidade de vida com a adesão ao tratamento

	Variáveis	Adesão ao tratamento (soma das pontuações - itens tipo Likert)			Adesão ao tratamento (soma das pontuações - itens dicotómicos)		
		n	r _s	p	n	r _s	p
		DHP-18	Tensão psicológica	357	-0,23	0,000	357
Barreiras à atividade	357		-0,15	0,005	357	-0,14	0,008
Alimentação desinibida	357		-0,35	0,000	357	-0,31	0,000
EQ-5D-3L	Estado de saúde geral	357	+0,12	0,026	357	+0,15	0,004
	Índice de qualidade de vida geral	357	+0,16	0,002	357	+0,18	0,001

4.1.12 RELAÇÃO ENTRE A QUALIDADE DE VIDA E AS CLASSES DE ANTIDIABÉTICOS ORAIS

A comparação entre o perfil de saúde e o estado de saúde e qualidade de vida, em função das principais classes terapêuticas de ADO, permitiu obter os resultados que constituem os Quadros 40 e 41.

Quadro 40: Comparação do perfil de saúde (DHP-18) em função das principais classes terapêuticas de ADO

Principais classes terapêuticas de ADO	DHP-18: Tensão psicológica					
	n	\bar{x}_{ord}	\bar{x}	Md	z	p
Biguanidas (Metformina)						
Não	134	186,08	12,98	8,33	-1,026	0,305
Sim	223	174,75	11,86	5,56		
Sulfonilureias						
Não	246	178,25	12,51	5,56	-0,208	0,836
Sim	111	180,65	11,76	5,56		
Inibidores DipeptidilPeptidase-4						
Não	321	176,26	11,79	5,56	-1,528	0,127
Sim	36	203,40	16,67	11,11		
Metformina+Sitagliptina						
Não	314	175,96	11,78	5,56	-1,535	0,125
Sim	43	201,20	15,89	11,11		
Metformina+Vildagliptina						
Não	297	178,86	12,21	5,56	-0,058	0,954
Sim	60	179,69	12,59	5,56		
Principais classes terapêuticas de ADO	DHP-18: Barreiras à atividade					
	n	\bar{x}_{ord}	\bar{x}	Md	z	p
Biguanidas (Metformina)						
Não	134	178,76	22,99	19,05	-0,034	0,973
Sim	223	179,14	22,29	23,81		
Sulfonilureias						
Não	246	178,00	22,36	23,81	-0,275	0,783
Sim	111	181,22	22,99	23,81		
Inibidores DipeptidilPeptidase-4						
Não	321	177,36	22,38	23,81	-0,903	0,366
Sim	36	193,63	24,07	23,81		
Metformina+Sitagliptina						
Não	314	175,51	22,05	23,81	-1,739	0,082
Sim	43	204,49	26,24	23,81		
Metformina+Vildagliptina						
Não	297	177,10	22,19	23,81	-0,780	0,436
Sim	60	188,41	24,36	23,81		
Principais classes terapêuticas de ADO	DHP-18: Alimentação desinibida					
	n	\bar{x}_{ord}	\bar{x}	Md	z	p
Biguanidas (Metformina)						
Não	134	183,88	35,22	33,33	-0,696	0,487
Sim	223	176,07	34,44	26,67		
Sulfonilureias						
Não	246	182,11	35,45	33,33	-0,851	0,395
Sim	111	172,12	33,15	26,67		
Inibidores DipeptidilPeptidase-4						
Não	321	175,72	34,04	33,33	-1,803	0,071
Sim	36	208,26	40,92	36,67		
Metformina+Sitagliptina						
Não	314	174,83	33,99	26,67	-2,072	0,038
Sim	43	209,43	40,16	33,33		
Metformina+Vildagliptina						
Não	297	177,57	34,50	33,33	-0,587	0,557
Sim	60	186,09	35,89	33,33		

Verificamos a existência de diferença estatisticamente significativas ($p = 0,038$) ao nível da Alimentação desinibida quando a comparação envolve a associação em dose única de «Metformina+Sitagliptina» e uma tendência para o mesmo resultado com os «Inibidores DipeptidilPeptidase-4» Os resultados obtidos para as medidas de tendência central revelam que os doentes que eram tratados com fármacos desta associação tendem a evidenciar pior perfil de saúde em termos de Alimentação desinibida.

Quadro 41: Comparação da qualidade de vida (EQ-5D-3L) em função das principais classes terapêuticas de ADO

Principais classes terapêuticas de ADO	EQ-5D-3L: Estado de saúde geral					
	n	\bar{x}_{ord}	\bar{x}	Md	z	p
Biguanidas (Metformina)						
Não	134	182,01	64,79	67,50	-0,435	0,663
Sim	223	177,19	63,75	60,00		
Sulfonilureias						
Não	246	170,18	62,74	60,00	-2,445	0,014
Sim	111	198,55	67,25	70,00		
Inibidores DipeptidilPeptidase-4						
Não	321	181,45	64,48	60,00	-1,363	0,173
Sim	36	157,15	61,11	55,00		
Metformina+Sitagliptina						
Não	314	179,91	64,23	60,00	-0,459	0,646
Sim	43	172,34	63,53	60,00		
Metformina+Vildagliptina						
Não	297	178,31	63,97	60,00	-0,285	0,775
Sim	60	182,41	65,00	65,00		
Principais classes terapêuticas de ADO	EQ-5D-3L: Índice de qualidade de vida geral					
	n	\bar{x}_{ord}	\bar{x}	Md	z	p
Biguanidas (Metformina)						
Não	134	174,04	0,66	0,66	-0,712	0,476
Sim	223	181,98	0,68	0,69		
Sulfonilureias						
Não	246	171,54	0,66	0,66	-2,058	0,040
Sim	111	195,53	0,70	0,69		
Inibidores DipeptidilPeptidase-4						
Não	321	178,66	0,67	0,69	-0,190	0,850
Sim	36	182,06	0,70	0,66		
Metformina+Sitagliptina						
Não	314	180,09	0,68	0,69	-0,548	0,584
Sim	43	171,01	0,67	0,66		
Metformina+Vildagliptina						
Não	297	180,96	0,68	0,66	-0,807	0,420
Sim	60	169,32	0,65	0,66		

Verificamos, ainda, a existência de diferenças estatisticamente significativas no estado de saúde geral ($p = 0,014$) e no índice de qualidade de vida geral ($p = 0,040$), quando consideramos a classe das «Sulfonilureias». Os valores das medidas de tendência central sugerem que os doentes tratados com fármacos desta classe de ADO tendem a revelar melhor estado de saúde e melhor qualidade de vida gerais.

4.1.13 RELAÇÃO ENTRE A QUALIDADE DE VIDA E O CONTROLO METABÓLICO DA DIABETES

Os resultados que constituem os Quadros 42 e 43 foram obtidos na sequência dos estudos da correlação do perfil de saúde e qualidade de vida com os dados das variáveis de controlo metabólico.

Como se pode constatar no Quadro 42, o índice de massa corporal correlaciona-se positivamente com o perfil de saúde em termos de Alimentação desinibida ($p < 0,001$) e negativamente com o estado de saúde ($p = 0,004$) e a qualidade de vida ($p < 0,001$). Assim, os doentes com índice de massa corporal mais elevado tendem a evidenciar pior perfil de saúde na dimensão referente à Alimentação desinibida e valores mais baixos do estado de saúde e qualidade de vida. Relativamente à HbA1c e à Glicémia não se verifica nenhuma correlação assinalável.

Quadro 42: Correlação da qualidade de vida com o IMC, HbA1c e Glicémia plasmática

Variáveis	IMC			HbA1c			Glicémia plasmática			
	n	r_s	p	n	r_s	p	n	r_s	p	
DHP-18	Tensão psicológica	352	+0,07	0,203	341	-0,05	0,389	268	-0,02	0,693
	Barreiras à atividade	352	+0,04	0,439	341	+0,01	0,873	268	-0,02	0,714
	Alimentação desinibida	352	+0,28	0,000	341	+0,06	0,291	268	+0,07	0,263
EQ-5D-3L	Estado de saúde geral	352	-0,15	0,004	341	-0,04	0,451	268	-0,02	0,695
	Índice de qualidade de vida geral	352	-0,24	0,000	341	+0,06	0,252	268	+0,09	0,112

Quanto ao perfil lipídico (Quadro 43) destacamos os valores de colesterol total que estão significativamente correlacionados com o estado de saúde geral ($p = 0,004$). Sendo a correlação negativa, podemos afirmar que os doentes com valores mais elevados de colesterol total tendem a revelar pior estado de saúde geral.

Observa-se, ainda, a existência de correlações significativas dos valores de colesterol (LDL) com o perfil de saúde, na dimensão referente à Tensão psicológica ($p = 0,010$), e com o estado de saúde geral ($p = 0,022$). Em ambas as situações o coeficiente de correlação apresentou resultado negativo pelo que somos levados a concluir que os doentes com valores

mais elevados de colesterol (LDL) tendem a evidenciar maior Tensão psicológica e menor estado de saúde geral.

Quadro 43: Correlação da qualidade de vida com o perfil lipídico

Variáveis	Triglicéridos			Colesterol total			Colesterol (LDL)			Colesterol (HDL)			
	n	r _s	p	n	r _s	p	n	r _s	p	n	r _s	p	
DHP-18	Tensão psicológica	302	+0,05	0,427	303	-0,06	0,257	280	-0,15	0,010	304	+0,03	0,638
	Barreiras à atividade	302	-0,02	0,798	303	-0,06	0,273	280	-0,10	0,102	304	-0,02	0,751
	Alimentação desinibida	302	+0,02	0,978	303	-0,03	0,641	280	-0,08	0,194	304	-0,02	0,792
EQ-5D-3L	Estado de saúde geral	302	+0,07	0,900	303	-0,16	0,004	280	-0,14	0,022	304	-0,02	0,760
	Índice de qualidade de vida geral	302	-0,07	0,900	303	-0,03	0,639	280	+0,03	0,648	304	-0,04	0,445

4.1.14 RELAÇÃO DO TRATAMENTO EM MONOTERAPIA, TERAPIA DUPLA E TRIPLA COM OS EVENTOS ADVERSOS, ADESÃO, QUALIDADE DE VIDA E CONTROLO METABÓLICO

Aplicando o teste Kruskal-Wallis procedemos à comparação do número de eventos adversos, da adesão ao tratamento, do perfil de saúde e da qualidade de vida em função do número de classes terapêuticas de ADO utilizadas no tratamento do doente.

Como podemos constatar (Quadro 44), apenas se observa a existência de diferença estatisticamente significativa na dimensão Barreiras à atividade ($p = 0.043$). Comparando os valores das medidas de tendência central, constatamos que os doentes em cujo tratamento foi utilizado maior número de classes terapêuticas de ADO tendem a apresentar níveis mais elevados de Barreiras à atividade, ou seja, pior estado de saúde relativamente a esta dimensão.

Quadro 44: Comparação do número de eventos adversos, da adesão ao tratamento, da qualidade de vida em função do número de classes terapêuticas de ADO

Variável	Nº de classes terapêuticas de ADO	n	\bar{x}_{ord}	\bar{x}	Md	χ^2	p
Número de eventos adversos	Uma classe ADO	233	182,88	5,16	5,00	1,793	0,408
	Duas classes ADO	101	167,69	4,71	4,00		
	Três ou mais classes ADO	23	189,39	5,30	5,00		
Adesão ao tratamento (soma das pontuações - itens tipo Likert)	Uma classe ADO	233	187,45	5,58	5,71	4,692	0,096
	Duas classes ADO	101	161,85	5,50	5,57		
	Três ou mais classes ADO	23	168,67	5,56	5,57		
Adesão ao tratamento (soma das pontuações - itens dicotômicos)	Uma classe ADO	233	186,23	6,20	7,00	4,262	0,119
	Duas classes ADO	101	162,90	5,97	6,00		
	Três ou mais classes ADO	23	176,48	6,17	6,00		
DHP-18: Tensão psicológica	Uma classe ADO	233	176,64	12,11	5,56	1,800	0,407
	Duas classes ADO	101	178,25	11,61	5,56		
	Três ou mais classes ADO	23	206,22	16,91	11,11		
DHP-18: Barreiras à atividade	Uma classe ADO	233	171,91	21,64	19,05	6,287	0,043
	Duas classes ADO	101	184,62	23,34	23,81		
	Três ou mais classes ADO	23	226,13	28,36	23,81		
DHP-18: Alimentação desinibida	Uma classe ADO	233	173,38	33,65	26,67	3,869	0,144
	Duas classes ADO	101	183,57	35,58	33,33		
	Três ou mais classes ADO	23	215,89	42,03	40,00		
EQ-5D-3L: Estado de saúde geral	Uma classe ADO	233	175,75	63,62	60,00	1,116	0,572
	Duas classes ADO	101	187,95	65,54	70,00		
	Três ou mais classes ADO	23	172,63	63,26	60,00		
EQ-5D-3L: Índice de qualidade de vida geral	Uma classe ADO	233	174,30	0,67	0,66	2,576	0,276
	Duas classes ADO	101	192,51	0,70	0,69		
	Três ou mais classes ADO	23	167,26	0,66	0,66		

Legenda: \bar{x} – Média; Md – Mediana; d.p. – Desvio padrão; Xmin – Valor mínimo; Xmax – Valor máximo; p – significância estatística; \bar{x}_{ord} – Soma ordenada; χ^2 – Valor crítico

Uma classe ADO-Monoterapia; Duas classes ADO-Terapia dupla; Três ou mais classes ADO- Terapia tripla e outras

De forma semelhante procedemos à comparação dos resultados do controlo metabólico em função do número de classes terapêuticas de ADO usadas no tratamento do doente (Quadro 45).

Verificamos a existência de diferenças estatisticamente significativas em termos de hemoglobina glicada ($p < 0,001$), da glicémia plasmática ($p = 0,020$) e do colesterol (HDL) ($p = 0,018$). Os valores das medidas de tendência central revelam que os doentes tratados com maior número de classes terapêuticas de ADO tendem a apresentar níveis mais elevados de hemoglobina glicada, de glicémia plasmática e de colesterol (HDL). No entanto, neste último caso verifica-se também um aumento para os doentes tratados com uma única classe de ADO.

Quadro 45: Correlação dos resultados da HbA1c, glicémia plasmática e perfil lipídico em função do número de classes terapêuticas de ADO

Variável	Nº de classes terapêuticas de ADO	n	\bar{x}_{ord}	\bar{x}	Md	χ^2	p
Hemoglobina glicada – HbA1c	Uma classe ADO	224	149,75	6,46	6,35	30,398	0,000
	Duas classes ADO	94	212,10	7,00	6,90		
	Três ou mais classes ADO	23	210,00	7,04	6,90		
Glicémia plasmática	Uma classe ADO	172	127,62	126,76	121,50	7,791	0,020
	Duas classes ADO	74	138,20	134,15	125,00		
	Três ou mais classes ADO	22	175,86	146,68	136,50		
Triglicéridos	Uma classe ADO	197	148,53	135,23	119,00	1,064	0,587
	Duas classes ADO	83	159,88	145,72	128,00		
	Três ou mais classes ADO	22	146,52	133,54	114,00		
Colesterol total	Uma classe ADO	198	155,60	183,00	178,00	1,341	0,511
	Duas classes ADO	83	142,51	176,69	175,00		
	Três ou mais classes ADO	22	155,41	182,95	175,50		
Colesterol (LDL)	Uma classe ADO	183	143,90	107,91	105,00	0,996	0,608
	Duas classes ADO	75	135,25	102,08	100,00		
	Três ou mais classes ADO	22	130,16	99,39	96,30		
Colesterol (HDL)	Uma classe ADO	199	161,03	50,73	49,00	7,999	0,018
	Duas classes ADO	83	129,26	47,11	46,00		
	Três ou mais classes ADO	22	163,00	50,60	51,00		

4.1.15 RELAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS DO MODELO CONCEPTUAL DO ESTUDO

Tendo em consideração os resultados encontrados podemos estabelecer um quadro geral das associações entre as variáveis respeitantes ao modelo conceptual anteriormente referido (Figura 14).

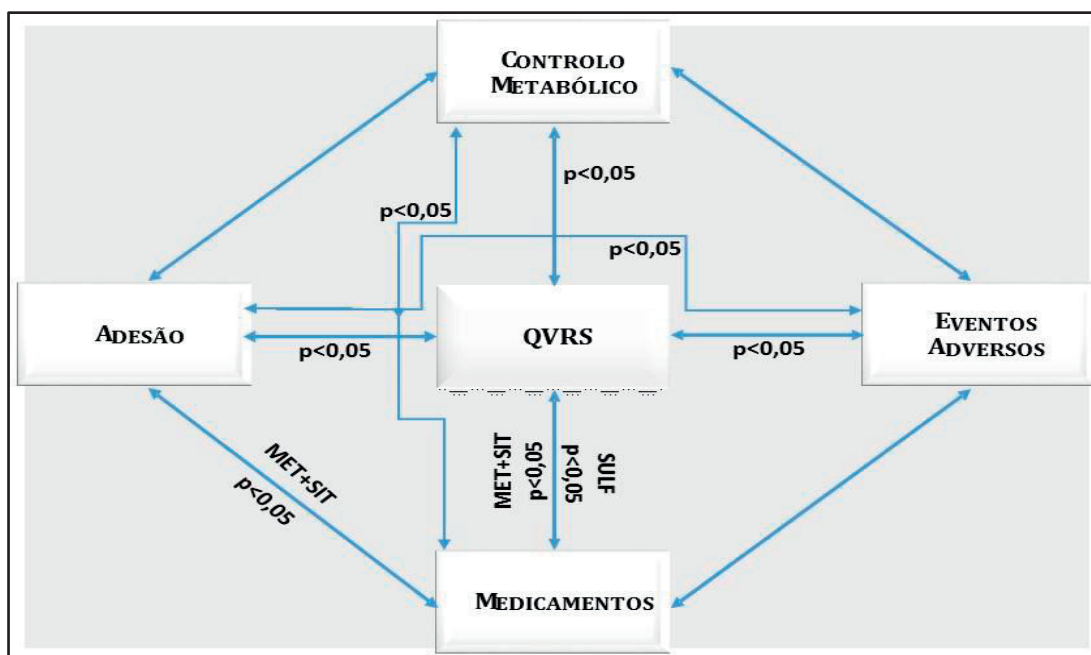


Figura 14: Relações entre as variáveis do modelo conceptual

Desta forma podemos enunciar os principais achados:

1. Os doentes medicados com a associação “Metformina+Sitagliptina” tendem a evidenciar pior adesão à terapêutica ($p<0,05$);
2. Os doentes que manifestam maior número de eventos adversos tendem a evidenciar pior adesão à terapêutica ($p<0,05$);
3. Os doentes que manifestam maior número de eventos adversos tendem a revelar pior QVRS ($p<0,05$);
4. Os doentes com melhor adesão à terapêutica tendem a evidenciar melhor QVRS ($p<0,05$);
5. Os doentes medicados com a associação “Metformina+Sitagliptina” tendem a evidenciar pior perfil de saúde na dimensão Alimentação desinibida (DHP-18) ($p<0,05$);
6. Os doentes medicados com medicamentos da classe das Sulfonilureias tendem a evidenciar melhor perfil de saúde (DHP-18) e melhor estado de saúde geral (EQ-5D-3L) ($p<0,05$);
7. Os doentes com IMC mais elevado tendem a evidenciar pior perfil de saúde na dimensão Alimentação desinibida (DHP-18) e pior estado de saúde geral (EQ-5D-3L) ($p<0,05$);
8. Os doentes com Colesterol total mais elevado tendem a evidenciar pior estado de saúde geral (EQ-5D-3L) ($p<0,05$);
9. Os doentes medicados com a terapia tripla de ADO tendem a evidenciar pior perfil de saúde (DHP-18) ($p<0,05$);
10. Os doentes medicados com a terapia tripla de ADO tendem a apresentar pior controlo metabólico ($p<0,05$);

CAPÍTULO 5 - DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

5.1 PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DA AMOSTRA

O nosso estudo foi efetuado numa amostra representativa da população de doentes diabéticos inscritos e acompanhados nas consultas de diabetes dos Centros de Saúde e Unidades de Saúde Familiar da cidade de Coimbra. Apesar de ser um estudo circunscrito a uma região e a uma comunidade, a realidade das suas características sociodemográficas e clínicas relacionadas com a doença e sua terapêutica não são muito diferentes do universo das pessoas com diabetes em Portugal.

Os dados globais da prevalência da diabetes mellitus na população portuguesa com idade compreendida entre os 20 e os 79 anos foi de 13,1%, ou seja, mais de 1 milhão de pessoas sofrem de diabetes. Quanto à composição, verifica-se uma diferença estatisticamente significativa na prevalência da diabetes entre os homens (15,8%) e as mulheres (10,8%) (Correia et al., 2015).

Ora, centrando-se a presente investigação apenas nas pessoas com diabetes tipo 2 não-insulino-tratados, esta relação na prevalência já não se verifica. De facto, encontramos uma diferença na prevalência entre as mulheres (55,2%) e os homens (44,8%), ao contrário dos dados globais da diabetes. Todavia, os nossos dados encontram correspondência num estudo realizado na região de Braga, onde também os diabéticos tipo 2 do sexo feminino (53,6%) são mais do que os do sexo masculino (46,4%) (Santos et al., 2014).

Constatámos um forte aumento da prevalência da diabetes tipo 2 com a idade, onde 5% dos indivíduos têm menos de 50 anos e 85% dos indivíduos têm mais de 50 anos, sendo que 37,0% da amostra tem idade entre os 65 aos 74 anos. Portanto, as pessoas com diabetes tipo 2 da cidade de Coimbra é maioritariamente idosa. Os dados epidemiológicos doutras regiões comprovam esta tendência de idade mais avançada em pessoas com diabetes, havendo mesmo projeções nos Estados Unidos da América que sugerem que o número de casos de diabetes diagnosticados em pessoas com idade igual ou superior aos 65 anos aumentarão em cerca de 4 a 5 vezes até 2050, independentemente do sexo e raça (Narayan et al., 2006). Face

a esta realidade e tendo em consideração as alterações fisiológicas que acompanham o processo de envelhecimento, será que o diagnóstico de diabetes deve ser feito para os mesmos valores das pessoas mais jovens? O envelhecimento gradual da população deve implicar uma reflexão profunda sobre a aplicabilidade das guidelines e critérios de diagnóstico mais centrado na pessoa idosa e nas suas especificidades.

Como a média das idades verificada foi elevada (67,48 anos), registou-se uma elevada taxa de indivíduos na situação profissional de não ativos (81,2%), como era expectável.

Encontrámos uma população de diabéticos em que 9,2% dos indivíduos não sabe ler nem escrever e 55,7% sabe ler e/ou escrever mas não possui qualquer grau académico. Estes dados revelam uma população de doentes cuja maioria apresenta um baixo nível de escolaridade, indiciando um grau de literacia em saúde preocupantemente baixo. Estes resultados estão em linha com os resultados de outros estudos confirmando que a baixa literacia em saúde é comum em doentes com diabetes tipo 2 (Yamashita & Kart, 2011).

Quer seja em Portugal quer seja noutras latitudes geográficas, a predominância de pessoas com baixa escolaridade e tendencialmente mais velhas assume-se definitivamente como um determinante preocupante na diabetes tipo 2 (Wang, Wu, & Hsu, 2011; Sampaio et al., 2015). Confirmando-se, inclusivamente, que as pessoas com níveis mais baixos de literacia em saúde são mais propensas a manifestar níveis de adesão mais baixos a comportamentos de autocuidado, influenciando negativamente os resultados e consequências em saúde (Cavanaugh, 2011).

Admite-se que os indivíduos com um nível de instrução mais elevado compreendem melhor a doença e as suas exigências no que concerne aos comportamentos de autocuidado e promoção da saúde. Todavia, não é absolutamente linear que os doentes com menor literacia, ou seja, menor capacidade para perceber e interpretar o que é lido, tenham obrigatoriamente comportamentos menos assertivos relativamente à sua condição de saúde. Estes comportamentos podem ser desenvolvidos numa base de estrito cumprimento de orientações de um profissional de saúde sem qualquer questionamento, em vez de um comportamento pró-ativo decorrente do conhecimento da doença e das suas necessidades.

A percepção dos doentes relativamente ao seu nível socioeconómico, 51% assumem um nível médio e 47,9% baixo, revela-nos também uma população a viver com poucos recursos económicos, facto muitas vezes associado a menores habilitações literárias. Assumindo que estes resultados possam ter sido negativamente influenciados pela recessão económica vivida em Portugal no momento da recolha dos dados (2013-2014), é sabido que os fatores económicos e sociais determinam os riscos ambientais e comportamentais promotores da diabetes tipo 2 (Chen et al., 2012).

A confirmar esta tese estão os resultados do estudo realizado em Portugal por Santana et al. (2014), que demonstra como a privação de condições sociais e económicas, a baixa escolaridade, trabalho não qualificado e má qualidade da habitação não só estão relacionados com um aumento da prevalência da diabetes como também aumentam a mortalidade por diabetes (Santana et al., 2014).

No que diz respeito ao estado civil, existe um maior número de pessoas casadas ou em união de facto e que na sua maioria convivem com o seu cônjuge. Esta situação pode ser um importante fator de adaptação à diabetes, pois pode indicar um maior suporte social. Esta dimensão do suporte social é particularmente importante no ajustamento psicossocial à diabetes, contribuindo para a autogestão eficaz da doença com reflexos positivos na melhoria da qualidade de vida dos doentes. Sugere-se mesmo a avaliação do apoio social dos doentes diabéticos tipo 2 em Cuidados de Saúde Primários, na medida em que este conhecimento pode ajudar a determinar metas e estratégias para cada indivíduo (Goz et al., 2007).

Em suma, o perfil sociodemográfico dos diabéticos tipo 2 estudados caracteriza-se por um ligeiro predomínio de indivíduos do sexo feminino, com idade média de 67,4 anos, o que remete para uma população idosa, onde 37% estão na faixa etária dos 65-74 anos, com nível de escolaridade baixo, reformados ou aposentados, casados ou em união de facto e na sua maioria a viverem acompanhados e com um nível socioeconómico maioritariamente médio e baixo. Estas características encontram-se em linha com o padrão dos dados nacionais registados nos últimos relatórios do Observatório Nacional da Diabetes (Gardete Correia et al., 2013; Correia et al., 2014; Correia et al., 2015).

5.2 PERFIL CLÍNICO E CONTROLO METABÓLICO DA AMOSTRA

Na população em estudo, o tempo de evolução da doença desde o diagnóstico variou entre o 1 e 42 anos, sendo que o tempo médio de duração da doença foi de 9,08 anos. A maioria (72%) dos diabéticos afirmaram ter uma evolução da doença desde o diagnóstico inferior a 10 anos e 22,1% dos indivíduos entre os 11-20 anos. Estes valores do tempo de evolução da doença são superiores aos apresentados por outros estudos, quer seja no contexto português (Cardoso, 2015; Santos et al., 2014) quer seja noutras regiões (Arulmozhi & Mahalakshmy, 2014; Voorham et al., 2011).

Admitimos que estes valores podem ter algum viés de memória, pois a questão da duração da doença era colocada diretamente aos indivíduos durante a entrevista, não sendo possível a confirmação posterior. Independentemente deste possível desvio, a duração da doença tem sido vista por alguns autores como um fator de risco global, porque, como é uma doença silenciosa, é difícil de ser diagnosticada precocemente.

Assim, alguns resultados mostram uma clara associação entre a diabetes e o aumento da mortalidade por qualquer causa, sendo esta relação estatisticamente significativa em indivíduos onde a diabetes foi diagnosticada pelo menos há 10 anos (Martínez et al., 2014).

A duração da doença também é um fator de risco para o seu controlo, em especial quando associado à idade elevada e a níveis de escolaridade mais baixos, como é o caso da nossa população (Chen et al., 2011). Com o aumento da idade e duração da doença o empoderamento diminui, criando limitações à autonomia individual (Tol, Shojaeezadeh, Sharifirad, Alhani, & Tehrani, 2012).

Mas, se por um lado a duração da doença tem sido ultimamente assumida como um fator preditivo de comportamento de autocuidado (Leite et al., 2014), viver com uma doença crónica não significa necessariamente compreendê-la de modo a geri-la em toda a sua complexidade e extensão (Holmström & Rosenqvist, 2005). Com efeito, desde há alguns anos que o modelo de abordagem da doença crónica baseado em práticas centradas no doente, promovendo o seu “empowerment”, a sua capacitação, informação e envolvimento com a equipa de saúde, tem demonstrado ser o mais eficaz (Funnell & Anderson, 2004).

Este modelo de abordagem é tão mais importante, quanto hoje se sabe da complexa relação entre genética, epigenética e o ambiente na suscetibilidade à diabetes tipo 2 e à obesidade (Drong, Lindgren, & McCarthy, 2012; Ling & Groop, 2009).

No nosso estudo constatámos mais uma vez esta estreita ligação entre diabetes e obesidade, o que denuncia um elevado risco de insulinoresistência destes indivíduos. De facto, verificamos nos homens valores médios de IMC de 30,26 Kg/m², tendo apenas 10,1% um IMC normal entre 18,5 e 24,9 Kg/m². Nas mulheres o valor médio de IMC foi de 30,83 Kg/m², com 13,5% das mulheres dentro do valor de IMC considerado normal (18,5-24,9 Kg/m²). Globalmente temos uma população com excesso de peso, onde 38,9% se situa no estado ponderal de pré-obesidade, 32,4% na obesidade grau 1 e 12,8% na obesidade grau 2. Estes dados mantêm-se em linha com os dados recolhidos no âmbito do estudo PREVADIAB, com perto de 90% da população portuguesa com diabetes a apresentar excesso de peso (Correia et al., 2015). Os resultados são também concordantes com os resultados observados noutros estudos realizados em diferentes locais e geografias, com indivíduos de outras raças ou etnias, verificando-se, assim, a existência de uma relação entre o IMC e a diabetes (Cardoso, 2015; Santos et al., 2014; Lopez et al., 2014; Winkelmann & Fontela, 2014).

O estado ponderal da nossa amostra é tanto mais grave quando os resultados revelaram uma população envelhecida (64,2% ≥ 65 anos) em que 51,1% não têm hábitos de prática de atividade física e apenas 13,4% pratica atividade física três ou mais vezes por semana. Comparativamente aos dados obtidos em contexto nacional, os do nosso estudo são substancialmente inferiores à prevalência de prática de exercício regular (40,59%), verificada no estudo de Mendes et al. (2013) numa população de pessoas com diabetes tipo 2 (Mendes et al., 2013). Mesmo comparando com as práticas de atividade física regular da população portuguesa idosa, nos homens verifica-se uma prevalência de 44,6 % e nas mulheres uma prevalência de 27,8 % (Baptista et al., 2011), sendo estes valores claramente superiores à prevalência de prática de exercício da nossa amostra.

Desde há muito que é reconhecido o benefício da prática de exercício físico na melhoria e controlo das anomalias metabólicas da diabetes tipo 2, sendo tanto maior o benefício quando utilizado precocemente no processo de progressão da resistência insulínica para a

intolerância à glicose (Lazzoli, 2000). Por isso a prática de atividade física faz parte de todas as recomendações e orientações nacionais e internacionais como uma estratégia terapêutica não farmacológica fundamental e básica para o controlo glicémico, redução do risco cardiovascular e prevenção ou retardamento da progressão da diabetes (Colberg et al., 2010; International Diabetes Federation Guideline Development Group, 2014; American Diabetes Association, 2015).

Independentemente do tipo de exercício físico, a sua promoção é muito importante como uma componente fundamental das estratégias de prevenção e tratamento na diabetes tipo 2 e está muito ligada ao efeito da perda de peso e redução da massa adiposa, como bem demonstram os estudos Look AHEAD Study e The HART-D Study (Jakicic et al., 2009; Pandey et al., 2015).

Neste particular os nossos resultados impõem que se implementem medidas junto dos indivíduos com diabetes tipo 2, que promovam e incentivem a uma mudança de comportamento face à prática de atividade física regular. Naturalmente, adaptada às aptidões e condicionantes próprias da faixa etária desta população.

Apesar da reduzida prática de atividade física demonstrada pelos diabéticos inquiridos, no controlo glicémico 69,5% dos diabéticos têm um valor de HbA1c inferior a 6,5%, com uma média da população estudada de HbA1c de 6,65%. Comparando estes nossos resultados com os valores médios nacionais referidos para as Unidades de Saúde Familiar, onde apenas 52,2% dos indivíduos apresentam um valor médio de HbA1c 6,8% (Correia et al., 2015), estes nossos resultados são bem diferentes.

Perante estes resultados estamos na presença de uma população de diabéticos que apresenta um controlo glicémico adequado, o que nem sempre se verifica noutras populações (Bauer & Nauck, 2014; Lopez et al., 2014). Excluindo os fatores clínicos, como a anemia hemolítica, a insuficiência renal e a anemia severa por deficiência de ferro, que podem interferir com os resultados plasmáticos da HbA1c (Little & Rohlfing, 2011), julgamos que estes resultados relativos ao controlo glicémico podem ser devidos a uma estratégia de intensificação da terapêutica farmacológica. Temos esta convicção baseada na quantidade de

medicamentos que os elementos da nossa amostra tomam diariamente, cerca de 6 comprimidos no total, sendo 1,52 comprimidos de antidiabéticos orais.

De facto, a intensificação da terapêutica farmacológica dirigida para reduzir a HbA1c (<6,5%), valor-alvo terapêutico que pode não ser o mais indicado para todos os indivíduos com diabetes tipo 2, especialmente idosos ou doentes em fase inicial da doença, deve obrigar a reflexão sobre a prática terapêutica. Apesar de o estudo UKPDS (King, Peacock, & Donnelly, 1999; Holman, Paul, Bethel, Matthews, & Neil, 2008) propor um intensivo controlo da glicémia como medida preventiva para reduzir os eventos cardiovasculares e mortalidade associada, nem sempre estes “*outcomes*” ou consequências em saúde se atingem sem a intensificação da terapêutica medicamentosa.

Os resultados observados no estudo ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group) confirmaram isto mesmo. Neste estudo comparou-se a terapêutica padrão com a terapêutica intensiva para atingir os níveis de hemoglobina glicada considerados normais (HbA1c <6,5%), durante um período de observação de 3 anos, em cerca de 10.000 doentes diabéticos tipo 2 e não se verificou redução significativa dos grandes eventos cardiovasculares (Gerstein et al., 2008).

Resultados similares foram também observados mais recentemente num outro estudo de larga base epidemiológica, com 47.970 doentes diabéticos tipo 2 e com seguimento de 4 a 5 anos. Verificou-se que os doentes com intensificação do controlo glicémico para valores de HbA1c<6% aumentaram o risco de doenças cardiovasculares comparativamente com os doentes com um controlo glicémico de HbA1c entre 7,0-7,9% (Currie et al., 2010).

Esta evidência permite-nos concluir que o controlo glicémico pode ser evidentemente benéfico para a prevenção, desenvolvimento e progressão das complicações microvasculares e macrovasculares, mas não por qualquer meio e de igual modo para todos os doentes. A intensificação do controlo metabólico ainda não demonstrou totalmente o seu impacto sobre a doença cardiovascular e mortalidade (Araki, 2011).

Como podemos constatar pelas patologias associadas à diabetes mellitus presentes na grande maioria dos diabéticos deste estudo, como a hipertensão arterial (69,5%), a obesidade

(69,5%), a aterosclerose (37,3%) e pelas consequências da diabetes, a retinopatia (22,7%), a insuficiência renal (12,3%), o pé diabético (7%), é grande o impacto da diabetes. Para além destas patologias, os doentes assumem ter outros problemas menos prevalentes, como arritmias cardíacas, angina de peito, artrite e artrose, patologias cuja presença em idosos é mais acentuada.

Este elenco de patologias percebidas pelos doentes são na realidade as multimorbilidades dos indivíduos diabéticos, surgindo na maioria dos estudos sobre diabetes tipo 2, apenas variando as taxas de prevalência (Burns & Skelly, 2005; Tang, Yuan, & Tseng, 2005; Tang, Pang, Chan, Yeung, & Yeung, 2008; Wu et al., 2011; Leite et al., 2014; Lopez et al., 2014; Winkelmann & Fontela, 2014).

Em relação à pressão arterial, constatámos uma disparidade de valores entre a pressão arterial sistólica e a pressão arterial diastólica. Isto é, em 74,6% dos indivíduos registámos valores de pressão arterial sistólica superiores a 130,00 mmHg (média=138,02mmHg), enquanto a pressão arterial diastólica surge superior a 80,00 mmHg em apenas 23,2% dos diabéticos.

De acordo com a Norma a Direção-Geral da Saúde para a Hipertensão Arterial (Direção-Geral da Saúde, 2013) e a declaração científica conjunta da European Society of Cardiology (ESC) e da European Association for the Study of Diabetes (EASD) (Rydén et al., 2013) em que preconizam, como uma primeira medida para a prevenção e/ou redução do risco cardiovascular, uma pressão arterial situada entre 130/80mmHg e 140/85mmHg, consideramos assim a existência de hipertensão arterial nesta população de diabéticos. Deve notar-se que a redução acentuada da pressão arterial pode ser associada com um risco aumentado de eventos adversos graves, especialmente em doentes de idade avançada e com um tempo de evolução da diabetes tipo 2 elevado (Rydén et al., 2013), como é o caso da nossa amostra.

Quanto ao perfil lipídico da amostra, a quase totalidade (95,4%) dos diabéticos apresentam valores elevados de colesterol total (≥ 190 mg/dl), o que configura uma situação de dislipidémia (Direção-Geral da Saúde, 2015). Apesar da elevada prevalência desta situação associada à diabetes, nenhum doente referiu sofrer dela. Talvez a explicação esteja no facto

de ser uma situação muito associada à obesidade e com ela ser confundida ou porque os doentes não a entendem como doença ou fator de risco.

Ainda dentro do perfil lipídico, verificámos que 77,9% dos indivíduos apresentam valores considerados normais (<115 mg/dl) do colesterol-LDL. Também os valores de colesterol-HDL para os homens (>40mg/dl) e para as mulheres (>45mg/dl) se apresentavam claramente satisfatórios, 68,1% e 86,5% respetivamente (Direcção-Geral da Saúde., 2015).

Estes dados, relativos às comorbilidades presentes na nossa amostra e os respetivos valores clínicos encontrados, podem sugerir que o controlo metabólico evidenciado resulta particularmente da administração de medicamentos, já que a prática de atividade física é muito reduzida. Esta estratégia de intensificação da medicação potencia a polimedicação, levando em muitos casos a uma situação designada por “Potential Overtreatment” principalmente em diabéticos idosos (Lipska et al., 2015; Lipska et al., 2016).

A ser assim, tratando-se de uma população idosa, o tratamento tem que ser mais do que nunca individualizado e devidamente avaliados os potenciais benefícios e malefícios do controlo glicémico intensivo. Esta abordagem centrada no indivíduo diabético, designada por “Patient-centered decisions”, obriga a uma situação de compromisso entre o cuidador e a pessoa que sofre de diabetes, levando em linha de conta a expectativa de vida útil, as necessidades reais do doente, as suas preferências e a sua capacidade de atingir o alvo glicémico adequado, minimizando a polimedicação ou polifarmacoterapia (Lipska et al., 2016).

5.3 PERFIL TERAPÊUTICO DA AMOSTRA

Nos últimos anos verificou-se um enorme progresso na gestão terapêutica da diabetes tipo 2, muito ligado à correção do estilo de vida, particularmente ao nível da alimentação e atividade física. Esta estratégia terapêutica tem contribuído para aliviar o fardo da diabetes, quer para o indivíduo doente, quer para os sistemas de saúde.

Relativamente à terapêutica farmacológica para a diabetes tipo 2, temos assistido a alguns progressos no desenvolvimento de novos fármacos, novas abordagens terapêuticas,

visando novas vias metabólicas que prometem melhorar o controlo da doença e das complicações associadas (Fonseca, 2014). No entanto, a doença continua a ser um desafio por causa da sua elevada incidência e prevalência, bem como por causa da progressão da doença e comorbilidades associadas.

Neste sentido, as recomendações nacionais para a terapêutica farmacológica da diabetes tipo 2, em conjunto com os consensos internacionais da ADA (American Diabetes Association) e da EASD (European Association for the Study of Diabetes), continuam a preconizar a metformina como o fármaco de eleição, em especial nas pessoas com obesidade ou com sobrecarga ponderal. Em termos de terapêuticas de segunda linha, quando a metformina é inadequada, as propostas são mais flexíveis recomendando estas autoridades uma individualização dos objetivos e das estratégias terapêuticas, centrando o tratamento na pessoa com diabetes e promovendo a partilha das decisões entre os profissionais de saúde e os doentes (Direcção-Geral da Saúde, 2013; Duarte, Melo, & Nunes, 2015).

Assim, na maioria das pessoas com diabetes tipo 2 o regime terapêutico reflete os diversos medicamentos prescritos para as várias patologias de que sofrem. Estes dois fatores, diabetes tipo 2 e outras morbilidades associadas, conjugados com a idade avançada da maioria destes doentes, são por si só preditores de polimedicação.

A definição de polimedicação tem sido objeto de alguma controvérsia, tendo a Organização Mundial de Saúde definido polimedicação como "a administração de vários medicamentos ao mesmo tempo ou a administração de um número excessivo de medicamentos" (World Health Organization, 2004). Todavia, esta definição causava alguma ambiguidade quanto ao que se podia considerar número excessivo de medicamentos, tendo-se assumido para fins de investigação e comumente aceite o uso concomitante de cinco ou mais medicamentos como um "cut-off" aceitável para descrever a polimedicação (Banerjee et al., 2011; Bushardt et al., 2008; Kutsal et al., 2009; Nordin Olsson, Runnamo, & Engfeldt, 2011; Viktil et al., 2006).

Mas, se na maioria dos casos a polimedicação é justificadamente necessária, não deixa ainda assim de acarretar riscos de eventos adversos ou interações medicamentosas, especialmente numa sociedade tão envelhecida. Por isso a polimedicação deve ser analisada

não só numa perspetiva de quantidade, mas também de qualidade dos medicamentos administrados (Kutsal et al., 2009; Laroche et al., 2009; Hilmer & Gnjidic, 2009).

Relativamente à nossa amostra, como já atrás foi descrito, a maioria dos indivíduos eram idosos (64,2% tinham mais de 65 anos) e apresentavam para além da diabetes tipo 2 várias outras situações. Nesta perspetiva os resultados obtidos foram claros e concordantes com outros autores que atestam ao longo do tempo a permanente coexistência com a diabetes de: hipertensão, obesidade, aterosclerose, retinopatia e insuficiência renal (Grant, Devita, Singer, & Meigs, 2003b; Kirkman et al., 2012; Papazafiropoulou et al., 2014; Bauer & Nauck, 2014).

Conforme verificámos, o número de medicamentos por doente variou de 1 a 13, com uma média diária de 5,96 medicamentos, o que inclui particularmente medicamentos para o tratamento da hiperglicémia, hipertensão arterial e dislipidémia. Estes nossos resultados estão em sintonia com um estudo realizado na Grécia, onde a polimedicação verificada em doentes diabéticos tipo 2 também variou de 1 a 13 medicamentos, mas a média foi ainda superior ($6,6 \pm 2,5$) (Papazafiropoulou et al., 2014).

Os resultados mostraram-nos ainda que 45,1% dos indivíduos diabéticos toma entre 5 a 7 comprimidos por dia e 26,1% dos diabéticos toma mais de 7 comprimidos por dia. Considerando a definição de polimedicação, estamos perante uma população em que 71,2% dos indivíduos diabéticos são polimedicados. Esta proporção de polimedicação verificada na amostra em estudo é superior aos resultados relatados por alguns estudos com doentes diabéticos, respetivamente, média de 4,1 e 4,2 medicamentos (Bruggen et al., 2009; Grant, Devita, Singer, & Meigs, 2003a). Ao contrário, em dois estudos mais recentes encontraram-se resultados que apontam uma taxa de polimedicação superior à nossa amostra (Bauer & Nauck, 2014; Papazafiropoulou et al., 2014). Todavia, a nossa proporção de polimedicação pode ainda ser maior pois não foi possível avaliar os medicamentos sem receita médica obrigatória que eventualmente estes doentes possam estar a tomar sem conhecimento do médico.

Entre outros problemas, a polimedicação esta associada a reações adversas, a aumento de interações medicamentosas, diminuição da adesão à terapêutica, aumento dos custos para o doente e diminuição da qualidade de vida (Austin, 2006; Emslie-Smith, Dowall, & Morris,

2003). Assim, a prescrição de medicamentos deve ser o mais simples possível e adequada às necessidades, conveniências e possibilidades da cada pessoa que sofre de diabetes. Tratando-se de uma população idosa o tratamento deve ser mais do que nunca individualizado.

Ao classificarmos os medicamentos por grupo farmacoterapêutico, constatámos que os medicamentos mais utilizados pertenciam ao aparelho cardiovascular, com uma média de 2,67 comprimidos por pessoa. A prevalência de HTA (74,6%) parece justificar os dados encontrados, nomeadamente: 40,62% das pessoas tomavam pelo menos um medicamento anti-hipertensor, 29,69% faziam dois anti-hipertensores diferentes, 11,76% tomavam três anti-hipertensores diferentes e 4,76% tomavam quatro anti-hipertensores diferentes.

A existência de 95,4% dos doentes com valores de colesterol total ≥ 190 mg/dl, promove a utilização de medicamentos antidislipidémicos, sendo que 54,62% dos diabéticos tomavam uma estatina e 6,72% tomavam fibratos. Regista-se, ainda, que 3,36% doentes tomavam diariamente uma estatina e um fibrato.

Os medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas, designadamente, os antidiabéticos orais, eram o segundo grupo farmacoterapêutico de medicamentos mais consumidos e cada pessoa com diabetes tomava em média 1,52 comprimidos por dia.

Em terceiro lugar encontrámos como os mais utilizados, em média 0,63 comprimidos por doente e por dia, os medicamentos para o sistema nervoso central, designadamente, ansiolíticos, sedativos, hipnóticos e antidepressivos.

Relativamente aos resultados obtidos quanto ao consumo dos medicamentos para o aparelho cardiovascular e doenças endócrinas, estudos realizados em contextos diferentes, mas com doentes diabéticos tipo 2, apresentam também um predomínio destes medicamentos nestes doentes (Hamnvik & McMahon, 2009; Bauer & Nauck, 2014).

Contudo, ao analisarmos o consumo dos medicamentos para o sistema nervoso central, em especial os psicofármacos onde se incluem os ansiolíticos, sedativos, hipnóticos e antidepressivos, não encontrámos paralelo em nenhum estudo consultado. Isto pode estar relacionado com o facto de Portugal apresentar uma elevada prevalência de doenças mentais com destaque para a depressão major ou uma maior facilidade de prescrição ou mesmo uma

mais baixa qualidade de vida (Direcção-Geral da Saúde, 2013). Os dados publicados sobre os valores do consumo e/ou prescrição deste grupo de medicamentos em Portugal é dos mais elevados da Europa e constituem um importante problema de saúde pública (Furtado, 2013).

Considerando o regime terapêutico em monoterapia de antidiabéticos orais, os mais utilizados foram as biguanidas, com 149 pessoas (41,74%) a tomarem exclusivamente a metformina. Seguindo-se 28 pessoas (7,84%) a tomar a combinação em dose fixa metformina+vildagliptina. Apenas 25 pessoas (7%) tomavam sulfonilureias, 13 pessoas (3,64%) tomavam dose fixa de metformina+sitagliptina e 10 pessoas (2,8%) estavam a tomar inibidores DPP-4.

Apesar de o nosso estudo ter decorrido em várias unidades de saúde familiar da região de Coimbra, comparando estes resultados com os de outro estudo realizado apenas numa unidade de saúde familiar do norte de Portugal, verificamos uma utilização da biguanida em monoterapia (39,9%) muito próxima do nosso valor (Cardoso, 2015).

Quando comparamos as associações farmacológicas do regime terapêutico, os valores são substancialmente diferentes. A biguanida é utilizada por 223 doentes (62,5%), seguindo-se 111 doentes (31,1%) que utilizam as sulfonilureias, 60 doentes (16,8%) utilizam a combinação metformina+vildagliptina, 43 doentes (12%) usam a metformina+sitagliptina e apenas 36 doentes (10,1%) utilizam os inibidores DPP-4. Os resultados encontrados neste estudo ao nível das associações farmacológicas do regime terapêutico diferem do estudo realizado por Cardoso (2015), cuja associação mais frequente é biguanida+incretina (19,5%).

Comparando mais uma vez os nossos resultados com o estudo realizado na Grécia, os resultados deste apresentam outros valores de consumo substancialmente mais elevados, designadamente, para a metformina (80%), para os inibidores DPP-4 (37,1%) e para a associação metformina+inibidores DPP-4 (28,3%) e menor consumo das sulfonilureias (17,6%) (Papazafiropoulou et al., 2014).

Estas diferenças de regime terapêutico podem ser explicadas pelo facto dos nossos doentes terem um controlo glicémico adequado e por isso não necessitarem de uma intensificação da terapêutica.

5.4 OS EVENTOS ADVERSOS PERCEBIDOS

Relativamente à prevalência dos eventos adversos relatados pelos inquiridos, constatámos que aqueles doentes que tomavam o medicamento em dose fixa de metformina+sitagliptina manifestaram mais eventos adversos (97,7%), comparativamente com os doentes que tomavam metformina (96,4%), sulfonilureias (93,7%), inibidores DPP-4 (97,2%) ou mesmo metformina+vildagliptina (96,7%). Estes dados permitem dizer que é necessário constantemente otimizar os dados de vigilância e segurança dos medicamentos antidiabéticos orais, particularmente dos medicamentos mais recentes, como a sitagliptina e a vildagliptina (Akiyode & Adesoye, 2015; Karagiannis, Boura, & Tsapas, 2014).

Os restantes medicamentos das classes das tiazolidinedionas e nateglinidas, bem como os medicamentos metformina+rosiglitazona, metformina+glibenclamida e glimepirida+pioglitazona, não tiveram expressão estatística. Julgamos que estes medicamentos antidiabéticos são menos utilizados por causa dos seus principais efeitos secundários, como o aumento de peso, anemia e edemas nas pernas associados às tiazolidinedionas. As sulfonilureias e as nateglinidas estão associadas a episódios de hipoglicemia e aumento de peso.

Cada indivíduo diabético manifestou em média 5,04 eventos adversos independentemente da terapêutica, sendo os mais mencionados: artralguas (média 1,84), parestesias (média 1,54), flatulência (média 1,52), reações alérgicas (média 1,36), aumento de peso e edemas periféricos (média 1,31). Apesar da utilização registada de sulfonilureias, nenhuma pessoa relatou episódios de hipoglicémia.

Os eventos adversos mais relatados, codificados de acordo com o sistema MedDRA, afetaram principalmente o sistema músculo-esquelético, o sistema nervoso e o sistema gastrointestinal. Estes resultados são concordantes com outros estudos (Jácome de Castro et al., 2015).

Quando comparado o número de eventos adversos em função da monoterapia, terapia dupla e tripla com antidiabéticos orais, verificámos que as pessoas que faziam terapêutica

tripla manifestaram mais eventos adversos (média 5,30), a seguir as pessoas com monoterapia (média 5,16) e por último as da terapia dupla (média 4,71).

Apesar de a literatura consultada dificultar uma comparação linear dos resultados, quer pelas características das amostras em estudo, quer pelos métodos empregues, quer pela duração e contexto em quem foram obtidos, os efeitos adversos percebidos pelos diversos doentes com diabetes tipo 2 são algo coincidentes. Assim, no nosso estudo a menor proporção de eventos adversos inerentes à administração em monoterapia, designadamente da metformina, está em conformidade com as taxas de incidência da maioria dos estudos consultados, respetivamente, 8,3%, 8,6%, 54% 59,7% (Asche et al., 2008; Asche et al., 2008a; Rosenstock et al., 2006; Belcher et al., 2005).

Tal como no nosso estudo, os resultados de estudos efetuados com doentes sujeitos a combinação de antidiabéticos orais têm demonstrado taxas de incidência de eventos adversos mais elevadas, respetivamente, 34% (Vexiau et al., 2008), 69,2% (Seufert & Urquhart, 2008), 68% (Garber et al., 2006) e 58,1% (Matthews et al., 2005).

5.5 MEDIDA DE ADESÃO AOS TRATAMENTOS - MAT

À semelhança de outros autores, para caracterizar a adesão ao tratamento farmacológico, considerámos como aderente e não-aderente o indivíduo que obteve valor ≥ 5 pontos e < 5 , respetivamente, na escala de MAT (Medida de Adesão aos Tratamentos). Assim, foram considerados como não-adesão ao tratamento os valores obtidos de 1 a 4, relacionados às respostas “sempre”, “quase sempre”, “com frequência” e “às vezes”. Para adesão/manter o tratamento, consideraram-se os valores obtidos 5 e 6, correspondentes às respostas “raramente” e “nunca” (Faria et al., 2014).

No que se refere à consistência interna da escala de MAT usada para avaliar a adesão à terapêutica, o valor do alfa de Cronbach encontrado de 0,74 (varia entre 0,68 e 0,74) é considerado uma boa medida (Terwee et al., 2007) e está dentro dos valores encontrados por outros investigadores (Delgado & Lima, 2001; Boas, Lima, & Pace, 2014).

Dos 357 participantes no nosso estudo, 327 (91,6%) indivíduos foram considerados como aderentes e 30 (8,4%) como não-aderentes. A média obtida para a adesão ao tratamento farmacológico foi de 5,72 ($\pm 0,49$), pelo que se pode dizer que a amostra estudada tem uma elevada adesão à terapêutica farmacológica para a diabetes tipo 2. Estudos desenvolvidos em amostras de indivíduos com DM2 e que utilizaram a mesma medida de adesão aos tratamentos medicamentosos (MAT) encontraram valores de adesão inferiores ao nosso estudo, respetivamente, 78,3%, 84,4% e 86,3% de adesão (Gimenes, Zanetti, & Haas, 2009; Faria et al., 2014; Jannuzzi et al., 2014). Porém, outros investigadores utilizando a mesma medida encontraram níveis de adesão superiores aos nossos (95,7%) (Boas, Foss, Freitas, & Pace, 2012; Boas, Foss-Freitas, & Pace, 2014).

A elevada adesão ao tratamento medicamentoso verificado na nossa amostra parece traduzir-se num bom controlo metabólico da doença, observado pelos valores médios de HbA1c (6,65%) registados. Outros estudos revelam também esta associação entre uma boa adesão e um controlo metabólico eficaz (Chua & Chan, 2011; Seng & Jong, 2008). Isto sugere que a adesão à terapêutica é um determinante importante no controlo metabólico da doença e dos seus efeitos clínicos.

A este propósito, os nossos resultados permitem-nos pensar que estamos perante uma população de diabéticos com práticas e comportamentos em conformidade com as necessidades do regime terapêutico.

No que se refere aos fatores relacionados com o regime terapêutico prescrito, em especial o número de medicamentos administrados, não se verificou associação entre o número de medicamentos administrados por dia (média de 5,96 medicamentos) e a adesão. Resultados semelhantes, de não associação entre o número de medicamentos por dia e a adesão, foram encontrados por outros pesquisadores (Bezie et al., 2006; Manan et al., 2014). Tal como noutro estudo a medicação oral ou injetável parece não afetar a adesão, embora se reconheça que a redução da complexidade e carga de tratamento podem contribuir para a adesão (Chew, Sherina, & Hassan, 2015).

Nesta dimensão da adesão associada ao número de medicamentos administrados diariamente, nem todos os resultados são concordantes. Assim, observam-se resultados em

que o número de indivíduos não-aderentes aumentou à medida que o número de fármacos também aumentou (Mathew & Rajiah, 2014).

Face aos resultados obtidos acerca da relação entre a adesão e o número de medicamentos administrados, podemos inferir que o número de medicamentos orais administrados, só por si, não é um fator preditor de não-adesão. Contudo, no nosso estudo, quando se relacionou a adesão com os medicamentos das principais classes terapêuticas de antidiabéticos orais, observou-se uma associação negativa e significativa da adesão com o medicamento em dose fixa de metformina+sitagliptina ($p=0,034$). Este achado parece sugerir que os doentes que fazem diariamente antidiabéticos orais pertencentes à classe das Biguanidas, Sulfonilureias, Inibidores DPP-4 e metformina+vildagliptina evidenciam melhor nível de adesão do que aqueles que fazem metformina+sitagliptina.

Considerando a relação entre a adesão e os efeitos adversos destes medicamentos, este estudo evidencia uma correlação negativa e estatisticamente significativa ($r= -0,21$; $p=0,000$) da adesão com o número de eventos adversos percebidos pelos doentes. Perante estes resultados podemos afirmar que os doentes que manifestam maior número de eventos adversos tendem a evidenciar pior adesão aos antidiabéticos orais. Tal como neste estudo, a interferência dos efeitos adversos na adesão aos tratamentos já foi observada noutros estudos (Grant et al., 2003; Pollack et al., 2010).

5.6 QUALIDADE DE VIDA DAS PESSOAS COM DIABETES

No que diz respeito à qualidade de vida dos indivíduos do nosso estudo, foi observado um valor médio para o índice de qualidade de vida EQ-5D-3L de 0,675 e para o estado de saúde geral EQ-VAS um valor médio de 64,14 para um máximo de 100. Comparados estes resultados com os valores normativos da população geral portuguesa de EQ-5D-3L: 0,758 e EQ-VAS:74,9 (Lara Noronha Ferreira et al., 2014; Ferreira et al., 2013) os valores encontrados são consideravelmente mais baixos. Era esperada esta diferença, mas, ainda assim, são ligeiramente superiores ao score encontrado noutro estudo com doentes diabéticos tipo 2, EQ-5D-3L: 0,639 (Mulhern & Meadows, 2013).

Quando avaliámos a qualidade de vida dos indivíduos através de uma medida específica para diabéticos (DHP-18), encontramos os valores médios de Tensão psicológica, 12,28 de Barreiras à atividade, 22,56 e de Alimentação desinibida, 34,73. Estes valores são inferiores para as três dimensões (Tensão psicológica, 18,82; Barreiras à atividade, 23,37; Alimentação desinibida, 35,80) no estudo realizado por Mulhern & Meadows (2013). Como nesta medida ao maior valor obtido corresponde a pior qualidade de vida, confirmamos no nosso estudo que a dimensão Alimentação desinibida é a que tem maior impacto na vida das pessoas com diabetes tipo 2. Estes resultados estão perfeitamente em linha com outros estudos (Mulhern & Meadows, 2012; 2013; Ruddock et al., 2010) que demonstram a dificuldade destes doentes para alterarem os seus hábitos alimentares.

Tal como seria expectável, estes resultados demonstram o impacto da diabetes tipo 2 na qualidade de vida das pessoas, quer seja avaliada por medidas específicas ou genéricas da saúde. Os resultados são elucidativos e permitem verificar que o estilo alimentar pode ser um dos problemas-chave na génese da diabetes tipo 2.

O comportamento de adesão no doente crónico é um processo dinâmico e complexo que deve ser avaliado em toda a sua extensão, de modo a permitir compreender e adequar o tratamento ao indivíduo. Neste sentido, julgamos que a dimensão dos regimes medicamentosos tem sido pouco valorizada na não-adesão aos tratamentos e por isso concordamos que deve ser objeto de maior atenção por parte dos profissionais de saúde que acompanham o doente crónico (Gimenes et al., 2009), porque estes medicamentos potenciam eventos adversos que, para além de interferirem com o nível de adesão, influenciam também a qualidade de vida relacionada com a saúde.

Em particular no nosso estudo os dados obtidos mostram uma correlação negativa e estatisticamente significativa da adesão ao tratamento farmacológico com o perfil de saúde (DHP-18) das pessoas com diabetes em todas as suas dimensões (Tensão psicológica: $r=-0,23$ e $p<0,001$; Barreiras à atividade: $r=-0,15$ e $p=0,005$; Alimentação desinibida: $r=-0,35$ e $p<0,001$). Também com a medida genérica de qualidade de vida (EQ-5D-3L), verificámos uma correlação positiva e estatisticamente significativa da adesão ao tratamento medicamentoso com a qualidade de vida (Estado de saúde geral: $r=+0,12$ e $p=0,026$; Índice de qualidade de

vida geral: $r=+0,16$ e $p=0,002$). As pessoas com diabetes que melhor aderem aos medicamentos para o controlo da diabetes percebem melhores níveis de qualidade de vida relacionada com a saúde. Os dados obtidos corroboram os que foram encontrados por Jannuzzi et al. (2014), onde a qualidade de vida relacionada com a saúde parece estar concordância com a adesão à terapêutica (Jannuzzi et al., 2014). Porém, no estudo realizado por Saleh et al. (2014) não se verifica esta associação de um modo tão significativo (Saleh et al., 2014).

Por outro lado, os indivíduos que experienciam mais eventos adversos aos medicamentos tendem a revelar pior qualidade de vida relacionada com a saúde em todas as dimensões avaliadas (Tensão psicológica: $r=+0,30$; Barreiras à atividade: $r=-+0,20$; Alimentação desinibida: $r=+0,22$ e $p<0,001$; Estado de saúde geral: $r=-0,29$; Índice de qualidade de vida geral: $r=-0,45$ e $p<0,001$). Os mesmos resultados foram observados no estudo de Florez et al. (2010) onde os sintomas gastrointestinais (diarreia, dor abdominal, azia, náuseas, distensão abdominal e vômitos), provocados pelo uso de metformina, não só produziram uma significativa baixa de adesão como se registou uma menor saúde física e saúde mental nestes doentes (H. Florez et al., 2010).

No nosso estudo, para as 5 dimensões avaliadas pelo EQ-5D-3L, as pessoas com diabetes tipo 2 assumem-se, com maior frequência, no nível “sem problemas”, particularmente no que diz respeito às dimensões Mobilidade, Cuidados pessoais e Atividades habituais. Porém, verificámos que nas dimensões Dor/mal-estar e Ansiedade/depressão, a frequência dos que responderam “problemas moderados” e “problemas extremos” é maior. Quando comparamos estes resultados com amostras de pessoas com diabetes tipo 2 em contextos sociais diferentes, verificamos que as dimensões Dor/mal-estar e Ansiedade/depressão são também as mais afetadas, tal como no nosso estudo (Saleh et al., 2014).

De facto, uma das morbilidades associadas mais prevalentes nos indivíduos com diabetes tipo 2 é a depressão nas suas diferentes formas, moderada ou grave (Ruddock et al., 2010). Como alguns autores já fizeram notar, parece existir nas pessoas com diabetes tipo 2 uma clara valorização das dimensões psíquicas em relação às físicas, possivelmente por estas terem maior impacto nas suas vidas (Lara Noronha Ferreira, Ferreira, Pereira, & Oppe, 2014;

Sakamaki et al., 2006). Os sintomas depressivos surgem frequentemente associados a situações de não-adesão, sendo mesmo um determinante de adesão (Chew et al., 2015).

Foi ainda observada neste estudo uma associação negativa e significativa entre a qualidade de vida (EQ-5D-3L e DHP-18) e o colesterol total, o colesterol-LDL e o IMC. Isto significa que aos maiores valores destes parâmetros clínicos correspondem menores valores do estado de saúde geral, do índice de qualidade de vida, da Alimentação desinibida e da Tensão psicológica ($p < 0,05$). No mesmo sentido vão os resultados encontrados por Chew, Sherina & Hassan (2015) em adultos com diabetes tipo 2 acompanhados também nos cuidados primários (Chew, Sherina & Hassan, 2015).

Os resultados aqui revelados por estes dois estudos interrogam-nos sobre o que está na sua génese, e sem termos resposta nem explicação científica para eles, avançamos com uma explicação de ordem prática e de carácter especulativo. Talvez os doentes com pior qualidade de vida querem saber menos da sua saúde, ou seja, dão menos importância à manutenção da sua saúde.

Neste sentido, os esforços para aumentar a adesão à terapêutica e assim melhorar o controlo da doença de forma mais eficaz podem passar por estratégias de intervenção e apoio psicológico ao nível dos cuidados de saúde primários.

Assim, verificámos que os indivíduos que tomavam duas classes terapêuticas de medicamentos antidiabéticos orais manifestavam sentir menos eventos adversos (média=4,71 eventos) do que aqueles que tomavam apenas uma classe terapêutica (monoterapia) de medicamentos antidiabéticos orais (média=5,16 eventos) ou do que aqueles que tomavam três ou mais classes antidiabéticos orais (média=5,30 eventos). Apesar de esta diferença não ser estatisticamente significativa ($p=0,096$), verificámos que a adesão à terapêutica é mais elevada nas pessoas que tomavam medicamentos antidiabéticos orais em monoterapia, comparadas com aquelas que faziam terapêutica dupla ou tripla de antidiabéticos orais. A elevada adesão medicamentosa verificada na nossa amostra pode ser atribuída ao modelo de tratamento praticado, que se caracteriza por ser maioritariamente monoterapia, facilitando deste modo a manutenção terapêutica.

No que diz respeito ao perfil de saúde do diabético (DHP-18), regra geral as pessoas que tomavam duas, três ou mais classes diferentes de antidiabéticos orais em simultâneo revelam pior qualidade de vida, do que aqueles que faziam monoterapia. Sendo que na dimensão específica Barreiras à atividade, registaram-se diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) da qualidade de vida em função do número de classes terapêuticas de antidiabéticos orais administradas.

Quanto à saúde geral (EQ-5D-3L), registaram-se diferenças da qualidade de vida nos indivíduos consoante o número de classes terapêuticas de antidiabéticos orais administradas. Sendo mais elevada a qualidade de vida nos indivíduos que tomavam antidiabéticos orais em monoterapia ou terapia dupla.

Face a estes resultados pode-se inferir que o número de medicamentos antidiabéticos orais utilizado (monoterapia, dupla ou tripla) influencia a qualidade de vida relacionada com a saúde, isto é, a monoterapia parece ser mais vantajosa para a qualidade de vida das pessoas com diabetes tipo 2.

Em relação ao controlo metabólico em função do número de classes terapêuticas de antidiabéticos orais, verificou-se diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) nos valores de HbA1c e Glicémia plasmática nas pessoas que tomavam apenas uma classe terapêutica de antidiabéticos orais (monoterapia) do que naqueles indivíduos com terapia dupla ou tripla. Isto significa que os indivíduos que tomavam apenas um medicamento antidiabético oral tinham a sua glicémia mais controlada.

De facto, na prática clínica só se associa um ou dois antidiabéticos orais quando o controlo é deficiente. Logo, quando os doentes permanecem em monoterapia é porque estão controlados. Aparentemente os indivíduos que tinham instituído um tratamento com terapia dupla ou tripla deviam apresentar um controlo metabólico mais adequado do que os outros com monoterapia. Todavia, apesar desta intensificação da terapêutica para a diabetes, o controlo metabólico permanece inadequado.

Estes resultados podem levar-nos a especular que estamos perante uma situação contraditória do ponto de vista terapêutico e que deve ser devidamente refletida, porque,

segundo as normas e diretrizes para o tratamento farmacológico oral da hiperglicemia na diabetes mellitus tipo 2, a adição de um segundo e terceiro fármaco deve ser feita após otimização da terapêutica anterior em que não se verificaram resultados positivos nos valores de HbA1c (Direção-Geral da Saúde, 2015; Inzucchi et al., 2012). Só se associa um ou dois ADO quando o controlo é deficiente. Estas normas e diretrizes clínicas têm desempenhado ao longo do tempo um papel importante na melhoria da saúde das pessoas com doenças crónicas como a diabetes. No entanto, como as recomendações das diretrizes atuais têm um enfoque na terapêutica para uma determinada patologia, em pessoas com multimorbilidades conduzem inevitavelmente à polimedicação, desconhecendo-se se isto traz melhores consequências em saúde (Hughes, McMurdo, & Guthrie, 2013).

Por isso alguns autores vêm demonstrando a necessidade de as normas e orientações clínicas, para as várias doenças crónicas e em especial na diabetes, serem centradas na pessoa com multimorbilidades para serem mais aplicáveis no mundo real (Hughes et al., 2013; Lian & Liang, 2014).

Neste sentido, o conceito atual de multimorbilidade centra-se na pessoa e na sua envolvência global, sendo adaptada para o português com a seguinte definição: *“A multimorbilidade é definida como qualquer combinação de uma doença crónica com pelo menos uma outra doença (aguda ou crónica), ou com um fator biopsicossocial (associado ou não), ou com um fator de risco somático. Qualquer fator biopsicossocial, qualquer fator de risco somático, a rede social, a carga das doenças, o consumo de cuidados de saúde e as estratégias de adaptação do doente podem funcionar como modificadores (dos efeitos da multimorbilidade). A multimorbilidade pode modificar os resultados em saúde e levar a um aumento da incapacidade, a diminuição da qualidade de vida ou a fragilidade.”* (Prazeres, Santiago & Simões, 2015).

De acordo com este conceito de multimorbilidade (2 ou mais problemas de saúde crónicos), um estudo realizado em Portugal verificou existir uma prevalência de indivíduos com multimorbilidades de 72,7% nos cuidados de saúde primários (Prazeres & Santiago, 2015).

Segundo Santiago (2016), as pessoas com diabetes tipo 2 apresentam uma média de 5 problemas concomitantes, o que diz bem da dimensão da multimorbilidade na diabetes (Santiago, 2016).

A situação de multimorbilidades na pessoa com diabetes 2 leva rapidamente a uma escalada terapêutica e, por consequência, à polimedicação. A polimedicação num doente com multimorbilidades, para além de dificultar a gestão da doença crónica está associada a piores resultados em saúde e aumento dos problemas relacionados com os medicamentos (Prazeres, 2016).

Neste sentido, as mais recentes orientações clínicas sugerem uma abordagem holística, centrada na pessoa com diabetes tipo 2 e nas suas multimorbilidades, realçando as necessidades específicas de cada doente (Direcção-Geral da Saúde, 2013b; Duarte et al., 2015; Hillson, 2016).

**CAPÍTULO 6 -
CONCLUSÕES E PERSPETIVAS
FUTURAS**

6.1 CONCLUSÕES

Foi definido como objetivo major desta investigação analisar a prevalência dos eventos adversos das diferentes classes de medicamentos antidiabéticos orais e a sua relação com a adesão à terapêutica e a qualidade de vida relacionada com a saúde na diabetes tipo 2.

Com a presente investigação a ser realizada nos cuidados de saúde primários, conseguiu-se obter um retrato dos comportamentos e atitudes desta população com diabetes tipo 2, face à adesão ao regime terapêutico, à perceção dos efeitos adversos aos medicamentos e à sua qualidade de vida, o qual até à data não existia.

Assim, quanto à caracterização da amostra encontrámos uma população composta maioritariamente por mulheres, com forte prevalência de indivíduos com mais de 65 anos de idade, com baixo nível de escolaridade e em situação profissional de não ativo (desempregado ou aposentado), assumindo um nível socioeconómico médio e/ou baixo e sem hábitos de prática de atividade física regular.

Globalmente temos uma população com excesso de peso onde a grande maioria dos indivíduos se situa entre o estado ponderal de pré-obesidade e obesidade grau 1 ($>30\text{Kg/m}^2$), predominantemente hipertensa ($>130/80\text{ mmHg}$), com valores elevados de colesterol total ($\geq 190\text{mg/dl}$). Ainda assim a maioria dos diabéticos apresentam valores médios de HbA1c inferiores a 7% ($\bar{x}=6,65\%$), valores considerados muito positivos.

Os resultados obtidos pela medida de adesão aos tratamentos (MAT), apesar de ser um método indireto, permite-nos inferir que esta amostra tem uma adesão à terapêutica bastante boa, independentemente do número de medicamentos administrados por dia, ou da classe dos medicamentos antidiabéticos orais administrados em monoterapia, terapia dupla ou tripla. Estes resultados da MAT, corroborados pelos resultados obtidos através da determinação da HbA1c, dois métodos de avaliação da adesão à terapêutica, convergem para a existência de comportamentos efetivos de adesão à terapêutica pelos doentes com DM2 inquiridos.

Os doentes com antidiabéticos orais em monoterapia apresentam níveis de adesão à terapêutica mais elevada do que os doentes com terapia dupla ou tripla. Por outro lado, os doentes que mais manifestaram sentir eventos adversos associados aos antidiabéticos orais evidenciaram piores níveis de adesão.

Na nossa amostra os doentes que manifestaram mais eventos adversos eram os que tomavam os comprimidos de antidiabéticos em dose fixa de metformina+sitagliptina, seguidos pelos que tomavam os inibidores DPP-4, da metformina+vildagliptina e por último a metformina e sulfonilureias.

A prevalência dos eventos adversos associados aos medicamentos antidiabéticos orais percecionados pelos doentes, influencia negativamente o perfil de saúde específico (DHP-18) e o estado de saúde genérico (EQ-5D-3L) em todas as suas dimensões. Concluimos, também, que globalmente os doentes que faziam apenas monoterapia apresentaram melhores níveis de qualidade de vida do que aqueles que estavam a fazer terapêutica dupla ou tripla.

Os resultados encontrados mostram evidência suficiente para nos permitir dizer que o controlo da HbA1c e da Glicémia plasmática é mais eficaz nos doentes em monoterapia e que os indivíduos com melhor controlo metabólico apresentam melhor qualidade de vida relacionada com a saúde.

De facto, a qualidade de vida relacionada com a saúde destas pessoas encontra-se particularmente comprometida, apontando os nossos resultados para a dimensão alimentar como a mais afetada pela doença seguida da dimensão atividade. Podemos daqui concluir que a diabetes, ao impor restrições alimentares ao indivíduo, limita-o na sua autonomia e, conseqüentemente, também na sua atividade diária.

A avaliação do estado de saúde da amostra através de uma medida genérica (EQ-5D-3L) revela-nos resultados médios (EQ-5D-3L: 0,675; EQ-VAS:64,14) significativamente mais baixos quando comparados com os valores normativos da população portuguesa (EQ-5D-3L: 0,758; EQ-VAS:74,9). Verificou-se, ainda, que as dimensões Dor/mal-estar e Ansiedade/depressão registaram piores valores do que as dimensões Mobilidade, Cuidados pessoais e Atividades

habituais. Tal como seria expectável, a diabetes tipo 2 tem um real impacto negativo na qualidade de vida relacionada com a saúde destas pessoas.

Em suma, os nossos resultados permitiram-nos compreender melhor as implicações do regime terapêutico e das suas consequências, com a adesão à respetiva modalidade terapêutica (mono, dupla ou tripla) para a DM2, com o controlo metabólico e a perceção da qualidade de vida dos doentes.

Sabendo que um maior controlo da diabetes origina menos complicações micro e macro vasculares, os nossos resultados parecem apontar para uma nova abordagem da pessoa com diabetes tipo 2. Nos cuidados de saúde primários, a melhor intervenção exige uma estratégia terapêutica personalizada e centrada na pessoa e não na doença. Nas situações crónicas cujo tratamento farmacológico é permanente, é fundamental desenhar estratégias que possam reduzir o peso da terapêutica e da sua intensificação e isto deve passar por considerar individualmente cada pessoa e o seu contexto social, familiar, educacional e económico.

O tratamento farmacológico e não farmacológico (dieta e exercício físico) da pessoa com DM2 deve ser ajustado individualmente, tendo em conta não só o nível de HbA1c e glicémia sugerido como alvo de controlo metabólico, mas todo um conjunto de fatores (literacia, crenças e conhecimento da doença, capacidade económica, suporte social e familiar, etc) que na vida real são determinantes para o envolvimento da pessoa doente no seu tratamento e na otimização das medidas prescritas.

6.1.1 LIMITES DO ESTUDO

Julgamos que a primeira limitação deste estudo prende-se com o local da aplicação do instrumento de recolha de dados, ou seja, o facto de a entrevista às pessoas com diabetes ter ocorrido durante o tempo da consulta e no espaço da unidade de saúde. A simples presença dos doentes neste local pode indiretamente exercer alguma pressão para responderem de um modo mais assertivo e eventualmente menos verdadeiro.

Uma outra limitação pode estar relacionada com o tipo de estudo efetuado e o seu enquadramento temporal. Como se trata de um estudo observacional e transversal, não permite obter uma leitura da dinâmica da evolução dos efeitos adversos, dos determinantes de adesão e da qualidade de vida dos indivíduos ao longo de um determinado período de tempo.

A amostra definida para este estudo cumpre os requisitos de representatividade estatística. Todavia, seria importante obter uma amostra de dimensões maiores para generalizações mais robustas.

6.2 PERSPETIVAS FUTURAS

Tendo por base os resultados encontrados e sabendo que estamos perante uma patologia de elevada complexidade e multidimensional como é a diabetes tipo 2, que na realidade atinge particularmente indivíduos mais velhos e portanto mais suscetíveis ao risco de eventos adversos a medicamentos, permitimo-nos avançar algumas sugestões de estudos futuros.

Assim, no sentido de promover a eficiência, segurança e a manutenção da terapêutica ao nível dos cuidados de saúde primários, será importante:

- Avaliar a qualidade do uso dos medicamentos antidiabéticos orais em idosos polimedicados com multimorbilidades;
- Considerar os conhecimentos, as preferências e o empoderamento das pessoas relacionadas com a doença e a sua terapêutica, de modo a evitar o mais possível a intensificação da terapêutica;
- Caracterizar o perfil de saúde dos diabéticos de modo a estratificar e diferenciar os utentes com vista a delinear estratégias eficazes, para minimizar as barreiras à gestão otimizada da terapêutica;
- Implementar programas de educação alimentar nos cuidados de saúde primários com acompanhamento e avaliação contínua;

- Avaliar a segurança em contexto real das novas classes terapêuticas, designadamente, os inibidores DPP-4 e os inibidores dos transportadores sódio-glicose co-transportador-2 (SGLT2) para avaliar os reais impactos dos efeitos adversos destes fármacos nesta população.

Como a diabetes tipo 2 é uma patologia clinicamente silenciosa e de evolução lenta mas inexorável, a melhor estratégia para combater este flagelo é a prevenção primária. Por isso é fundamental realizar estudos de larga base populacional de modo a estratificar o risco de doença (Viveiros et al., 2015) e, assim, implementar medidas de promoção da saúde dirigidas especificamente a estas populações.

REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

- Acquadro, C., Conway, K., GirouDET, C., & Mear, I. (2004). *Linguistic validation manual for patient-reported outcomes (PRO) instruments*. Mapi Research Institute, 2004. Lyon: Mapi Research Institute.
- Aguiar, C. C. T., Vieira, A. P. G. F., Carvalho, A. F., & Montenegro-Junior, R. M. (2008). Instrumentos de avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde no diabetes melito. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 52(6), 931–939. <http://doi.org/10.1590/S0004-27302008000600004>
- Ahmed, A. (2002). History of diabetes mellitus. *Saudi Med J.*, 23(4), 373–8.
- Ahmed, R., & Aslani, P. (2014). What is patient adherence? A terminology overview. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 36(1), 4–7. <http://doi.org/10.1007/s11096-013-9856-y>
- Akiyode, O. F., & Adesoye, A. A. (2015). Adverse Effects Associated With Newer Diabetes Therapies: A Review Article. *Journal of Pharmacy Practice*, 12, 1–7. <http://doi.org/10.1177/0897190015594732>
- Albuquerque, C. M., & Oliveira, C. P. (2002). De que se fala, quando se fala de saúde? *Integrar*, 19, 3–12.
- Alkhalaf, F., Soliman, A. T., & Sanctis, V. De. (2014). Metformin Use in Adolescents: Old and New Therapeutic Perspectives. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 5(12), 6–13. <http://doi.org/10.4172/2155-6156.1000472>
- Alvarez Guisasola, F., Tofé Povedano, S., Krishnarajah, G., Lyu, R., Mavros, P., & Yin, D. (2008). Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 10 Suppl 1, 25–32. <http://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00882.x>
- American Diabetes Association. (2013). Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care*, 36 Suppl 1(October 2012), S11-66. <http://doi.org/10.2337/dc13-S011>
- American Diabetes Association. (2014). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 37(Suppl. 1), 5–10. <http://doi.org/10.2337/dc14-S081>
- American Diabetes Association. (2015a). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 38(January), 1–94. <http://doi.org/10.2337/dc15-S001>
- American Diabetes Association. (2015b). Standards of Medical Care in Diabetes--2015: Summary of Revisions. *Diabetes Care*, 38(January), S4–S4. <http://doi.org/10.2337/dc15-S003>
- Amrs, K. M., Erpelding, M., Fagot-campagna, A., Boini, S., Farr, A., & Briançon, S. (2012). An update on the Diabetes Health Profile (DHP-18) – A Short Measure of Psychological and

- Behavioural Dysfunctioning in People with Type 1 and Type 2 Diabetes. *PRO Newsletter* 40, 40.
- Aquilante, C. L. (2010). Sulfonylurea pharmacogenomics in Type 2 diabetes: the influence of drug target and diabetes risk polymorphisms. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 8(3), 359–372. <http://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.07.011>.Innate
- Araki, E. (2011). HbA 1c : The lower the better ? *Journal of Diabetes Investigation*, 2(1), 45–47.
- Aronson, J. K. (2007). Compliance, concordance, adherence. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63(4), 383–384. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02893.x>
- Aroor, A. R., Sowers, J. R., Jia, G., & DeMarco, V. G. (2014). Pleiotropic Effects of the Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors on the Cardiovascular System. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 307(573), H477–H492. <http://doi.org/10.1152/ajpheart.00209.2014>
- Arulmozhi, S., & Mahalakshmy, T. (2014). Self Care and Medication Adherence among Type 2 Diabetics in Puducherry, Southern India: A Hospital Based Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(4), 9–11. <http://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7732.4256>
- Arungarinathan, G., McKay, G. A., & Fisher, M. (2011). Drugs for Diabetes: Part 4 Acarbose. *British Journal of Cardiology*, 18(2), 78–81.
- Asche, C. V, McAdam-Marx, C., Shane-McWhorter, L., Sheng, X., & Plauschinat, C. A. (2008). Association between oral antidiabetic use, adverse events and outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 10(8), 638–45. <http://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00758.x>
- Asche, C. V, McAdam-Marx, C., Shane-McWhorter, L., Sheng, X., & Plauschinat, C. A. (2008). Evaluation of Adverse Events of Oral Antihyperglycaemic Monotherapy Experienced by a Geriatric Population in a Real-World Setting: A retrospective cohort analysis. *Drugs and Aging*, 25(7), 611–622. <http://doi.org/10.2165/00002512-200825070-00006>
- Austin, R. P. (2006). Polypharmacy as a risk factor in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum*, 19(1), 13–16. <http://doi.org/10.2337/diaspect.19.1.13>
- Bailey, C. J., Bagdonas, A., Rubes, J., McMorn, S. O., Donaldson, J., Biswas, N., & Stewart, M. W. (2005). Rosiglitazone/Metformin Fixed-Dose Combination Compared with Uptitrated Metformin alone in Type 2 Diabetes Mellitus: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clinical Therapeutics*, 27(10), 1548–1561. <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.10.012>
- Bailey, C. J., Gross, J. L., Pieters, A., Bastien, A., & List, J. F. (2010). Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 375(9733), 2223–2233.

- Bailey, S. C., Oramasionwu, C. U., & Wolf, M. S. (2013). Rethinking adherence: a health literacy-informed model of medication self-management. *Journal of Health Communication, 18*(SUPPL. 1), 20–30. <http://doi.org/10.1080/10810730.2013.825672>
- Bakhtadze, E., Cervin, C., Lindholm, E., Borg, H., Nilsson, P., Arnqvist, H. J., ... Groop, L. C. (2008). Common variants in the TCF7L2 gene help to differentiate autoimmune from non-autoimmune diabetes in young (15-34 years) but not in middle-aged (40-59 years) diabetic patients. *Diabetologia, 51*(12), 2224–2232. <http://doi.org/10.1007/s00125-008-1161-2>
- Balk, E. M., Earley, A., Raman, G., Avendano, E. a., Pittas, A. G., & Remington, P. L. (2015). Combined Diet and Physical Activity Promotion Programs to Prevent Type 2 Diabetes Among Persons at Increased Risk: A Systematic Review for the Community Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine, 163*(6), 437–451. <http://doi.org/10.7326/M15-0452>
- Banerjee, A., Mbamalu, D., Ebrahimi, S., Khan, A. A., & Chan, T. F. (2011). The prevalence of polypharmacy in elderly attenders to an emergency department - a problem with a need for an effective solution. *International Journal of Emergency Medicine, 4*(22), 1–3. <http://doi.org/10.1186/1865-1380-4-22>
- Baptista, F., Silva, A. M., Santos, D. A., Mota, J., Santos, R., Vale, S., ... Moreira, H. (2011). *Livro Verde da Actividade Física. OBSERVATÓRIO NACIONAL DA ACTIVIDADE FÍSICA E DO DESPORTO* (Instituto). Retrieved from <https://dspace.uevora.pt/rdpc/handle/10174/4295>
- Barker, J. M. (2006). Type 1 diabetes-associated autoimmunity: Natural history, genetic associations, and screening. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 91*(4), 1210–1217. <http://doi.org/10.1210/jc.2005-1679>
- Bascones-Martinez, A., Matesanz-Perez, P., Escribano-Bermejo, M., González-Moles, M.-Á., Bascones-Ilundain, J., & Meurman, J. H. (2011). Periodontal disease and diabetes-Review of the literature. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal, 16*(6), 722–729. <http://doi.org/10.4317/medoral.17032>
- Bauer, S., & Nauck, M. A. (2014). Polypharmacy in people with Type 1 and Type 2 diabetes is justified by current guidelines-a comprehensive assessment of drug prescriptions in patients needing inpatient treatment for diabetes-associated problems. *Diabetic Medicine, 31*(9), 1078–1085. <http://doi.org/10.1111/dme.12497>
- Bautista Paloma, J. (2001). *Farmacoe epidemiología. Evaluación de la eficacia, seguridad y eficiencia en la utilización de fármacos* (S.E.F.H.). Barcelona: Combino Pharm.
- Belcher, G., Lambert, C., Edwards, G., Urquhart, R., & Matthews, D. R. (2005). Safety and tolerability of pioglitazone, metformin, and gliclazide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice, 70*(1), 53–62. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.02.011>

- Bennett, W. L., Maruthur, N. M., Singh, S., Segal, J. B., Wilson, L. M., Chatterjee, R., ... Bolen, S. (2011). Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: An update including new drugs and 2-drug combinations. *Annals of Internal Medicine*, *154*(9), 602–618. <http://doi.org/10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00336>
- Bergman-Evans, B. (2006). AIDES to improving medication adherence in older adults. *Geriatr Nurs*, *27*(3), 174–82.
- Betteridge, D. J. (2011). Thiazolidinediones and fracture risk in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, *28*(7), 759–71. <http://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03187.x>
- Bezie, Y., Molina, M., Hernandez, N., Batista, R., Niang, S., & Huet, D. (2006). Therapeutic compliance : a prospective analysis of various factors involved in the adherence rate in type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism*, *32*, 611–616.
- Bingley, P. J. (2010). Clinical applications of diabetes antibody testing. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *95*(1), 25–33. <http://doi.org/10.1210/jc.2009-1365>
- Bingley, P. J., Mahon, J. L., & Gale, E. A. M. (2008). Insulin resistance and progression to type 1 diabetes in the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *Diabetes Care*, *31*(1), 146–150. <http://doi.org/10.2337/dc07-0103>
- Bjornstad, P., Snell-Bergeon, J. K., Nadeau, K. J., & Maahs, D. M. (2015). Insulin sensitivity and complications in type 1 diabetes: New insights. *World Journal of Diabetes*, *6*(1), 8–16. <http://doi.org/10.4239/wjd.v6.i1.8>
- Blair, M. (2016). Diabetes Mellitus Review. *Urol Nurs*, *36*(1), 27–36.
- Blonde, L. (2009). Current antihyperglycemic treatment strategies for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, *76 Suppl 5*, S4-11. <http://doi.org/10.3949/ccjm.76.s5.02>
- Bloomgarden, Z., & Dagogo-Jack, S. (2011). Five Ms of adherence. *Journal of Diabetes*, *3*(3), 169–171. <http://doi.org/10.1111/j.1753-0407.2011.00136.x>
- Boas, L. C. G.-V., Foss, M. C., Freitas, M. C. F. de, & Pace, A. E. (2012). Relação entre apoio social , adesão aos tratamentos e controle metabólico de pessoas com diabetes mellitus. *Rev Latino-Am Enfermagem*, *20*(1), 1–8. <http://doi.org/10.1590/S0104-11692012000100008>
- Boas, L. C. G.-V., Foss-Freitas, M. C., & Pace, A. E. (2014). Adherence of people with type 2 diabetes mellitus to drug treatment. *Revista Brasileira de Enfermagem*, *67*(2), 268–274. <http://doi.org/10.5935/0034-7167.20140036>
- Boas, L. C. G.-V., Lima, M. L. S. A. P. De, & Pace, A. E. (2014). Adherence to treatment for diabetes mellitus: validation of instruments for oral antidiabetics and insulin. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, *22*(1), 11–8. <http://doi.org/10.1590/0104-1169.3155.2386>

- Boavida, J. M., Almeida, J. P. F., Cardoso, S. M., Duarte, J. S., Duarte, R., Ferreira, H., ... Raposo, J. (2012). *Diabetes: Factos e Números 2011-Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Portugal*. Lisboa.
- Boccuzzi, S. J., Wogen, J., Fox, J., Sung, J. C. Y., Shah, A. B., & Kim, J. (2001). Utilization of Oral Hypoglycemic Agents in a Drug-Insured U.S. Population. *Diabetes Care*, 24(8), 1411–1415.
- Bolen, S., Feldman, L., Vassy, J., Wilson, L., Yeh, H. C., Marinopoulos, S., ... Brancati, F. L. (2007). Systematic review: Comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*. <http://doi.org/10.1001/archinte.147.6.386>
- Bonita, R., Beaglehole, R., & Kjellstrom, T. (2010). *Epidemiologia Básica*. (O. M. de Saúde, Ed.) *Livraria Santos Editora Com. Imp. Ltda.* (2ª Edição). São Paulo, Santos. <http://doi.org/10.1590/S0034-89101990000300001>
- Boyle, J. G., McKay, G. A., & Fisher, M. (2010). Drug for diabetes: part 1 metformin. *The British Journal of Cardiology*, 17(5), 231–234.
- Brady, P. a., & Terzic, A. (1998). The sulfonylurea controversy: More questions from the heart. *Journal of the American College of Cardiology*, 31(5), 950–956. [http://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00038-2](http://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00038-2)
- Braunersreuther, V., Mach, F., & Steffens, S. (2007). The specific role of chemokines in atherosclerosis. *Thrombosis and Haemostasis*, 97(2), 714–721. <http://doi.org/10.1160/TH07>
- Brian Haynes, R., Ann McKibbin, K., Kanani, R., Haynes, R. B., McKibbin, K. A., & Kanani, R. (1996). Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *The Lancet*, 348(9024), 383–386. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)01073-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)01073-2)
- Brian L. Strom, & Kimmel, St. E. (2013). *Text Book of Pharmacoepidemiology* (Second Edi). John Wiley & Sons Ltd.
- Brooks-Worrell, B. M., Juneja, R., Minokadeh, A., Greenbaum, C. J., & Palmer, J. P. (1999). Cellular immune responses to human islet proteins in antibody-positive type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 48(5), 983–8. <http://doi.org/10.2337/diabetes.48.5.983>
- Brooks-Worrell, B. M., Reichow, J. L., Goel, A., Ismail, H., & Palmer, J. P. (2011). Identification of autoantibody-negative autoimmune type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 34(1), 168–173. <http://doi.org/10.2337/dc10-0579>
- Brown, M. T., & Bussell, J. K. (2011). Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clinic Proceedings*, 86(4), 304–14. <http://doi.org/10.4065/mcp.2010.0575>

- Brownlee, M. (2005). The pathobiology of diabetic complications. A Unifying Mechanism. *Diabetes*, 54(6), 1615–1625. <http://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>
- Bruce, S. P., Acheampong, F., & Kretchy, I. (2015). Adherence to oral anti-diabetic drugs among patients attending a Ghanaian teaching hospital. *Pharmacy Practice*, 13(1), 1–5.
- Bruggen, R. van, Gorter, K., Stolk, R. P., Zuithoff, P., Klungel, O. H., & Rutten, G. E. H. M. (2009). Refill adherence and polypharmacy among patients with type 2 diabetes in general practice. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 18(12), 983–991. <http://doi.org/10.1002/pds>
- Bryman, A. & Cramer, D. (2004). Constructing Variables. In M. Hardy & A. Bryman (Eds.); *Handbook of Data Analysis* (pp. 18–35). London; England: SAGE Publications Ltd; <http://doi.org/doi: http://dx.doi.org/10.4135/9781848608184.n2>
- Bulgiba, A., Mohammed, U. Y., Chik, Z., Lee, C., & Peramalah, D. (2013). How well does self-reported adherence fare compared to therapeutic drug monitoring in HAART? *Preventive Medicine*, 57 Suppl, S34-6. <http://doi.org/10.1016/j.ypmed.2013.01.002>
- Burns, D., & Skelly, A. (2005). African American women with type 2 diabetes: meeting the daily challenges of self care. *Journal of Multicultural Nursing & Health*, 11(3), 6–10.
- Bushardt, R. L., Massey, E. B., Simpson, T. W., Ariail, J. C., & Simpson, K. N. (2008). Polypharmacy: Misleading, but manageable. *Clinical Interventions in Aging*, 3(2), 383–389. <http://doi.org/10.2147/CIA.S2468>
- Butler, A. E., Janson, J., Bonner-weir, S., Ritzel, R., Rizza, R. A., & Butler, P. C. (2003). B-Cell Deficit and Increased B-Cell Apoptosis in Humans With Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 52(January), 102–110. <http://doi.org/10.2337/diabetes.52.1.102>
- Buzzetti, R., Di Pietro, S., Giaccari, A., Petrone, A., Locatelli, M., Suraci, C., ... Bosi, E. (2007). High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care*, 30(4), 932–938. <http://doi.org/10.2337/dc06-1696>
- Cabral, M. V., & Silva, P. A. da S. (2010). A adesão à terapêutica em portugal: atitudes e comportamentos da população portuguesa perante as prescrições médicas. *APIFARMA*.
- Campinho, M. G. S. (2005). Saúde e Qualidade de Vida. *Boletim Do Hospital de São Marcos*, 21(2), 151–156.
- Cardoso, V. (2015). Regimes terapêuticos e controlo glicémico nos diabéticos tipo 2 de uma unidade de saúde familiar. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes E Metabolismo*, 9(2), 129–135. <http://doi.org/10.1016/j.rpedm.2014.08.001>
- Cariou, B., Charbonnel, B., & Staels, B. (2012). Thiazolidinediones and PPAR γ agonists: Time for a reassessment. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 23(5), 205–215. <http://doi.org/10.1016/j.tem.2012.03.001>

- Cavalheiro, L. M. N. . (1999). *Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde em Indivíduos com Paralisia Cerebral. Dissertação de Mestrado*. Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física. Universidade do Porto.
- Cavanaugh, K. L. (2011). Health literacy in diabetes care: explanation, evidence and equipment. *Diabetes Management, 1*(2), 191–199. <http://doi.org/10.2217/dmt.11.5>
- Cervin, C., Lyssenko, V., Bakhtadze, E., Lindholm, E., Nilsson, P., Tuomi, T., ... Groop, L. (2008). Genetic similarities between latent autoimmune Diabetes in Adults , Type 1 Diabetes , and Type 2 Diabetes. *Diabetes, 57*, 1433–1437. <http://doi.org/10.2337/db07-0299>.Leif
- Chao, J., Nau, D. P., & Aikens, J. E. (2007). Patient-reported perceptions of side effects of antihyperglycemic medication and adherence to medication regimens in persons with diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics, 29*(1), 177–80. <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.01.014>
- Chao E.C. (2014). SGLT-2 inhibitors: A new mechanism for glycemic control. *Clinical Diabetes, 32*(1), 4–11.
- Charbonnel, B. H., Matthews, D. R., Scherthaner, G., Hanefeld, M., & Brunetti, P. (2005). A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. *Diabetic Medicine, 22*, 399–405. <http://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01426.x>
- Charbonnel, B., Scherthaner, G., Brunetti, P., Matthews, D. R., Urquhart, R., Tan, M. H., & Hanefeld, M. (2005). Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia, 48*(6), 1093–104. <http://doi.org/10.1007/s00125-005-1751-1>
- Charpentier, G., Fleury, F., Dubroca, I., Vaur, L., & Clerson, P. (2005). Electronic pill-boxes in the evaluation of oral hypoglycemic agent compliance. *Diabetes & Metabolism, 31*(2), 189–195. [http://doi.org/10.1016/S1262-3636\(07\)70185-4](http://doi.org/10.1016/S1262-3636(07)70185-4)
- Chen, L., Magliano, D. J., & Zimmet, P. Z. (2012). The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nature Reviews. Endocrinology, 8*(4), 228–36. <http://doi.org/10.1038/nrendo.2011.183>
- Chen, M.-Y., Huang, W.-C., Peng, Y.-S., Guo, J.-S., Chen, C.-P., Jong, M.-C., & Lin, H.-C. (2011). Effectiveness of a health promotion programme for farmers and fishermen with type-2 diabetes in Taiwan. *Journal of Advanced Nursing, 67*(9), 2060–7. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2011.05678.x>
- Cheng, A. Y. Y., & Fantus, I. G. (2005). Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Canadian Medical Association Journal, 172*(2), 213–226. <http://doi.org/10.1503/cmaj.1031414>

- Chew, B.-H., Sherina, M.-S., & Hassan, N.-H. (2015). Association of diabetes-related distress, depression, medication adherence, and health-related quality of life with glycated hemoglobin, blood pressure, and lipids in adult patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, *11*, 669–81. <http://doi.org/10.2147/TCRM.S81623>
- Chiu, H. K., Tsai, E. C., Juneja, R., Stoeber, J., Brooks-Worrell, B., Goel, A., & Palmer, J. P. (2007). Equivalent insulin resistance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *77*(2), 237–244. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.12.013>
- Chou, H. S., Palmer, J. P., Jones, a R., Waterhouse, B., Ferreira-Cornwell, C., Krebs, J., & Goldstein, B. J. (2008). Initial treatment with fixed-dose combination rosiglitazone/glimepiride in patients with previously untreated type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, *10*(8), 626–37. <http://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00753.x>
- Chua, S. S., & Chan, S. P. (2011). Medication adherence and achievement of glycaemic targets in ambulatory type 2 diabetic patients. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, *1*(4), 55–59.
- Claxton, A., Cramer, J., & Pierce, C. (2001). A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical Therapeutics*, *23*(8), 1296–310.
- Clyne, W., & McLachlan, S. (2015). A mixed-methods study of the implementation of medication adherence policy solutions: How do European countries compare? *Patient Preference and Adherence*, *9*, 1505–1515. <http://doi.org/10.2147/PPA.S85408>
- Clyne, W., White, S., & McLachlan, S. (2012). Developing consensus-based policy solutions for medicines adherence for Europe: a Delphi study. *BMC Health Services Research*, *12*, 425. <http://doi.org/10.1186/1472-6963-12-425>
- Cobden, D. S., Niessen, L. W., Barr, C. E., Rutten, F. F. H. H., & Redekop, W. K. (2010). Relationships among Self-Management, Patient Perceptions of Care, and Health Economic Outcomes for Decision-Making and Clinical Practice in Type 2 Diabetes. *Value in Health*, *13*(1), 138–147. <http://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00587.x>
- Cobden, D. S., Niessen, L. W., Rutten, F. F., & Redekop, W. K. (2010). Modeling the economic impact of medication adherence in type 2 diabetes: a theoretical approach. *Patient Preference and Adherence*, *4*, 283–290.
- Coelho, R. (2002). Qualidade de Vida. *Arquivos de Medicina*, *16*(4-5-6), 198–199.
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R., ... Braun, B. (2010). Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*, *33*(12), e147-67. <http://doi.org/10.2337/dc10-9990>

- Coons, S. J., Rao, S., Keininger, D. L., & Hays, R. D. (2000). A comparative review of generic Quality-of-Life instruments. *Pharmacoeconomics*, 17(1), 13–35. <http://doi.org/10.2165/00019053-200017010-00002>
- Correia, L. G., Boavida, J. M., Almeida, J. P. F., Cardoso, S. M., Dores, J., Duarte, J. S., ... Raposo, J. (2013). *Diabetes: Factos e Números 2012-Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Portugal. Sociedade Portuguesa de Diabetologia*. Lisboa.
- Correia, L. G., Boavida, J. M., Almeida, J. F. de, Anselmo, J., Ayala, M., Cardoso, S. M., ... Raposo, J. (2015). Diabetes: Factos e Números. O Ano de 2014-Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. *Sociedade Portuguesa de Diabetologia*, 64.
- Correia, L. G., Boavida, J. M., Almeida, J. F. de, Ayala, M., Cardoso, S. M., Dores, J., ... Raposo, J. (2014). *Diabetes: Factos e Números. Portugal 2014-Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes*. Lisboa.
- Correia, L. G., Boavida, J. M., Cardoso, M., Duarte, J. S., Duarte, R., Ferreira, H., ... Vaz, C. (2010). *Diabetes: Factos e Números 2010. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Portugal. Sociedade Portuguesa de Diabetologia*. Lisboa.
- Correia, L. G., Boavida, J. M., Cardoso, M., Duarte, J. S., Duarte, R., Nunes, J. S., ... Vaz, C. (2009). *Diabetes: Factos e Números 2009-Relatório Anual do Observatório nacional da Diabetes. Portugal. Sociedade Portuguesa de Diabetologia*. Lisboa.
- Cosentino, A., Gambelunghe, G., Tortoioli, C., & Falorni, A. (2002). CTLA-4 gene polymorphism contributes to the genetic risk for latent autoimmune diabetes in adults. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 958(1), 337–340.
- Costello, A. B., & Osborne, J. W. (2005). Best Practices in Exploratory Factor Analysis: Four Recommendations for Getting the Most From Your Analysis. *Practical Assessment, Research & Evaluation*. <http://doi.org/10.1.1.110.9154>
- Cramer, J. A. (2004). A Systematic Review of Adherence with Medications for Diabetes. *Diabetes Care*, 27(5), 1218–1224. <http://doi.org/10.1185/03007995.2011.570745>
- Cramer, J. A., Roy, A., Burrell, A., Fairchild, C. J., Fuldeore, M. J., Ollendorf, D. A., & Wong, P. K. (2008). Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value in Health*, 11(1), 44–7. <http://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x>
- Cruvinel, W. de M., Júnior, D. M., Pereira, J. A., Araújo, Catelan, T. T. T., Souza, A. W. S. de, ... Andrade, L. E. C. (2010). Immune system – Part I Fundamentals of innate immunity with emphasis on molecular and cellular mechanisms of inflammatory response. *Bras J Rheumatol*, 50(4), 434–461.
- Currie, C. J., Peters, J. R., Tynan, A., Evans, M., Heine, R. J., Bracco, O. L., ... Poole, C. D. (2010). Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 375(9713), 481–489. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61969-3](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61969-3)

- Dahlquist, G., Blom, L., Tuvemo, T., Nyström, L., Sandström, A., & Wall, S. (1989). The Swedish childhood diabetes study--results from a nine year case register and a one year case-referent study indicating that type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus is associated with both type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and autoi. *Diabetologia*, *32*(1), 2–6.
- Das, A., & Shah, S. (2011). History of Diabetes: From Ants to Analogs. *Journal of Association of Physicians of India*, *59*(Suppl April), 6–7.
- Davidson, J. A., McMorn, S. O., Waterhouse, B. R., & Cobitz, A. R. (2007). A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy and tolerability of combination therapy with rosiglitazone and sulfonylurea in African American and Hispanic American patients with type 2 diabetes . *Clinical Therapeutics*, *29*(9), 1900–14. <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.09.011>
- Deacon, C. F. (2011). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes : a comparative review. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, *13*(1), 7–18.
- DeFronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, *58*(4), 773–795. <http://doi.org/10.2337/db09-9028>
- Delgado, A. B., & Lima, M. L. (2001). Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. *Psicologia, Saúde E Doenças*, *2*(2), 81–100. <http://doi.org/10.1590/S0103-166X2004000200007>
- Desai, M., Zeggini, E., Horton, V. A., Owen, K. R., Hattersley, A. T., Levy, J. C., ... Clark, A. (2007). An association analysis of the HLA gene region in latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetologia*, *50*(1), 68–73. <http://doi.org/10.1007/s00125-006-0513-z>
- Dezii, C. M., Kawabata, H., & Tran, M. (2002). Effects of once-daily and twice-daily dosing on adherence with prescribed glipizide oral therapy for type 2 diabetes. *Southern Medical Journal*, *95*(1), 68–71.
- Dharmalingam, M. (2014). Efficacy and tolerability of GLP-1 agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: an Indian perspective. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, *5*(6), 159–165. <http://doi.org/10.1177/2042018814552657>
- Direção-Geral da Saúde. (2013). Hipertensão Arterial: definição e classificação. Norma N°020/2011. Atualização em 19/03/2013. *Ministério Da Saúde*. Lisboa: Ministério da Saúde. Retrieved from file:///C:/Users/User/Downloads/i018827.pdf
- Direção-Geral da Saúde. (2015). *Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto-Norma 052/2011*. Ministério da Saúde. Lisboa.
- Direcção Geral de Saúde. (2005). Programa Nacional de Combate à Obesidade. *Divisão de Doenças Genéticas, Crónicas E Geriátricas, Direcção Geral de Saúde*. Lisboa: Ministério a Saúde. <http://doi.org/972-675-128-4>

- Direcção-Geral da Saúde. (2013). Portugal - Saúde Mental em números - 2013. *DGS - Ministério Da Saude- Programa Nacional Para a Saude Mental*. Lisboa: Ministério da Saúde. <http://doi.org/2183-0665>
- Direcção-Geral da Saúde. (2011). Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Norma N°002/2011. *Ministério Da Saúde*. Lisboa: Ministério da Saúde.
- Direcção-Geral da Saúde. (2013). Abordagem terapêutica das dislipidemias. Norma N°019/2011. Atualização em 11/07/2013. Lisboa: Ministério da Saúde.
- Direcção-Geral da Saúde. (2015). Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto. Norma N°019/2011. Atualização em 30/07/2015. Lisboa: Ministério a Saúde.
- Direcção-Geral de Saúde. (2008). *Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes. Ministério da Saúde. Direcção-Geral de Saúde. Direcção de Serviços de Cuidados de Saúde. Lisboa. Portugal.*
- Direcção-Geral de Saúde. (2013). Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2. Norma N° 052/2011. Atualização em 10/12/2013. Lisboa: Ministério a Saúde.
- Donath, M. Y., Schumann, D. M., Faulenbach, M., Ellingsgaard, H., Perren, A., & Ehes, J. A. (2008). Islet inflammation in type 2 diabetes. From metabolic stress to therapy. *Diabetes Care*, 31(Suppl 2), S161–S164. <http://doi.org/10.2337/dc08-s243>
- Donnan, P. T., MacDonald, T. M., & Morris, A. D. (2002). Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Diabetic Medicine*, 19, 279–284. <http://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00689.x>
- Dormandy, J. a, Charbonnel, B., Eckland, D. J. a, Erdmann, E., Massi-Benedetti, M., Moules, I. K., ... Taton, J. (2005). Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*, 366(9493), 1279–89. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9)
- Drong, A., Lindgren, C., & McCarthy, M. (2012). The genetic and epigenetic basis of type 2 diabetes and obesity. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 92(6), 707–15. <http://doi.org/10.1038/clpt.2012.149>
- Duarte, R., & Lisboa, P. E. (2002). História da Diabetes I - Da “Pré-História” à “Idade Moderna.” In Lidel (Ed.), *Diabetologia Clínica* (3ª Edição, pp. 19–33).
- Duarte, R., Melo, M., & Nunes, J. S. (2015). Recomendações da International nacionais da SPD para o tratamento da hiperglicemia na diabetes tipo 2 - Proposta de actualização (adaptação do recente “update” 2015 da declaração de posição conjunta ADA/EASD). *Revista Portuguesa de Diabetes*, 10(1), 40–8.

- Dunbar-Jacob, J., & Mortimer-Stephens, M. K. (2001). Treatment adherence in chronic disease. *Journal of Clinical Epidemiology*, 54(July), 57–60. [http://doi.org/10.1016/S0895-4356\(01\)00457-7](http://doi.org/10.1016/S0895-4356(01)00457-7)
- Eisenbarth G. S. (2004). Type 1 diabetes: molecular, cellular and clinical immunology. *Adv Exp Med Biol*, 552, 306–10.
- Emslie-Smith, a., Dowall, J., & Morris, A. (2003). The problem of polypharmacy in type 2 diabetes. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 3(1), 54–56. <http://doi.org/10.1177/14746514030030010901>
- Epstein, R. S. (2011). Medication adherence: hope for improvement? *Mayo Clinic Proceedings*, 86(4), 268–70. <http://doi.org/10.4065/mcp.2011.0123>
- Ermida, P. (2003). Estudo da Qualidade de Vida em Relação à Saúde numa População em que foi implantado um CDI. *Interacções*, 4, 178–197.
- European Medicines Agency. (2007). PRESS RELEASE European Medicines Agency concludes new advice to doctors and patients for Champix needed. *Press Office*, (December), 595516.
- European Medicines Agency. (2011). European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance for Champix. *Press Office*. London; England: EMA. <http://doi.org/10.1503/cmaj.110218>.
- European Medicines Agency. (2012). *Forxiga® (dapagliflozina)* (Vol. EMA/280091). Retrieved from <http://www.redgdps.org/index.php?idregistro=888>
- European Medicines Agency. (2015a). *Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors* (Vol. EMA/762563).
- European Medicines Agency. (2015b). *Tamiflu® Oseltamivir*. London; England.
- EuroQol Group. (1990). EuroQol—a new facility for the measurement of health related quality of life. *Health Policy*, (16), 199–208.
- EuroQolGroup. (2011). *EQ-5D-3L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument*. (R. Rabin, M. Oemar, & M. Oppe, Eds.)*EuroQol Group Executive Office*.
- Fairman, K., & Matheral, B. (2000). Evaluating medication adherence: which measure is right for your program?, 6(6).
- Faria, H. T. G., Santos, M. A. dos, Arrelias, C. C. A., Rodrigues, F. F. L., Gonela, J. T., Teixeira, C. R. D. S., & Zanetti, M. L. (2014). Adherence to Diabetes Mellitus Treatments in Family Health Strategy Units. *Revista Da Escola de Enfermagem Da USP*, 48(2), 257–263. <http://doi.org/10.1590/S0080-623420140000200009>

- Farmer, K. C. (1999). Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinical Therapeutics*, 21(6), 1074–90; discussion 1073. [http://doi.org/10.1016/S0149-2918\(99\)80026-5](http://doi.org/10.1016/S0149-2918(99)80026-5)
- Ferreira, Pedro L.; Neves, C. (2002). O perfil de Saúde do Diabético. *Bol Soc Port Diabetol*, 10–17.
- Ferreira, L. N., Ferreira, P. L., Pereira, L. N., & Oppe, M. (2014). EQ-5D Portuguese population norms. *Quality of Life Research*, 23(2), 425–30. <http://doi.org/10.1007/s11136-013-0488-4>
- Ferreira, L. N., Ferreira, P. L., Pereira, L. N., & Oppe, M. (2014). The valuation of the EQ-5D in Portugal. *Quality of Life Research*, 23(2), 413–23. <http://doi.org/10.1007/s11136-013-0448-z>
- Ferreira, P. L. (2000a). Criação da versão portuguesa do MOS SF-36. Parte I-Adaptação Cultural e Linguística. *Acta Médica Portuguesa*, 13, 55–66.
- Ferreira, P. L. (2000b). Criação da versão portuguesa do MOS SF-36. Parte II-Testes de Validação. *Acta Médica Portuguesa*, (13), 119–127.
- Ferreira, P. L., Ferreira, L. N., & Pereira, L. N. (2013). Contributos para a Validação da Versão Portuguesa do EQ-5D. *Acta Médica Portuguesa*, 26(6), 664–676.
- Ferreira, P. L., & Melo, E. (1999). Percepção de saúde e qualidade de vida: avaliação intercultural do perfil de saúde Nottingham. *Nursing*, 12(135), 23–28.
- Ferreira, P. L., & Neves, C. (2002). Qualidade de Vida e Diabetes. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*.
- Ferreira, P. L., & Santana, P. (2003). Percepção de estado de saúde e de qualidade de vida da população activa : contributo para a definição de normas portuguesas. *Revista Portuguesa de Saude Pública*, 21(2), 15–30.
- Field, S. F., Howson, J. M. M., Smyth, D. J., Walker, N. M., Dunger, D. B., & Todd, J. A. (2007). Analysis of the type 2 diabetes gene, TCF7L2, in 13,795 type 1 diabetes cases and control subjects. *Diabetologia*, 50(1), 212–213. <http://doi.org/10.1007/s00125-006-0506-y>
- Fine, R. N., Becker, Y., De Geest, S., Eisen, H., Ettenger, R., Evans, R., ... Dobbels, F. (2009). Nonadherence consensus conference summary report. *American Journal of Transplantation*, 9(1), 35–41. <http://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02495.x>
- Fisher, M. (2015). ADVANCE-ON : further support for intensive glucose control in type 2 diabetes. *Practical Diabetes*, 32(1), 6–7.
- Fleck, M. P. de A., Leal, O. F., Louzada, S., Xavier, M., Chachamovich, E., Vieira, G., ... Pinzon, V. (1999). Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 21(1), 19–28. <http://doi.org/10.1590/S1516-44461999000100006>

- Florez, H., Luo, J., Castillo-Florez, S., Mitsi, G., Hanna, J., Tamariz, L., ... Hagan, M. (2010). Impact of Metformin-Induced Gastrointestinal Symptoms on Quality of Life and Adherence in Patients with Type 2 Diabetes. *Postgraduate Medicine*, 122(2), 112–120. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L38324818> <http://sfxhosted.exlibrisgroup.com/medtronic?sid=EMBASE&issn=00348376&id=doi:&atitle=Impact+of+gastrointestinal+symptoms+on+health+related+quality+of+life+in+patients+with>
- Florez, J. C. (2008). Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: Where are the insulin resistance genes? *Diabetologia*, 51, 1100–1110. <http://doi.org/10.1038/ng.120>
- Fonseca, V. A. (2014). *New Developments in Diabetes Management: Medications of the 21st Century*. *Clinical Therapeutics*. <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.01.018>
- Food and Drug Administration. (2009). *Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims*.
- Fourlanos, S., Harrison, L. C., & Colman, P. G. (2008). The accelerator hypothesis and increasing incidence of type 1 diabetes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 15(4), 321–325. <http://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283073a5a>
- Fowler, M. J. (2007). Diabetes treatment, Part 2: Oral agents for glycemic management. *Clinical Diabetes*, 25(4), 131–134. <http://doi.org/10.2337/diaclin.25.4.131>
- Fujioka, K., Brazg, L. R., Raz, I., Bruce, S., Joyal, S., Swanink, R., & Pans, M. (2005). Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-co. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 7, 28–39. <http://doi.org/10.1111/j.1463>
- Funnell, M. M., & Anderson, R. M. (2004). Empowerment and Self-Management of Diabetes. *Clinical Diabetes*, 22(3), 123–127.
- Furtado, C. (2013). Psicofármacos : Evolução do consumo em Portugal Continental (2000 – 2012). *Infarmed, I.P.*, 21.
- Galato, D., Schuelter-Trevisol, F., & Piovezan, A. P. (2012). Measurement complexity of adherence to medication. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 8, 169–71. <http://doi.org/10.2147/TCRM.S30849>
- Garber, A., Klein, E., Bruce, S., Sankoh, S., & Mohideen, P. (2006). Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 8(2), 156–63. <http://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2005.00570.x>

- García-Hernández, A., Arzate, H., Gil-Chavarría, I., Rojo, R., & Moreno-Fierros, L. (2012). High glucose concentrations alter the biomineralization process in human osteoblastic cells. *Bone*, *50*(1), 276–288. <http://doi.org/10.1016/j.bone.2011.10.032>
- García-Pérez, L.-E., Alvarez, M., Dilla, T., Gil-Guillén, V., & Orozco-Beltrán, D. (2013). Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Therapy*, *4*(2), 175–94. <http://doi.org/10.1007/s13300-013-0034-y>
- Garratt, A. M., Schmidt, L., & Fitzpatrick, R. (2002). Patient-assessed health outcome measures for diabetes: a structured review. *Diabet Medicine*, *19*(1), 1–11.
- Garratt, A., Schmidt, L., Mackintosh, A., & Fitzpatrick, R. (2002). Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ*, *324*(7351), 1417–1417. <http://doi.org/10.1136/bmj.324.7351.1417>
- Gellad, W. F., Grenard, J. L., & Marcum, Z. A. (2011). A Systematic Review of Barriers to Medication Adherence in the Elderly: Looking Beyond Cost and Regimen Complexity. *Am J Geriatr Pharmacother*, *9*(1), 11–23. <http://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2011.02.004.A>
- Gerstein, H. C., Miller, M. E., Byington, R. P., Goff, D. C., Bigger, J. T., Buse, J. B., ... Friedewald, W. T. (2008). Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, *358*(24), 2545–2559. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>
- Gil, J. A. N. (1998). *Qualidade de Vida/Estado Funcional de Doentes com Problemas Lombares. Dissertação de Mestrado*. Faculdade de Economia. Universidade de Coimbra.
- Gi Mendes, H. T., Zanetti, M. L., & Haas, V. J. (2009). Fatores relacionados à adesão do paciente diabético à terapêutica 1 medicamentosa. *Rev Latino-Am Enfermagem*, *17*(1), 1–7.
- Glasgow, R. E., Wilson, W., & McCaul, K. D. (1985). Regimen Adherence: A Problematic Construct in Diabetes Research. *Diabetes Care*, *8*(3), 300–301.
- Goddijn, P., Bilo, H., Meadows, K., Groenier, K., Feskens, E., & Meyboom-de Jong, B. (1996). The validity and reliability of the Diabetes Health Profile (DHP) in NIDDM patients referred for insulin therapy. *Quality of Life Research*, *5*(4), 433–442. <http://doi.org/10.1007/BF00449918>
- Goel, A., Chiu, H., Felton, J., Palmer, J. P., & Brooks-Worrell, B. (2007). T-cell responses to islet antigens improves detection of autoimmune diabetes and identifies patients with more severe B-cell lesions in phenotypic type 2 diabetes. *Diabetes*, *56*(8), 2110–2115. <http://doi.org/10.2337/db06-0552>
- Gokce Kutsal, Y., Barak, A., Atalay, A., Baydar, T., Kucukoglu, S., Tuncer, T., ... Basaran, A. (2009). Polypharmacy in the Elderly: A Multicenter Study. *Journal of the American Medical Directors Association*, *10*(September), 486–490. <http://doi.org/10.1016/j.jamda.2009.03.018>

- Gore, M. O., & McGuire, D. K. (2011). Resolving drug effects from class effects among drugs for type 2 diabetes mellitus: more support for cardiovascular outcome assessments. *European Heart Journal*, 32(15), 1832–4. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr019>
- Goz, F., Karaoz, S., Goz, M., Ekiz, S., Cetin, I., Göz, F., ... Cetin, I. (2007). Effects of the diabetic patients' perceived social support on their quality-of-life. *Journal of Clinical Nursing*, 16, 1353–1360. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2005.01472.x>
- Grant, R., Adams, A. S., Trinacty, C. M., Zhang, F., Kleinman, K., Soumerai, S. B., ... Ross-Degnan, D. (2007). Relationship Between Patient Medication Adherence and Subsequent Clinical Inertia in Type 2 Diabetes Glycemic Management. *Diabetes Care*, 30(4), 807–812. <http://doi.org/10.2337/dc06-2170.J.B.M.>
- Grant, R. W., Devita, N. G., Singer, D. E., & Meigs, J. B. (2003). Polypharmacy and Medication Adherence in Patients With Type 2. *Diabetes Care*, 26(5), 1408–1412. <http://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1408>
- Grant, S. F. A., Hakonarson, H., & Schwartz, S. (2010). Can the genetics of type 1 and type 2 diabetes shed light on the genetics of latent autoimmune diabetes in adults? *Endocrine Reviews*, 31(2), 183–193. <http://doi.org/10.1210/er.2009-0029>
- Grossi, S. A. A., Cianciarullo, T. I., & Manna, T. Della. (2003). Caracterização dos perfis glicêmicos domiciliares como estratégia para os ajustes insulinoaterápicos em pacientes com diabetes mellitus do tipo 1. *Rev Esc Enferm USP*, 37(1), 62–71.
- Guelho, D., Paiva, I., & Carvalheiro, M. (2013). Diabetes mellitus – um «continuum» fisiopatológico. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes E Metabolismo*, 8(1), 44–49. <http://doi.org/10.1016/j.rpedm.2013.05.002>
- Guerreiro, R., Santos-Costa, Q., & Azevedo-Pereira, J. M. (2011). As quimiocinas e os seus receptores. Características e funções fisiológicas. *Acta Medica Portuguesa*, 24(Suppl. 4), 967–976.
- Guillausseau, P. J. (2003). Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice. *Diabetes & Metabolism*, 29(1), 79–81. [http://doi.org/10.1016/S1262-3636\(07\)70011-3](http://doi.org/10.1016/S1262-3636(07)70011-3)
- Guillemin, F., Bombardier, C., & Beaton, D. (1993). Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: Literature review and proposed guidelines. *Journal of Clinical Epidemiology*, 46(12), 1417–1432.
- Guyton, A. C., Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2006). *Tratado de Fisiologia Médica*. (Elsevier, Ed.) (11ª Ed.). Brasil: Elsevier / Medicina Nacionais.
- Hair, J. F., Black, W. C., Babin, B. J., Anderson, R. E., & Tatham, R. L. (2006). *Multivariate data analysis* (6th Editio). Pearson-Prentice Hall, Upper Saddle River, NJ.

- Hamnvik, O. R., & McMahon, G. T. (2009). Glycemic Targets for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 76, 227–233. <http://doi.org/10.1002/MSJ>
- Hampe, C. S., Kockum, I., Landin-Olsson, M., Torn, C., Örtqvist, E., Persson, B., ... Lernmark, A. (2002). GAD65 Antibody Epitope Patterns of Type 1.5 Diabetic Patients Are Consistent With Slow-Onset Autoimmune Diabetes. *Diabetes Care*, 25(8), 1479–1492.
- Han, S., & Roman, J. B. (2007). Peroxisome proliferator-activated receptor γ : a novel target for cancer Therapeutics? *Anticancer Drugs*, 18(3), 237–244.
- Harrison, L. C. (2001). Risk assessment, prediction and prevention of type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, 2, 71–82. <http://doi.org/10.1034/j.1399-5448.2001.002002071.x>
- Haupt, D., Weitoft, G. R., & Nilsson, J. L. G. (2009). Refill adherence to oral antihyperglycaemic drugs in Sweden. *Acta Diabetologica*, 46(3), 203–208. <http://doi.org/10.1007/s00592-008-0076-1>
- Hawa, M. I., Fava, D., Medici, F., Deng, Y.-J., Notkins, A. L., Mattia, G. De, & Leslie, R. D. G. (2000). Antibodies to IA-2 and GAD65 in Type 1 and Type 2 Diabetes- Isotype restriction and polyclonality. *Diabetes Care*, 23(2), 2–7.
- Hawa, M. I., Kolb, H., Schloot, N., Beyan, H., Paschou, S. A., Buzzetti, R., ... Leslie, R. D. (2013). Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*, 36(4), 908–913. <http://doi.org/10.2337/dc12-0931>
- Heath, V. L., Moore, N. C., Parnell, S. M., & Mason, D. W. (1998). Intrathymic expression of genes involved in organ specific autoimmune disease. *Journal of Autoimmunity*, 11(4), 309–18. <http://doi.org/10.1006/jaut.1998.0210>
- Heisler, M., Hofer, T. P., Klamerus, M. L., Schmittdiel, J., Selby, J., Hogan, M. M., ... Kerr, E. A. (2010). Study protocol: the Adherence and Intensification of Medications (AIM) study--a cluster randomized controlled effectiveness study. *Trials*, 11(1), 95. <http://doi.org/10.1186/1745-6215-11-95>
- Henry, R., Murray, A., Marmolejo, M., Hennicken, D., Ptaszynska, A., & List, J. (2012). Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *The International Journal of Clinical Practice*, 66(5), 446–56.
- Herdeiro, M. T., Ferreira, M., Ribeiro-vaz, I., Polónia, J. J., & Costa-Pereira, A. (2012). O Sistema Português de Farmacovigilância. *Acta Médica Portuguesa*, 25(4), 241–249.
- Herold, K. C., Brooks-Worrell, B., Palmer, J., Dosch, H. M., Peakman, M., Gottlieb, P., ... Lachin, J. M. (2009). Validity and reproducibility of measurement of islet autoreactivity by T-cell assays in subjects with early type 1 diabetes. *Diabetes*, 58(11), 2588–2595. <http://doi.org/10.2337/db09-0249>
- Hill, M. M., & Hill, A. (2000). Capítulo 5-As respostas:escalas de medida. In *Investigação por Questionário* (1ª Edição, pp. 106–118). Lisboa: Edições Silabo.

- Hillman, M., Törn, C., Thorgeirsson, H., & Landin-Olsson, M. (2004). IgG4-subclass of glutamic acid decarboxylase antibody is more frequent in latent autoimmune diabetes in adults than in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 47(11), 1984–1989. <http://doi.org/10.1007/s00125-004-1558-5>
- Hillson, R. (2016). NICE : type 2 diabetes in adults , 2015. *Practical Diabetes*, 33(1), 4–5.
- Hilmer, S., & Gnjidic, D. (2009). The Effects of Polypharmacy in Older Adults. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 85(1), 86–88. <http://doi.org/10.1038/clpt.2008.224>
- Hippisley-Cox, J., & Coupland, C. (2016). Diabetes treatments and risk of amputation, blindness, severe kidney failure, hyperglycaemia, and hypoglycaemia: open cohort study in primary care. *BMJ*, 352(i1450), 1–13. <http://doi.org/10.1136/bmj.i1450>
- Ho, P. M., Bryson, C. L. C. L., & Rumsfeld, J. S. (2009). Medication Adherence: Its Importance in Cardiovascular Outcomes. *Circulation*, 119(23), 3028–3035. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986>
- Ho, P. M., Rumsfeld, J. S., Masoudi, F. A., McClure, D. L., Plomondon, M. E., Steiner, J. F., & Magid, D. J. (2006). Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Archives of Internal Medicine*, 166, 1836–1841. <http://doi.org/10.1001/archinte.166.17.1836>
- Holman, R. R., Paul, S. K., Bethel, M. A., Matthews, D. R., & Neil, H. A. W. (2008). 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 359(15), 1577–89.
- Holmström, I., & Rosenqvist, U. (2005). Misunderstandings about illness and treatment among patients with type 2 diabetes. *Journal of Advanced Nursing*, 49(2), 146–154.
- Home, P. D., Pocock, S. J., Beck-Nielsen, H., Gomis, R., Hanefeld, M., Jones, N. P., ... McMurray, J. J. V. (2007). Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes—An Interim Analysis. *New England Journal of Medicine*, 357(1), 28–38. [http://doi.org/10.1016/S0084-3741\(08\)79148-0](http://doi.org/10.1016/S0084-3741(08)79148-0)
- Horne, R., & Weinman, J. (1999). Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *Journal of Psychosomatic Research*, 47(6), 555–567. [http://doi.org/10.1016/S0022-3999\(99\)00057-4](http://doi.org/10.1016/S0022-3999(99)00057-4)
- Hosszúfalusi, N., Vatay, A., Rajczy, K., Prohászka, Z., Pozsonyi, E., Horváth, L., ... Pánczél, P. (2003). Similar Genetic Features and Different Islet Cell Autoantibody Pattern of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared With Adult-Onset Type 1 Diabetes With Rapid Progression. *Diabetes Care*, 26(2), 452–457.
- Hughes, D. a. (2012). Pharmacoeconomics. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73, 968–972. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04247.x>

- Hughes, L. D., McMurdo, M. E. T., & Guthrie, B. (2013). Guidelines for people not for diseases: The challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age and Ageing*, 42(1), 62–69. <http://doi.org/10.1093/ageing/afs100>
- ICH. (2014). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 17.1). London.
- Informed I.P. (2015). *Circular Informativa N°107/CD/8.1.7 de 15/06/2015. Inibidores SGLT2 – Início da revisão de segurança*. Lisboa.
- Ingersoll, K. S., & Cohen, J. (2008). The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *Journal of Behavioral Medicine*, 31(3), 213–24. <http://doi.org/10.1007/s10865-007-9147-y>
- Ingram, T. L. (2009). Compliance : A Concept Analysis. *Nursing Forum*, 44(No. 3), 189–194.
- International Diabetes Federation. (2013). *IDF Diabetes Atlas. Sixth edition. Update*. IDF. Brussels.
- International Diabetes Federation. (2014). *Global Diabetes Scorecard-Tracking progress for action*.
- International Diabetes Federation Guideline Development Group. (2014). Global guideline for type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 104(1), 1–52. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.10.001>
- Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., ... Matthews, D. R. (2012). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 55(6), 1577–96. <http://doi.org/10.1007/s00125-012-2534-0>
- Ismail-Beigi, F. (2012). Glycemic Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *The New Engl J Med*, 366(14), 1319–27. Retrieved from <http://www.enotes.us/DM2Rx2012.pdf>
- Itariu, B. K., & Stulnig, T. M. (2014). Autoimmune aspects of type 2 diabetes mellitus - A mini-review. *Gerontology*, 60(3), 189–196. <http://doi.org/10.1159/000356747>
- Jácome de Castro, J., Marcelino, M., Fernandes, J. M., Mathieu, C., & Bader, G. (2015). Efetividade e segurança de vildagliptina comparativamente com outros antidiabéticos orais em doentes com diabetes tipo 2: estudo EDGE em Portugal. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes E Metabolismo*, 11(1), 34–40. <http://doi.org/10.1016/j.rpedm.2015.06.001>
- Jager, J. de, Kooy, A., Lehert, P., Wulffele, M. G., van der Kolk, J., Bets, D., ... Stehouwer, C. D. A. (2010). Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk

- of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *British Medical Journal*, 340(may19 4), c2181–c2181. <http://doi.org/10.1136/bmj.c2181>
- Jahromi, M. M., & Eisenbarth, G. S. (2007). Cellular and molecular pathogenesis of type 1A diabetes. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 64(7–8), 865–872. <http://doi.org/10.1007/s00018-007-6469-4>
- Jakicic, J., Jaramillo, S., Balasubramanyam, A., Bancroft, B., Curtis, J., Mathews, A., ... Ribisl, P. (2009). Effect of a lifestyle intervention on change in cardiorespiratory fitness in adults with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD Study. *International Journal of Obesity*, 33(3), 305–16. <http://doi.org/10.1038/ijo.2008.280>
- James, P. A., Oparil, S., Carter, B. L., Cushman, W. C., Dennison-Himmelfarb, C., Handler, J., ... Ortiz, E. (2013). 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama*, 1097(5), 1–14. <http://doi.org/10.1001/jama.2013.284427>
- Jannuzzi, F. F., Cintra, F. A., Rodrigues, R. C. M., São-João, T. M., & Gallani, M. C. B. J. (2014). Medication adherence and quality of life among the elderly with diabetic retinopathy. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 22(6), 902–910. <http://doi.org/10.1590/0104-1169.3477.2494>
- Jansà, M., Hernández, C., Vidal, M., Nuñez, M., Bertran, M. J., Sanz, S., ... Sanz, G. (2010). Multidimensional analysis of treatment adherence in patients with multiple chronic conditions. A cross-sectional study in a tertiary hospital. *Patient Education and Counseling*, 81(2), 161–168. <http://doi.org/10.1016/j.pec.2009.12.012>
- João Marôco. (2011). *Análise Estatística com o SPSS Statistics*. (L. ReportNumber. Análise e Gestão de Informação, Ed.) (5ª Edição). Portugal: ReportNumber.
- Jonietz, E. (2012). Cause and effect. Decades of study into the causes of diabetes have produced no definitive answers. *Nature*, 485, S10–S11. <http://doi.org/10.1038/485S10a>
- Jornal Oficial da União Europeia. (2001). *Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001. Estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.*
- Juneja, R., Hirsch, I. B., Naik, R. G., Brooks-Worrell, B. M., Greenbaum, C. J., & Palmer, J. P. (2001). Islet cell antibodies and glutamic acid decarboxylase antibodies, but not the clinical phenotype, help to identify type 1(1/2) diabetes in patients presenting with type 2 diabetes. *Metabolism*, 50(9), 1008–1013. <http://doi.org/S0026049501071347> [pii]
- Júnior, A. C. S., Ugolini, M. R., Santomauro, A. T., & Souto, R. P. do. (2008). Metformina e AMPK: um antigo fármaco e uma nova enzima no contexto da síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 52(1), 120–125. <http://doi.org/10.1590/S0004-27302008000100017>

- Kahn, R. (2004). Follow-up Report on the Diagnosis:Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Clinical Diabetes*, 22(2), 71–79.
- Kahn, S. E., Haffner, S. M., Heise, M. A., Herman, W. H., Holman, R. R., Jones, N. P., ... Viberti, G. (2006). Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England Journal of Medicine*, 355, 2427–2443. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa066224>
- Kahn, S. E., Zinman, B., Lachin, J. M., Haffner, S. M., Herman, W. H., Holman, R. R., ... Viberti, G. (2008). Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 31(5), 845–851. <http://doi.org/10.2337/dc07-2270>.
- Kantárová, D., & Buc, M. (2007). Genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in humans. *Physiol Res.*, 56(3), 255–266. <http://doi.org/10.1016/j.coi.2005.09.013>
- Kantarova, D., Vrlik, M., & Buc, M. (2012). Genetic Determination and Immunopathogenesis of Type 1 Diabetes Mellitus in Humans. *Acta Medica Martiniana*, 12(2), 19–31.
- Kaplan, N. M. (1998). The 6th Joint National Committee report (JNC-6): New guidelines for hypertension therapy from the USA. *Keio Journal of Medicine*, 47(2), 99–105. <http://doi.org/10.2302/kjm.47.99>
- Kaplan, R. M. (2003). The significance of quality of life in health care. *Quality of Life Research : An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 12 Suppl 1, 3–16.
- Kaplan, R. M., & Ries, A. L. (2007). Quality of life: concept and definition. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 4, 263–271. <http://doi.org/10.1080/15412550701480356>
- Karagiannis, T., Boura, P., & Tsapas, a. (2014). Safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a perspective review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 5(3), 138–146. <http://doi.org/10.1177/2042098614523031>
- Kardas, P. (2005). The DIACOM study (effect of Dosing frequency of oral Antidiabetic agents on the COMpliance and biochemical control of type 2 diabetes). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 7(2), 722–728. <http://doi.org/10.1111/j.1463>
- Karve, S., Cleves, M. A., Helm, M., Hudson, T. J., West, D. S., & Martin, B. C. (2009). Prospective validation of eight different adherence measures for use with administrative claims data among patients with schizophrenia. *Value in Health*, 12(6), 989–95. <http://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00543.x>
- Kasznicki, J., Sliwinska, A., & Drzewoski, J. (2014). Metformin in cancer prevention and therapy. *Annals of Translational Medicine*, 2(6), 57. <http://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.01>

- Kawasaki, E. (2012). ZnT8 and type 1 diabetes. *Endocrine Journal*, 59(7), 531–537. <http://doi.org/10.1507/endocrj.EJ12-0069>
- Kelly, M. A., Rayner, M. L., Mijovic, C. H., & Barnett, A. H. (2003). Molecular aspects of type 1 diabetes. *Molecular Pathology*, 56(1), 1–10.
- King, P., Peacock, I., & Donnelly, R. (1999). The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 48(5), 643–648. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x>
- Kirkman, M. S., Briscoe, V. J., Clark, N., Florez, H., Haas, L. B., Halter, J. B., ... Swift, C. S. (2012). Diabetes in older adults. *Diabetes Care*, 35(12), 2650–64. <http://doi.org/10.2337/dc12-1801>
- Klein, J. M., & Gonçalves, A. da G. A. (2005). A adesão terapêutica em contexto de cuidados de saúde primários. *Psico-USF*. <http://doi.org/10.1590/S1413-82712005000200002>
- Kloppel, G., Lohr, M., Habich, K., Oberholzer, M., & Heitz, P. U. (1985). Islet Pathology and the Pathogenesis of Type 1 and Type 2 Diabetes mellitus Revisited. *Surv. Synth. Path. Res.*, 4(2), 110–125.
- Kogut, S. J., Andrade, S. E., Willey, C., & Larrat, E. P. (2004). Nonadherence as a predictor of antidiabetic drug therapy intensification (augmentation). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 13(9), 591–8. <http://doi.org/10.1002/pds.1005>
- Kourlas, H. (2007). Clinical Pharmacy Corner: How Do Sulfonylureas Work? Retrieved November 20, 2014, from <http://www.clinicalcorrelations.org/?p=500>
- Kripalani, S., Risser, J., Gatti, M. M. E., & Jacobson, T. T. A. (2009). Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value in Health*, 12(1), 118–23. <http://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00400.x>
- Krug, E. G. (2016). Trends in diabetes: Sounding the alarm. *The Lancet*, 387(10027), 1485–1486. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30163-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30163-5)
- Lampasona, V., Petrone, A., Tiberti, C., Capizzi, M., Marialuisa, S., Pietro, S. di, ... Buzzetti, R. (2010). Zinc Transporter 8 Antibodies Complement GAD and IA-2 Antibodies in the Identification and Characterization of Adult-Onset Autoimmune Diabetes. *Diabetes Care*, 33(1), 104–108. <http://doi.org/10.2337/dc08-2305>.
- Laporte, J.-R., & Tognoni, G. (1993). *Principios de epidemiología del medicamento*. (S. A. Ediciones Científicas y Técnicas, Ed.) (2ª edición). Masson-Salvat, Medicina.
- Laroche, M. L., Charmes, J. P., Bouthier, F., & Merle, L. (2009). Inappropriate medications in the elderly. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 85(1), 94–97. <http://doi.org/10.1038/clpt.2008.214>

- Lawrence, D. B., Ragucci, K. R., Long, L. B., Parris, B. S., & Helfer, L. A. (2006). Relationship of oral antihyperglycemic (sulfonylurea or metformin) medication adherence and hemoglobin A1c goal attainment for HMO patients enrolled in a diabetes disease management program. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 12(6), 466–471. [http://doi.org/2006\(12\)6:466-471](http://doi.org/2006(12)6:466-471) [pii]
- Lazzoli, J. K. (2000). American College of Sports Medicine e American Diabetes Association. Diabetes mellitus e exercício. *Rev Bras Med Esporte*, 6(1), 16–22.
- Leidy, N. K., Revicki, D. a., & Genesté, B. (1999). Recommendations for Evaluating the Validity of Quality of Life Claims for Labeling and Promotion. *Value in Health*, 2(2), 113–127. <http://doi.org/10.1046/j.1524-4733.1999.02210.x>
- Leite, E. D. S., Lubenow, J. A. M., Moreira, M. R. C., Martins, M. M., Costa, I. P. Da, & Silva, A. O. (2014). Avaliação do impacto da diabetes mellitus na qualidade de vida de idosos / Evaluation of the impact of diabetes mellitus on the quality of life of aged people. *Ciência, Cuidado E Saúde*, 14(1), 822. <http://doi.org/10.4025/ciencucuidaude.v14i1.21353>
- Lesavre, P., & Bach, J. (1993). *Immunologie - de la biologie à la clinique* (3^a Tirage). Paris: Médecine-Sciences-Flammarion.
- Levin, D., Bell, S., Sund, R., Hartikainen, S. a, Tuomilehto, J., Pukkala, E., ... Colhoun, H. M. (2014). Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia*. <http://doi.org/10.1007/s00125-014-3456-9>
- Levterova, B. A., Dimitrova, D. D., Levterov, G. E., & Dragova, E. A. (2013). Instruments for Disease-Specific Quality-of-Life Measurement in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus - A Systematic Review. *Folia Medica*, 55(1), 83–92. <http://doi.org/10.2478/folmed-2013-0010>
- Lewin, A., Lipetz, R., Wu, J., & Schwartz, S. (2007). Comparison of extended- release metformin in combination with a sulfonylurea (glyburide) to sulfonylurea monotherapy in adult patients with type 2 diabetes: a multicenter, double-blind, randomized, controlled, phase III study. *Clinical Therapeutics*, 29(5), 844–855.
- Li, H., Isomaa, B., Taskinen, M. R., Groop, L., & Tuomi, T. (2000). Consequences of a family history of type 1 and type 2 diabetes on the phenotype of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 23(5), 589–594. Retrieved from <http://view.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10834414>
- Li, H., Lindholm, E., Almgren, P., Gustafsson, A., Forsblom, C., Groop, L., & Tuomi, T. (2001). Possible human leukocyte antigen-mediated genetic interaction between type 1 and type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(2), 574–582. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11158011

- Lian, J., & Liang, Y. (2014). Diabetes management in the real world and the impact of adherence to guideline recommendations. *Current Medical Research & Opinion*, 30(11), 1–8. <http://doi.org/10.1185/03007995.2014.952716>
- Lin, J., Zhou, Z. G., Wang, J. P., Zhang, C., & Huang, G. (2008). From Type 1, through LADA, to Type 2 Diabetes: A Continuous Spectrum? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1150(1), 99–102. <http://doi.org/10.1196/annals.1447.036>
- Ling, C., & Groop, L. (2009). Epigenetics: A molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. *Diabetes*, 58(12), 2718–2725. <http://doi.org/10.2337/db09-1003>
- Lipska, K. J., Krumholz, H., Soones, T., & Lee, S. J. (2016). Polypharmacy in the Aging Patient. A Review of Glycemic Control in Older Adults with Type 2 Diabetes. *Jama*, 315(10), 1034–1045. <http://doi.org/10.1001/jama.2015.7517>
- Lipska, K. J., Ross, J. S., Miao, Y., Shah, N. D., Lee, S. J., & Steinman, M. A. (2015). Potential Overtreatment of Diabetes Mellitus in Older Adults With Tight Glycemic Control. *JAMA Internal Medicine*, 175(3), 356. <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.7345>
- Lisboa, J. V., Augusto, M. G., & Ferreira, P. L. (2012). *Estatística Aplicada à Gestão*. (V. Económica, Ed.). Porto: Vida Económica.
- Little, R. R., & Rohlfing, C. L. (2011). Analytical goals for HbA1c: Are HbA1c results good enough for optimal use? *Journal of Diabetes*, 3(1), 3–6. <http://doi.org/10.1111/j.1753-0407.2010.00109.x>
- Lohmann, T., Kellner, K., Verlohren, H. J., Krug, J., Steindorf, J., Scherbaum, W. A., & Seissler, J. (2001). Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetologia*, 44(8), 1005–1010. <http://doi.org/10.1007/s001250100602>
- Lopez, J. M. S., Bailey, R. a., Rupnow, M. F. T., & Annunziata, K. (2014). Characterization of type 2 diabetes mellitus burden by age and ethnic groups based on a nationwide survey. *Clinical Therapeutics*, 36(4), 494–506. <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.12.016>
- Lovshin, J. A., & Drucker, D. J. (2009). Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews. Endocrinology*, 5(5), 262–269. <http://doi.org/10.1038/nrendo.2009.48>
- Lucassen, A. M., Julier, C., Beressi, J.-P., Boitard, C., Froguel, P., Lathrop, M., & Bell, J. I. (1993). Susceptibility to insulin dependent diabetes mellitus maps to a 4.1 kb segment of DNA spanning the insulin gene and associated VNTR. *Nature Genetics*, 4(7), 73–96. <http://doi.org/10.1038/ng0293-165>
- Lupi, R., & Del Prato, S. (2008). Beta-cell apoptosis in type 2 diabetes: quantitative and functional consequences. *Diabetes & Metabolism*, 34(Suppl 2), S56–S64. [http://doi.org/10.1016/S1262-3636\(08\)73396-2](http://doi.org/10.1016/S1262-3636(08)73396-2)

- Madureira Dias, A., Cunha, M., Margarida Marques Dos Santos, A., Patrícia Gandra Neves, A., Filipa Coimbra Pinto, A., Sofia Anjos Silva, A., & Armindo Castro, S. (2011). ADESÃO AO REGIME TERAPÊUTICO NA DOENÇA CRÓNICA: REVISÃO DA LITERATURA. *Millenium*, 40, 201–219.
- Manan, M. M., Husin, A. R., Alkhoshaiban, A. S., Al-Worafi, Y. M. A., & Ming, L. C. (2014). Interplay between Oral Hypoglycemic Medication Adherence and Quality of Life among Elderly Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(12), JC05-JC09. <http://doi.org/10.7860/JCDR/2014/10481.5309>
- Mann, C. J. (2003). Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emergency Medicine Journal*, 20(1), 54–60. <http://doi.org/10.1136/emj.20.1.54>
- Margarida Pocinho. (2012). *Metodologia de Investigação e Comunicação do Conhecimento Científico*. Lidel-Edições Técnicas, Lda.
- Martínez, M. S., Blanco, A., Castell, M. V., Misis, A. G., Montalvo, J. I. G., Zunzunegui, M. V., & Otero, Á. (2014). Diabetes in older people : Prevalence , incidence and its association with medium- and long-term mortality from all causes. *Atención Primaria*, 46(7), 376–384. <http://doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.004>
- Martínez, Y. V, Prado-Aguilar, C. A., Rascón-Pacheco, R. A., & Valdivia-Martínez, J. J. (2008). Quality of life associated with treatment adherence in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *BMC Health Services Research*, 8(164), 1–10. <http://doi.org/10.1186/1472-6963-8-164>
- Mathew, E. M., & Rajiah, K. (2014). Assessment of medication adherence in type-2 diabetes patients on poly pharmacy and the effect of patient counseling given to them in a multispecialty hospital. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 5(1), 15–18. <http://doi.org/10.4103/0976-0105.128251>
- Mathieu, C., Barnett, A. H., Brath, H., Conget, I., de Castro, J. J., Göke, R., ... Bader, G. (2013). Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: a real-life worldwide observational study (EDGE). *International Journal of Clinical Practice*, 67(10), 947–56. <http://doi.org/10.1111/ijcp.12252>
- Matthews, D. R., Charbonnel, B. H., Hanefeld, M., Brunetti, P., & Schernthaner, G. (2005). Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 21(2), 167–74. <http://doi.org/10.1002/dmrr.478>
- Meadows, K. A., Abrams, C., & Sandbaek, A. (2000). Adaptation of the Diabetes Health Profile (DHP-1) for use with patients with Type 2 diabetes mellitus: psychometric evaluation and cross-cultural comparison. *Diabetic Medicine*, 17(8), 572–580.

- Meadows, K., Steen, N., McColl, E., Eccles, M., Shiels, C., Hewison, J., & Hutchinson, A. (1996). The diabetes health profile (DHP): A new instrument for assessing the psychosocial profile of insulin requiring patients - Development and psychometric evaluation. *Quality of Life Research*, 5(2), 242–254. <http://doi.org/10.1007/BF00434746>
- Mealey, B. L., & Oates, T. W. (2006). Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol*, 77(8), 1289–1303. <http://doi.org/10.1902/jop.2006.050459>
- Mendes, R., Dias, E., Gama, A., Castelo-branco, M., & Themudo-Barata, J. L. (2013). Prática de exercício físico e níveis de atividade física habitual em doentes com diabetes tipo 2 – estudo piloto em Portugal. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes E Metabolismo*, 8(1), 9–15. <http://doi.org/10.1016/j.rpedm.2012.05.001>
- Menke, A., Casagrande, S., Geiss, L., & Cowie, C. C. (2015). Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. *Jama*, 314(10), 1021. <http://doi.org/10.1001/jama.2015.10029>
- Ministério da Saúde. Estatuto Medicamento, Pub. L. No. Diário da República 1ª Série N°167 (2006). Portugal.
- Molitch, M. E. (2013). Current State of Type 2 Diabetes Management. *The American Journal of Managed Care*, 19(8 Suppl), S136-42. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23844829>
- Mollo, A., Hernandez, M., Marsal, J. R., Esquerda, A., Rius, F., Blanco-Vaca, F., ... Mauricio, D. (2013). Latent autoimmune diabetes in adults is perched between type 1 and type 2: Evidence from adults in one region of Spain. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 29(6), 446–451. <http://doi.org/10.1002/dmrr.2411>
- Monteiro, P., Gonçalves, L., & Providência, L. A. (2005). Diabetes and cardiovascular disease: the road to cardioprotection. *Heart*, 91(12), 1621–1625. <http://doi.org/10.1136/hrt.2005.063008>
- Morais, M. J. F. (2000). *Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde em Doentes Hemodializados. Dissertação de Mestrado em Sociopsicologia da Saúde*. Escola Superior de Altos Estudos. Instituto Superior Miguel Torga. Coimbra.
- Morgan, P. P. (1979). Book Reviews. *Canadian Medical Association Journal*, 121, 1495–1496.
- Mulhern, B., & Meadows, K. (2012). The Validation of the Diabetes Health Profile (DHP-18) and the Development of a Brief Measure of Health Related Quality of Life in Diabetes (DHP-12). *Value in Health*, 15(4), A184. <http://doi.org/10.1016/j.jval.2012.03.996>
- Mulhern, B., & Meadows, K. (2013). *Estimating the minimally important difference (MID) of the Diabetes Health Profile-18 (DHP-18) for Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus* (No. Discussion Paper 11/08). Retrieved from <http://eprints.whiterose.ac.uk/43132/>

- Mullen, P. D. (1997). Compliance becomes concordance. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 314(March), 691–692. <http://doi.org/10.1136/bmj.314.7082.691>
- Murray, M. D., Morrow, D. G., Weiner, M., Clark, D. O., Tu, W., Deer, M. M., ... Weinberger, M. (2004). A Conceptual Framework to Study Medication Adherence in Older Adults. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 2(1), 36–43.
- Narayan, K. M. V., Boyle, J. P., Geiss, L. S., Saaddine, J. B., & Thompson, T. J. (2006). Impact of recent increase in incidence on future diabetes burden: U.S., 2005-2050. *Diabetes Care*, 29(9), 2114–2116. <http://doi.org/10.2337/dc06-1136>
- Nau, D. P. (2012). Recommendations for Improving Adherence to Type 2 Diabetes Mellitus Therapy - Focus on Optimizing Oral and Non-Insulin Therapies. *American Journal of Managed Care*, 18, S49–S54.
- Nauck, A. M., Prato, S. Del, Meier, J. J., Durán-García, S., Rohwedder, K., Elze, M., & Parikh, S. J. (2011). Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin. *Diabetes Care*, 34, 2015–22. <http://doi.org/10.2337/dc11-0606>.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4,4 million participants. *The Lancet*, 387(10027), 1513–1530. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)
- Nelson, D. L., & COX, M. M. (2014). *Princípios de bioquímica de Lehninger*. (Artmed, Ed.) (6ª Edição). Porto Alegre: Artmed.
- Neumann, A., Weill, A., Ricordeau, P., Fagot, J. P., Alla, F., & Allemand, H. (2012). Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia*, 55(7), 1953–62. <http://doi.org/10.1007/s00125-012-2538-9>
- Neves, C., Carvalheiro, M., & Ferreira, P. L. (2002). Qualidade de vida em pessoas com diabetes mellitus. *Arquivos de Medicina*, 16((4/5/6)), 200–210. Retrieved from <http://dited.bn.pt/31354/2340/2848.pdf>
- Ning, G. (2015). Decade in review—type 2 diabetes mellitus: At the centre of things. *Nature Reviews Endocrinology*, 11(11), 636–638. <http://doi.org/10.1038/nrendo.2015.147>
- Nordin Olsson, I., Runnamo, R., & Engfeldt, P. (2011). Medication quality and quality of life in the elderly, a cohort study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 9(1), 95. <http://doi.org/10.1186/1477-7525-9-95>
- Notkins, A. L., & Lernmark, Å. (2001). Autoimmune type 1 diabetes: Resolved and unresolved issues. *Journal of Clinical Investigation*, 108(9), 1247–1252. <http://doi.org/10.1172/JCI200114257>

- O'Dell, S. D., Bujac, S. R., Miller, G. J., & Day, I. N. M. (1999). Associations of IGF2 Apal RFLP and INS VNTR class I allele size with obesity. *European Journal of Human Genetics*, 7(7), 821–827. <http://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200381>
- Odegaard, A. O., Jacobs, D. R., Sanchez, O. A., Goff, D. C., Reiner, A. P., & Gross, M. D. (2016). Oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction and incidence of type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 15(1), 51. <http://doi.org/10.1186/s12933-016-0369-6>
- Odegard, P. S., & Capoccia, K. (2007). Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. *The Diabetes Educator*, 33(6), 1014–29–1. <http://doi.org/10.1177/0145721707308407>
- Oliveira, D. S., Tannus, L. R. M., Matheus, A. S. M., Correa, F. H., Cobas, R., Cunha, E. F., & Gomes, M. B. (2007). Avaliação do Risco Cardiovascular Segundo os Critérios de Framingham em Pacientes Com Diabetes Tipo 2. *Arq Bras Endocr Metab*, 51(2), 268–274.
- Olivera-González, S., de Escalante-Yangüela, B., Velilla-Soriano, C., Amores-Arriaga, B., Martín-Fortea, P., & Navarro-Aguilar, M. E. (2010). Hepatotoxicidad por metformina. *Medicina Intensiva*, 34(7), 483–487. <http://doi.org/10.1016/j.medin.2009.10.006>
- Olokoba, A. B., Obateru, O. A., & Olokoba, L. B. (2012). Type 2 diabetes mellitus: A review of current trends. *Oman Medical Journal*, 27(4), 269–273. <http://doi.org/10.5001/omj.2012.68>
- OMS. (2003). Obésité : Prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. Rapport d'une Consultation de l'OMS. Genève: Organisation mondiale de la Santé.
- Orchard, T. J., Costacou, T., Kretowski, A., & Nesto, R. W. (2006). Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*, 29(11), 2528–2538. <http://doi.org/10.2337/dc06-1161>
- Orwig, D., Rickles, N. M., & Martin, L. G. (2011). Methodological issues in pharmacotherapy research in older adults. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 9(3), 173–89. <http://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2011.04.008>
- Osswald, W., Caramona, M., Esteves, A. P., Gonçalves, J., Macedo, T., Mendonça, J., ... Teixeira, A. A. (2012). *Prontuário Terapêutico - 11*. (I. M. da S. INFARMED-Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, Ed.) *Prontuário Terapêutico*. Lisboa.
- Osterberg, L., & Blaschke, T. (2005). Adherence to Medication. *New England Journal of Medicine*, 353(5), 487–497. <http://doi.org/10.1056/NEJMra050100>
- Ota, T. (2013). Chemokine systems link obesity to insulin resistance. *Diabetes and Metabolism Journal*, 37(3), 165–172. <http://doi.org/10.4093/dmj.2013.37.3.165>
- Owerbach, D., & Aagaard, L. (1984). Analysis of a 1963-bp polymorphic region flanking the human insulin gene. *Gene*, 32(3), 475–479.

- Ozougwu, J. C., Obimba, K. C., Belonwu, C. D., & Unakalamba, C. B. (2013). The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*, 4(4), 46–57. <http://doi.org/10.5897/JPAP2013.0001>
- Pallant, J. (2007). *SPSS survival manual a step by step guide to data analysis using SPSS for Windows*. (E. M. H. U. Press, Ed.) (3rd Editio). Maidenhead.
- Papazafiropoulou, A. K., Koutsovasilis, A., Pappas, S., & Bousboulas, S. (2014). Rates of polypharmacy among patients with type 2 diabetes mellitus in Greece. *Archives of Hellenic Medicine*, 31(6), 750–752. Retrieved from <http://www.mednet.gr/archives/2014-6/pdf/750.pdf>
- Patrick Waller. (2010). What is pharmacovigilance and how has it developed? In *An Introduction to Pharmacovigilance* (1st Editio, pp. 1–14). WILEY-BLACKWELL.
- Patterson, S. (2014). Beyond Diabetes: Metformin May Have Broad Utility in Cancer. *Oncology*, 59(11), 4–6.
- Peck, D. F. (1977). Book reviews. *Journal of Medical Ethics*, 3, 148–149. <http://doi.org/10.1111/j.1365-3040.1988.tb01130.x>
- Pereira, É. F., Teixeira, C. S., & Santos, A. dos. (2012). Qualidade de vida: abordagens, conceitos e avaliação. *Revista Brasileira Educ. Fís. Esporte*, 26(2), 241–250. <http://doi.org/10.1590/S1807-55092012000200007>
- Pereira, M. G., Almeida, A. C., Rocha, L., & Leandro, E. (2011). Predictors of Adherence , Metabolic Control and Quality of Life in Adolescents with Type 1 Diabetes. In P. C.-P. L. (Ed.) (Ed.), *Type 1 Diabetes - Complications, Pathogenesis, and Alternative Treatments* (pp. 1–22). InTech. <http://doi.org/10.5772/24042>
- Pereira, M. G., & Silva, S. (2002). Atribuição de sintomas, comportamentos de saúde e adesão em utentes de Centro de Saúde da Zona Norte. *Análise Psicológica*, 1, 35–43. Retrieved from <http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/pdf/aps/v20n1/v20n1a04.pdf>
- Pernicova, I., & Korbonits, M. (2014). Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, 10, 143–156.
- Pestana, M. H., & Gageiro, J. N. (2014). *Análise de dados para ciências sociais: a complementaridade do SPSS*. (L. Edições Silabo, Ed.) *Edições Silabo, Lda* (6ª Edição). Lisboa.
- Philippe, J., & Raccah, D. (2009). Treating type 2 diabetes: How safe are current therapeutic agents? *International Journal of Clinical Practice*, 63(February), 321–332. <http://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01980.x>
- Pietersma, S., Marle, M. E. van den A., & de Vries, M. (2013). Generic quality of life utility measures in health-care research : Conceptual issues highlighted for the most commonly used utility measures. *International Journal of Wellbeing*, 3(2), 173–181. <http://doi.org/10.5502/ijw.v3i2.4>

- Pladevall, M., Williams, L. K., Potts, L. A., Divine, G., Xi, H., & Lafata, J. E. (2004). Clinical Outcomes and Adherence to Medications Measured by Claims Data in Patients With Diabetes. *Diabetes Care*, 27(12), 2805–2004.
- Poitout, V., & Robertson, R. P. (2008). Glucolipototoxicity: Fuel excess and Beta-cell dysfunction. *Endocrine Reviews*, 29(3), 351–366. <http://doi.org/10.1210/er.2007-0023>
- Pollack, M. F., Purayidathil, F. W., Bolge, S. C., & Williams, S. A. (2010). Patient-reported tolerability issues with oral antidiabetic agents: Associations with adherence; treatment satisfaction and health-related quality of life. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87(2), 204–210. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.11.023>
- Powers, A. C. (2006). Diabetes Melito. In D. L. Kasper, A. S. Fauci, D. L. Longo, E. Braunwald, S. L. Hauser, & J. L. Jamesom (Eds.), *Harrison: Medicina Interna* (16ª edição, pp. 2260–2288). Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda.
- Prado-Aguilar, C. a, Martínez, Y. V, Segovia-Bernal, Y., Reyes-Martínez, R., & Arias-Ulloa, R. (2009). Performance of two questionnaires to measure treatment adherence in patients with Type-2 diabetes. *BMC Public Health*, 9(38), 1–8. <http://doi.org/10.1186/1471-2458-9-38>
- Prazeres, F. (2016). Multimorbilidade e Polimedicação. *Revista Factores de Risco*, 39, 62–67.
- Prazeres, F., & Santiago, L. (2015). Prevalence of multimorbidity in the adult population attending primary care in Portugal: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 5(9), e009287. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009287>
- Prazeres, F., Santiago, L. M., & Simões, J. A. (2015). Defining Multimorbidity: From English to Portuguese Using a Delphi Technique. *BioMed Research International*, 2015, 4 pages. <http://doi.org/10.1155/2015/965025>
- Proks, P., Reimann, F., Green, N., Gribble, F., & Ashcroft, F. (2002). Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes*, 51(SUPPL. 3), 1–14. <http://doi.org/10.2337/diabetes.51.2007.S368>
- Przemyslaw, K., Andrzejczyk, A., Clyne, W., De Geest, S., Demonceau, J., Dobbels, F., ... White, S. (2012). Ascertaining Barriers for Compliance: policies for safe, effective and cost-effective use of medicines in Europe - Final Report of The ABC Project. *European Commision*, 542.
- Ptaszynska, A., Johnsson, K. M., Parikh, S. J., de Bruin, T. W., Apanovitch, A. M., & List, J. F. (2014). Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. *Drug Saf*, 37(10), 815–829. <http://doi.org/10.1007/s40264-014-0213-4>
- Qaseem, A., Vijan, S., Snow, V., Cross, J. T., Weiss, K. B., & Owens, D. K. (2007). Glycemic Control and Type 2 Diabetes Mellitus: The Optimal Hemoglobin A_{1c} Targets. A Guidance

- Statement from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 147(October 2006), 417. <http://doi.org/10.7326/0003-4819-147-6-200709180-00012>
- Quinn, B., Kitagawa, H., Memmott, R., Gills, J., & Dennis, P. (2013). Repositioning metformin for cancer prevention and treatment. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 24(9), 469–80.
- Reenen, M. van, & Oppe, M. (2015). *EQ-5D-3L User Guide*. EuroQol Research Foundation.
- Reveille, J. D. (2006). The genetic basis of autoantibody production. *Autoimmunity Reviews*, 5(6), 389–398. <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.10.012>
- Ribeiro, J. L. P. (1999). *Investigação e Avaliação em Psicologia e Saúde*. (Climepsi Editores, Ed.) (1ª Edição). Lisboa.
- Richard L Gorsuch. (2014). *Factor Analysis: Classic Edition Psychology Press & Routledge Classic Editions*.
- Robinson, J. H., Callister, L. C., Berry, J. A., & Dearing, K. A. (2008). Patient-centered care and adherence: Definitions and applications to improve outcomes. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 20(12), 600–607. <http://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2008.00360.x>
- Rojas, L. B. A., & Gomes, M. B. (2013). Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 5(1), 6. <http://doi.org/10.1186/1758-5996-5-6>
- Rolandsson, O., & Palmer, J. P. (2010). Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is dead: Long live autoimmune diabetes! *Diabetologia*, 53(7), 1250–1253. <http://doi.org/10.1007/s00125-010-1713-0>
- Rosen, M. I., Rigsby, M. O., Salahi, J. T., Ryan, C. E., & Cramer, J. A. (2004). Electronic monitoring and counseling to improve medication adherence. *Behaviour Research and Therapy*, 42, 409–422. [http://doi.org/10.1016/S0005-7967\(03\)00149-9](http://doi.org/10.1016/S0005-7967(03)00149-9)
- Rosenstock, J., Aguilar-Salinas, C., Klein, E., Nepal, S., List, J., & Chen, R. (2009). Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Current Medical Research & Opinion*, 25(10), 2401–2411.
- Rosenstock, J., Rood, J., Cobitz, A., Biswas, N., Chou, H., & Garber, A. (2006). Initial treatment with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with monotherapy with either rosiglitazone or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 8(6), 650–60. <http://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00659.x>
- Rothenbacher, D., Rüter, G., & Brenner, H. (2006). Prognostic value of physicians' assessment of compliance regarding all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: primary care

- follow-up study. *BMC Family Practice*, 7(42), 1–8. <http://doi.org/10.1186/1471-2296-7-42>
- Rubin, R. R. (2005). Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine*, 118 Suppl(5A), 27S–34S. <http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.04.012>
- Ruddock, S., Fosbury, J., Smith, A., Crown, A., & Meadows, K. (2010). Measuring psychological morbidity for diabetes commissioning: A cross-sectional survey of patients attending a secondary care diabetes clinic. *Practical Diabetes International*, 27(1), 22–26. <http://doi.org/10.1002/pdi.1434>
- Rydén, L., Grant, P. J., Anker, S. D., Berne, C., Cosentino, F., Danchin, N., ... Luis Zamorano, J. (2014). ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD - Summary. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 11(3), 133–173. <http://doi.org/10.1177/1479164114525548>
- Rydén, L., Grant, P. J., Anker, S. D., Berne, C., Cosentino, F., Danchin, N., ... Xuereb, R. G. (2013). ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*, 34(39), 3035–3087. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/eh108>
- Saatci, E., Tahmiscioglu, G., Bozdemir, N., Akpınar, E., Özcan, S., & Kurdak, H. (2010). The well-being and treatment satisfaction of diabetic patients in primary care. *Health and Quality of Life Outcomes*, 8, 67. <http://doi.org/10.1186/1477-7525-8-67>
- Sakamaki, H., Ikeda, S., Ikegami, N., Uchigata, Y., Iwamoto, Y., Origasa, H., ... Otani, Y. (2006). Measurement of HRQL Using EQ-5D in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Japan. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 9(1), 47–53.
- Saleh, F., Mumu, S. J., Ara, F., Hafez, M. A., & Ali, L. (2014). Non-adherence to self-care practices & medication and health related quality of life among patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 14(1), 431. <http://doi.org/10.1186/1471-2458-14-431>
- Sampaio, H. A. de C., Carioca, A. A. F., Sabry, M. O. D., Santos, P. M. dos, Coelho, M. A. M., & Passamai, M. da P. B. (2015). Letramento em saúde de diabéticos tipo 2: fatores associados e controle glicêmico. *Ciência & Saúde Coletiva*, 20(3), 865–874. <http://doi.org/10.1590/1413-81232015203.12392014>
- Santana, P., Costa, C., Loureiro, A., Raposo, J., & Boavida, J. M. (2014). Geografias da Diabetes Mellitus em Portugal: Como as condições do contexto influenciam o risco de morrer. *Acta Medica Portuguesa*, 27(3), 309–317.
- Santiago, L. M. (2016). Multimorbilidade e Diabetes. *Revista Factores de Risco*, 36, 58–61.
- Santos, C. S. V. B., & Ribeiro, J. L. P. (2001). A Qualidade de Vida do Doente Oncológico - Revisão da Bibliografia. *Referência*, 7(Novembro), 5–16.

- Santos, M. J., Monteiro, M., Pereira, P., Freitas, M., & Marques, O. (2014). Padrão terapêutico numa população de diabéticos tipo 2: relação com o tempo de doença e nível de cuidados de saúde. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes E Metabolismo*, 9(1), 15–20.
- Sartorelli, D. S., & Franco, L. J. (2003). Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. *Cad. Saúde Pública*, 19(Sup.1), 29–36.
- Schuetz, P., Castro, P., & Shapiro, N. I. (2011). Diabetes and sepsis: Preclinical findings and clinical relevance. *Diabetes Care*, 34(3), 771–778. <http://doi.org/10.2337/dc10-1185>
- Schwartz, S., Fonseca, V., Berner, B., Cramer, M., Chiang, Y.-K., & Lewin, a. (2006). Efficacy, Tolerability, and Safety of a Novel Once-Daily Extended-Release Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 29(4), 759–764. <http://doi.org/10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1967>
- Scirica, B. M., Bhatt, D. L., Braunwald, E., Steg, P. G., Davidson, J., Hirshberg, B., ... Raz, I. (2011). The design and rationale of the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus–Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR-TIMI) 53 Study. *American Heart Journal*, 162(5), 818–825.e6. <http://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.08.006>
- Scirica, B. M., Bhatt, D. L., Braunwald, E., Steg, P. G., Davidson, J., Hirshberg, B., ... Raz, I. (2013). Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 369(14), 1317–1326. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>
- Scirica, B. M., Braunwald, E., Raz, I., Cavender, M. A., Morrow, D. A., Jarolim, P., ... Bhatt, D. L. (2014). Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation*, 130(18), 1579–1588. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389>
- Scully, T. (2012). Diabetes in numbers. *Nature*. <http://doi.org/10.1038/485S2a>
- Seissler, J., De Sonnaville, J. J. J., Morgenthaler, N. G., Steinbrenner, H., Glawe, D., Khoo-Morgenthaler, U. Y., ... Scherbaum, W. A. (1998). Immunological heterogeneity in type I diabetes: Presence of distinct autoantibody patterns in patients with acute onset and slowly progressive disease. *Diabetologia*, 41(8), 891–897. <http://doi.org/10.1007/s001250051004>
- Seng, C. L., & Jong, M. (2008). Metabolic control in type 2 diabetes correlates weakly with patient adherence to oral hypoglycaemic treatment. *Annals of the Academy of Medicine Singapore*, 37(1), 15–20.
- Seufert, J., & Urquhart, R. (2008). 2-Year Effects of Pioglitazone Add-on To Sulfonylurea or Metformin on Oral Glucose Tolerance in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 79(3), 453–60. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.11.014>

- Seyfert-Margolis, V., Gisler, T. D., Asare, A. L., Wang, R. S., Dosch, H. M., Brooks-Worrell, B., ... Herold, K. C. (2006). Analysis of T-cell assays to measure autoimmune responses in subjects with type 1 diabetes: Results of a blinded controlled study. *Diabetes*, *55*(9), 2588–2594. <http://doi.org/10.2337/db05-1378>
- Shaw, J. E., Sicree, R. A., & Zimmet, P. Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>
- Shi, L., Liu, J., Koleva, Y., Fonseca, V., Kalsekar, A., & Pawaskar, M. (2010). Concordance of adherence measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. *Pharmacoeconomics*, *28*(12), 1097–107. <http://doi.org/10.2165/11537400-000000000-00000>
- Sikka, R., Xia, F., & Aubert, R. E. (2005). Estimating medication persistency using administrative claims data. *American Journal of Managed Care*, *11*(7), 449–57. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16044982>
- Silva, F. A. C. ., & Pinto, S. M. F. (2006). Qualidade de Vida e Incapacidade Física. *Nursing*, *16*(210), 44–49.
- Silva, M. E. R. da, Mory, D., & Davini, E. (2008). Marcadores genéticos e auto-ímenes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, *52*(2), 166–180. <http://doi.org/10.1590/S0004-27302008000200004>
- Silveira, M. R. da, Frollini, A. B., Verlengia, R., & Cavaglieri, C. R. (2009). Correlation between obesity , adipokines and the immune system. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*, *11*(4), 466–472.
- Simpson, S. H., Eurich, D. T., Majumdar, S. R., Padwal, R. S., Tsuyuki, R. T., Varney, J., & Johnson, J. A. (2006). A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *333*(7557), 1–6. <http://doi.org/10.1136/bmj.38875.675486.55>
- Singh, S., Loke, Y. K., Spangler, J. G., & Furberg, C. D. (2011). Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, *183*(12), 1346–1347. <http://doi.org/10.1503/cmaj.110804>
- Sladek, R., Rocheleau, G., Rung, J., Dina, C., Shen, L., Serre, D., ... Hadjadj, S. (2007). A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*, *445*(7130), 881–885.
- Smith, B. J., Tang, K. C., & Nutbeam, D. (2006). WHO health promotion glossary: New terms. *Health Promotion International*, *21*(4), 340–345. <http://doi.org/10.1093/heapro/dal033>
- Spoelstra, S. L., & Given, C. W. (2011). Assessment and Measurement of Adherence to Oral Antineoplastic Agents. *Seminars in Oncology Nursing*, *27*(2), 116–132. <http://doi.org/10.1016/j.soncn.2011.02.004>

- Srikanta, S., Ganda, O. P., Rabizadeh, A., Soeldner, J. S., & Eisenbarth, G. S. (1985). First-Degree Relatives of Patients with Type I Diabetes Mellitus — Islet-Cell Antibodies and Abnormal Insulin Secretion. *The New Engl J Med*, 313(8), 461–464.
- Stein, S. A., Lamos, E. M., & Davis, S. N. (2013). A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs. *Expert Opin Drug Saf.*, 12(2), 153–175. <http://doi.org/10.1517/14740338.2013.752813.A>
- Steiner, J. F., & Prochazka, a V. (1997). The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *Journal of Clinical Epidemiology*, 50(1), 105–16.
- Streiner, D. L., & Geoffrey R, N. (2008). *Health Measurement Scales: A practical guide to their development and use* (Edition: 4). Oxford University Press.
- Szepietowska, B., Moczulski, D., Wawrusiewicz-Kurylonek, N., Grzeszczak, W., Gorska, M., & Szelachowska, M. (2010). Transcription factor 7-like 2-gene polymorphism is related to fasting C peptide in latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Acta Diabetologica*, 47(1), 83–86. <http://doi.org/10.1007/s00592-009-0133-4>
- Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2007). Using multivariate statistics. *Using Multivariate Statistics 5th Ed*, 980. <http://doi.org/10.1037/022267>
- Tang, P., Yuan, W., & Tseng, H. (2005). Clinical follow-up study on diabetes patients participating in a health management plan. *Journal of Nursing Research*, 13(4), 253–263.
- Tang, Y. H., Pang, S. M. C., Chan, M. F., Yeung, G. S. P., & Yeung, V. T. F. (2008). Health literacy, complication awareness, and diabetic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Advanced Nursing*, 62(1), 74–83. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2007.04526.x>
- Teixeira, F. (2003). Aspectos Históricos da Farmacovigilância. In L. Pinheiro, P. M. da Silva, R. Carmona, & V. Maria (Eds.), *Farmacovigilância em Portugal* (Infarmed-M, pp. 19–38).
- Terwee, C. B., Bot, S. D. M., de Boer, M. R., van der Windt, D. A. W. M., Knol, D. L., Dekker, J., ... de Vet, H. C. W. (2007). Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *Journal of Clinical Epidemiology*, 60(1), 34–42. <http://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.03.012>
- The Lancet. (2016). Beat diabetes: an urgent call for global action. *The Lancet*, 387(10027), 1483. <http://doi.org/10.1016/ S0140-6736>
- Theofilou, P. (2012). Patient Adherence to Treatment. *Journal of Clinical Research & Bioethics*, 3(1), 1–2. <http://doi.org/10.4172/2155-9627.1000e107>
- Tiberti, C., Giordano, C., Locatelli, M., Bosi, E., Bottazzo, G. F., Buzzetti, R., ... Dotta, F. (2008). Identification of Tyrosine Phosphatase 2 (256-760) Construct as a New , Sensitive Marker for the Detection of Islet Autoimmunity in Type 2 Diabetic Patients. The Non-Insulin

- Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) Study 2. *Diabetes*, 57(5), 1276–1283. <http://doi.org/10.2337/db07-0874>.
- Tiv, M., Viel, J.-F., Mauny, F., Eschwège, E., Weill, A., Fournier, C., ... Penfornis, A. (2012). Medication adherence in type 2 diabetes: the ENTRED study 2007, a French Population-Based Study. *PLoS One*, 7(3), e32412. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0032412>
- Tol, A., Shojaezadeh, D., Sharifirad, G., Alhani, F., & Tehrani, M. M. (2012). Determination of empowerment score in type 2 diabetes patients and its related factors. *The Journal of the Pakistan Medical Association*, 62(1), 16–20.
- Touchette, D. R., & Shapiro, N. L. (2008). Medication compliance, adherence, and persistence: current status of behavioral and educational interventions to improve outcomes. *Journal of Managed Care Pharmacy : JMCP*, 14(6 Suppl D), 2–10.
- Trinacty, C. M., Adams, A. S., Soumerai, S. B., Zhang, F., Meigs, J. B., Piette, J. D., & Ross-Degnan, D. (2009). Racial differences in long-term adherence to oral antidiabetic drug therapy: a longitudinal cohort study. *BMC Health Services Research*, 9(1), 24. <http://doi.org/10.1186/1472-6963-9-24>
- Tuomi, T. (2005). Type 1 and Type 2 Diabetes. What Do They Have in Common? *Diabetes*, 54(Suppl. 2), S40–S45.
- União Europeia. (2010). Directiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro de 2010 que altera, no que diz respeito à farmacovigilância, a Directiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. *Jornal Oficial Da União Europeia*, 74–99. Retrieved from http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_pt.pdf
- Valls, L. T., García-Peláez, M., Sánchez, S. L., Soler, G. S., Aranda, G. A., Indart, C. de I., ... Falgàs, J. B. de. (2000). Drug related problems in patients who visit an emergency room. *Pharmaceutical Care España*, 2, 177–192.
- Van Deutekom, A. W., Heine, R. J., & Simsek, S. (2008). The islet autoantibody titres: Their clinical relevance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and the classification of diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 25(2), 117–125. <http://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02316.x>
- Vermeire, E., Hearnshaw, H., Royen, P. Van, & Denekens, J. (2001). Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 26, 331–342. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2001.00363.x>
- Vermeulen, I., Weets, I., Asanghanwa, M., Ruige, J., Van Gaal, L., Mathieu, C., ... Gorus, F. K. (2011). Contribution of antibodies against IA-2Beta and zinc transporter 8 to classification of diabetes diagnosed under 40 years of age. *Diabetes Care*, 34(8), 1760–1765. <http://doi.org/10.2337/dc10-2268>

- Vexiau, P., Mavros, P., Krishnarajah, G., Lyu, R., & Yin, D. (2008). Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 10(Suppl 1), 16–24. <http://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00883.x>
- Viktil, K. K., Blix, H. S., Moger, T. A., & Reikvam, A. (2006). Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63(2), 187–195. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02744.x>
- Vilar, L., Canadas, V., Arruda, M. J., Arahata, C., Agra, R., Pontes, L., ... Gusmão, A. (2010). Comparison of metformin, gliclazide MR and rosiglitazone in monotherapy and in combination for type 2 diabetes. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia E Metabologia*, 54(3), 311–318. <http://doi.org/10.1590/S0004-27302010000300010>
- Viveiros, A. S., Borges, M., Martins, R., Anahory, B., & Cordeiro, M. S. (2015). Estudo LIDIA: risco de diabetes mellitus tipo 2 numa população rural dos Açores. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes E Metabolismo*, 10(2), 124–127. <http://doi.org/10.1016/j.rpedm.2014.11.004>
- Voorham, J., Haaijer-Ruskamp, F. M., Wolffenbuttel, B. H. R., Stolk, R. P., & Denig, P. (2011). Medication Adherence Affects Treatment Modifications in Patients With Type 2 Diabetes. *Clinical Therapeutics*, 33(1), 121–134. <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.01.024>
- Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D. A., Przemyslaw, K., Demonceau, J., Ruppert, T., ... Urquhart, J. (2012). A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73(5), 691–705. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x>
- Wang, J., Miao, D., Babu, S., Yu, J., Barker, J., Klingensmith, G., ... Yu, L. (2007). Prevalence of autoantibody-negative diabetes is not rare at all ages and increases with older age and obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(1), 88–92. <http://doi.org/10.1210/jc.2006-1494>
- Wang, X., Bao, W., Liu, J., OuYang, Y.-Y., Wang, D., Rong, S., ... Liu, L.-G. (2012). Inflammatory Markers and Risk of Type 2 Diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 36(1), 166–175. <http://doi.org/10.2337/dc12-0702>
- Ware, J. J., Kosinski, M. M., & Keller, S. S. D. (1996). A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical Care*, 34(3), 220–233. <http://doi.org/10.2307/3766749>
- Watkins, K., & Connell, C. M. (2004). Measurement of health-related QOL in diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics*, 22(17), 1109–1126. <http://doi.org/10.2165/00019053-200422170-00002>

- Weir, G. C., & Bonner-Weir, S. (2004). Five Stages of Evolving Beta-Cell Dysfunction During Progression to Diabetes. *Diabetes*, 53(Suppl. 3), S16–S210.
- Wellen, K. E., & Hotamisligil, G. S. (2005). Inflammation , stress , and diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(5), 1111–1119. <http://doi.org/10.1172/JCI200525102>.The
- White, J. R. (2009). Changing Paradigms in the Pharmacological Management of Type 2 Diabetes: Preface. *Diabetes Spectrum*, 22(2), 73–75. <http://doi.org/10.2337/diaspect.22.2.73>
- WHOQOL Group. (1993). Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Quality of Life Research*, 2, 153–159. <http://doi.org/doi:10.1007/bf00435734>
- WHOQOL Group. (1994). Development of the WHOQOL: Rationale and Current Status. *International Journal of Mental Health*, 23(3), 24–56.
- Wilkin, T. J. (2001). The accelerator hypothesis: Weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*, 44(7), 914–922. <http://doi.org/10.1007/s001250100548>
- Wilkin, T. J. (2009). The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes. *International Journal of Obesity*, 33(7), 716–26. <http://doi.org/10.1038/ijo.2009.97>
- Williams, B., Brown, T., & Onsman, A. (2012). Exploratory factor analysis : A five-step guide for novices. *Journal of Emergency Primary Health Care (JEPHC)*, 8(3), 1–13.
- Winkelmann, E. R., & Fontela, P. C. (2014). Condições de saúde de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 cadastrados na Estratégia Saúde da Família, em Ijuí, Rio Grande do Sul, 2010-2013. *Epidemiologia E Serviços de Saúde*, 23(4), 665–674. <http://doi.org/10.5123/S1679-49742014000400008>
- Winkler, A., Teuscher, A. U., Mueller, B., & Diem, P. (2002). Monitoring adherence to prescribed medication in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Swiss Medical Weekly*, 132, 379–385. <http://doi.org/12428192>
- World Health Organization. (2003). Adherence to long-term therapies: Evidence for action. *World Health Organization*. [http://doi.org/10.1016/S1474-5151\(03\)00091-4](http://doi.org/10.1016/S1474-5151(03)00091-4)
- World Health Organization. (2004). *A Glossary of Terms for Community Health Care and Services for Older Persons*. WHO Centre for Health Development-Ageing and Health Technical Report (Vol. 5). Retrieved from http://www.who.int/kobe_centre/ageing/ahp_vol5_glossary.pdf
- World Health Organization 2014. (2014). *Prevention and Control of Noncommunicable diseases in the European Region: a progress report*. World Health Organization Regional Officer for Europe.

- World Medical Association. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA, JAMA Publi*(Clinical Review & Education Special Communication), E1–E4. <http://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
- Wu, S.-F. V., Lee, M.-C., Liang, S.-Y., Lu, Y.-Y., Wang, T.-J., & Tung, H.-H. (2011). Effectiveness of a self-efficacy program for persons with diabetes: A randomized controlled trial. *Nursing & Health Sciences*, 13(3), 335–343. <http://doi.org/10.1111/j.1442-2018.2011.00625.x>
- Xie, Z., Chang, C., & Zhou, Z. (2014). Molecular mechanisms in autoimmune type 1 diabetes: a critical review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 47(2), 174–192. <http://doi.org/10.1007/s12016-014-8422-2>
- Yamashita, T., & Kart, C. S. (2011). Is diabetes-specific health literacy associated with diabetes-related outcomes in older adults? *Journal of Diabetes*, 3, 138–146.
- Yang, X.-P., Lai, D., Zhong, X.-Y., Shen, H.-P., & Huang, Y.-L. (2014). Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 70(10), 1149–1158. <http://doi.org/10.1007/s00228-014-1730-x>
- Yang, Y., Thumula, V., Pace, P. F., Banahan, B. F., Wilkin, N. E., & Lobb, W. B. (2009). Predictors of medication nonadherence among patients with diabetes in Medicare Part D programs: a retrospective cohort study. *Clinical Therapeutics*, 31(10), 2178–88–1. <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.10.002>
- Yates, T., & Khunti, K. (2016). Epidemiology: The diabetes mellitus tsunami: worse than the “Spanish flu” pandemic? *Nature Reviews Endocrinology*, 12, 377–378. <http://doi.org/10.1038/nrendo.2016.74>
- Yaturu, S., Bryant, B., & Jain, S. K. (2007). Thiazolidinedione Treatment Decreases Bone Mineral Density in Type 2 Diabetic Men. *Diabetes Care*, 30(6), 1574–1576. <http://doi.org/10.2337/dc06-2606>. Abbreviations
- Zampetti, S., Capizzi, M., Spoletini, M., Campagna, G., Leto, G., Cipolloni, L., ... Buzzetti, R. (2012). GADA titer-related risk for organ-specific autoimmunity in LADA subjects subdivided according to gender (NIRAD study 6). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(10), 3759–3765. <http://doi.org/10.1210/jc.2012-2037>
- Zeggini, E., & McCarthy, M. I. (2007). TCF7L2: The biggest story in diabetes genetics since HLA? *Diabetologia*, 50(1), 1–4. <http://doi.org/10.1007/s00125-006-0507-x>
- Zhang, Y., & Zhang, H. (2013). Microbiota associated with type 2 diabetes and its related complications. *Food Science and Human Wellness*, 2(3–4), 167–172. <http://doi.org/10.1016/j.fshw.2013.09.002>

PUBLICAÇÕES
RELACIONADAS COM A TESE

Artigos publicados em revistas com arbitragem científica

1. Rui Santos Cruz, Margarida Tenente Pocinho, Luiz Miguel Santiago, Carlos Fontes Ribeiro. *A new tool for detecting adverse events associated with oral antidiabetic agents*. International Journal of Latest Research in Science and Technology. Volume 5, Issue1: Page Nº 61-65, January-February 2016. ISSN (Online):2278-5299
2. Ana Filipa Cardoso, Rui Cruz, Paulo Queirós, Luiz Santiago, Carlos Fontes Ribeiro, Pedro Lopes Ferreira. *Assessment of Health-Related Quality of Life using the EQ-5D-3L in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus*. Journal of Diabetes, Metabolic Disorders & Control 2016. Volume 3 Issue 2. DOI: 10.15406/jdmdc.2016.03.00064.
3. Rui Santos Cruz, Catarina Elisabete Leitão, Pedro Lopes Ferreira. *Determinantes do estado de saúde dos diabéticos*. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. 2016; 11(2): 188 – 196. DOI: 10.1016/j.rpedm.2016.05.001.

Publicação de abstract em acta de congresso internacional

1. Cruz, R. S.; Santiago, L. M.; Fontes Ribeiro, C. A.. *"Validation of an inventory for the identification of problems related with the oral antidiabetic agents"*. World Congress of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences. 73rd International Congress of FIP. 31 August – 5 September 2013 in Dublin, Ireland.

Publicação de abstract em revista ISI

1. Cruz, R.S.; Leitão, C.; Ferreira, P.L.; Santiago, L.M.; Fontes Ribeiro, C.A.. *Diabetic Health Profile*. Rev Saúde Pública (Brasileira) 2014;48 (n.esp):190-281.

Comunicações Orais

1. Cruz, R.S.; Leitão, C.; Ferreira, P.L.; Santiago, L.M.; Fontes Ribeiro, C.A.. *Diabetic Health Profile*. 2nd IPLeiria International Health Congress: Challenges and Innovation in Health - Instituto Politécnico de Leiria. 9 e 10 de Maio 2014.
2. Cruz, R.S.; Santiago, L.M.; Fontes Ribeiro, C.A. *Identification of adverse drug events related with oral antidiabetic agents in primary care*. 19th WONCA Europe Conference - Lisbon Congress Center 2-5 Jul 2014.
3. Ana Filipa Cardoso; Rui Cruz; Paulo Queirós; Carlos Fontes Ribeiro; Luiz Miguel Santiago. *Avaliação do Estado de Saúde de pessoas com diabetes idosos da região de Coimbra*. 6º Colóquio ENVELHECIMENTO, SAÚDE E CIDADANIA - Escola Superior de Enfermagem de Coimbra. 28/10/2015.
4. Rui Santos Cruz, Ana Filipa Cardoso, Luiz Miguel Santiago, Carlos Fontes Ribeiro. *Patient-Reported Perceptions of Adverse Events with oral antidiabetic's agents and Adherence to Medication in Persons with Type 2 Diabetes Mellitus*. 20th ESPACOMP conference European Society for Patient Adherence, COMPLIANCE and PERSISTENCE. Lisbon, PORTUGAL, 17-19 NOVEMBER 2016. **(Selecionado para CO)**

Comunicações sob a forma de poster

1. *"Tolerability issues with oral antidiabetic agents"*. CEF's Meeting 2012-Faculty of Pharmacy - U. C. - Portugal. 2012.
2. *"Tolerabilidade conjunta aos antidiabéticos orais, antihipertensores e antilipídicos em doentes com diabetes tipo 2"*. IV Conference CEF 2013-Faculty of Pharmacy - UC Portugal. 2013.

3. *"Validation of an inventory for the identification of problems related with the oral antidiabetic agents"*. World Congress of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences. 73rd International Congress of FIP. 31 August – 5 September 2013 in Dublin, Ireland.

4. *"Therapeutic profile of diabetic patients of Coimbra"*. II Congresso Internacional da Saúde Gaia Porto. "Promoting Health Technologies: from diagnosis to intervention". Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Instituto Politécnico do Porto. 19-21 Nov. 2015. Portugal.

5. *"Medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus treated at primary health care in Coimbra"*. 20th ESPACOMP conference European Society for Patient Adherence, COMpliance and Persistence. Lisbon, PORTUGAL, 17-19 NOVEMBER 2016.
(Seleccionado para Poster)

A NEW TOOL FOR DETECTING ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH ORAL ANTIDIABETIC AGENTS

¹Rui Santos Cruz, ²Margarida Tenente Pocinho, ^{3,4}Luiz Miguel Santiago, ⁵Carlos Fontes Ribeiro

¹Polytechnic Institute of Coimbra, ESTESC-Coimbra Health School, Pharmacy, Portugal

²Polytechnic Institute of Coimbra, ESTESC-Coimbra Health School, Complementary Sciences, Portugal

³Graduate Assistant and Senior Advisor on FGM, Coimbra, Portugal

⁴University of Beira Interior-UBI, Covilhã, Portugal

⁵Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal

Abstract- In diabetes mellitus, adverse events associated with oral antidiabetic agents may interfere with the patients' health. This paper presents a study to design and validate a questionnaire to identify adverse events associated with oral antidiabetic agents in primary health care units. After design and field testing of the questionnaire, a cross-sectional observational study was conducted by applying the questionnaire through interview to 357 type 2 diabetics in six primary health care units of the central region of Portugal, between January and December 2013. Descriptive and inferential statistics analysis after checking for the normality of the data was performed. Internal consistency was explored using Cronbach's alpha coefficient; the construct validity was assessed through factor analysis after the Kaiser-Meyer-Olkin test (KMO) and Bartlett's test of sphericity. The accepted level of significance was of $p < 0.05$. The questionnaire included 22 adverse events, a KMO value of 0.649, Bartlett test: $p < 0.000$ and Cronbach's alpha = 0.691. Fifty-five percent (55.2%) of diabetics enrolled in the study (mean age of 67.5 ± 9.5 years) were women. The average development time from onset of disease was 9.1 ± 7.2 years. The most widely used oral antidiabetic drugs are biguanides (62.5%) and metformin+vildagliptin (16.8%), as monotherapy and combination therapy, respectively. The most adverse events pointed out by patients were "Arthralgia" (16.8%), "Paresthesia's" (4.5%), "Flatulence" (3.9%) and "Peripheral edema" (2.8%). Testing of the questionnaire revealed good patient's acceptability and comprehensibility, showed acceptable reliability, and that it is easy to apply in primary health care units.

Keywords - Psychometric properties; validity; questionnaire; adverse drugs events.

I. INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease with a high prevalence worldwide and truly epidemic proportions. The latest estimates indicate 387 million people living with diabetes, 8.3% of the world population, with an expected increase of 55% by 2035, affecting 592 million people [1]. A large majority, 77% to 80%, live in low- and middle-income countries and are aged between 40-59 years; so, diabetes affects primarily the working population. These key findings are even more alarming when it is estimated that 175 to 179 million people with diabetes are undiagnosed, whilst diabetes being responsible for 5.1 million deaths in 2013 and 4.9 million in 2014. In addition to the loss of human lives, the diabetes expenditure reached on average 11% of overall spending on healthcare [1].

The most common subtype is Type 2 diabetes mellitus (DM2), which affects about 90% of diagnosed individuals [2]. The different therapeutic strategies for DM2 include diet intervention, physical activity and medication, for the control of plasma glucose levels ($HbA1c \leq 6.5\%$) [3, 4, 5].

Currently, drug therapy with oral antidiabetic agents (OAs), is capable of inducing normoglycemia levels able to decrease the risk of complications associated with this disease [6]. However, it is also known that the various existing oral antidiabetic agents may trigger a large number of adverse events, either alone or in combination [7].

Some of these tolerability and safety issues related to the OAs are reported by patients and can influence negatively satisfaction from treatment, glycemic control, or the therapeutic adherence and maintenance [8].

The most common adverse reactions are gastrointestinal, such as diarrhea, flatulence, abdominal pain, dyspepsia, gastritis, bloating, weight gain and hypoglycemic episodes. Less common are headaches, cough, and flu and back pain [9, 10].

Despite the awareness about adverse reactions and tolerability issues associated with OAs, its prevalence and impact on the daily lives of patients is not known. These adverse reactions are reported at the level of clinical trials, which often do not reflect the use of medicines in the real world [11].

In spite of the limitations, studies in a real context can generate valuable clinical information in terms of effectiveness and safety profile of OAs to complement clinical trials [12].

In this perspective, patients play an important role monitoring adverse events resulting from the use of OAs, as has been widely recognized by health systems [13]. This information can enable the adoption of measures that promote adherence and maintenance of the therapeutics and improve the quality of life of patients with DM2.

The aim of this study is to design and validate a questionnaire suitable for administration in primary health

care, capable of identifying adverse events associated with the use of OAs, perceived and self-reported by the patients.

II. MATERIAL AND METHODS

Study Design

The study has been carried out in two phases: phase 1 consisted of the design (content and structure) of the questionnaire for assessment of adverse events associated with OAs and the second phase included the evaluation of its psychometric properties.

Phase 1: Questionnaire design

During the initiation of Phase 1 a review of the scientific literature was conducted on adverse events associated with OAs approved and marketed in Portugal. The data obtained enabled us to list all adverse events reported for each drug, which resulted in a collection of about 30 different adverse events. For the purposes of this study, we added to this list of 30 adverse events, a Likert scale with four levels to assess the frequency and intensity of adverse events self-perceived by patients, namely: 1-Never/None; 2-Rarely/Low intensity; 3-Often/Strong intensity; 4-Always/Severe [14].

The draft version of the questionnaire was evaluated for content validity, following on the recommendations of Bryman & Cramer (2004) [15]; thus, the questionnaire was analyzed by a panel of experts for a critical appraisal in terms of terminology and degree of adequacy to the theoretical construct to be measured. A final version of the questionnaire containing 26 items of adverse events was obtained, after having taken in consideration the suggestions proposed by the panel of experts and conducting a field testing (pre-test) to evaluate the acceptability and comprehensibility of the questionnaire.

Phase 2: Evaluation of the psychometric properties of the questionnaire

Following on the design of the questionnaire, the authors proceeded with exploratory factor analysis to determine the psychometric properties of the instrument. Given the number of items for the measured variable and to ensure the reliability of the factor analysis, the sample size simultaneously met the criteria of having at least five subjects assessed per item and not less than 100 individuals [16].

In terms of the psychometric properties, the acceptability and sample distribution were explored on the basis of the frequency distribution. Reliability, as the degree of internal consistency, was measured using the Cronbach alpha coefficient, which is considered acceptable between 0.70 and 0.95 [17].

The adequacy of the sample was assessed using the Kaiser-Meyer-Olkin test (KMO) and the Bartlett's test of sphericity. As KMO should vary from 0 to 1, different authors advice an average value of 0.50 for further statistical analysis [18, 19]. Regarding the pattern of correlation between variables, the factor loadings should show most of the coefficients' values above 0.30 [19].

The anti-image correlation matrix was also analyzed, which is another measure of sampling adequacy for each variable: low values (<0.5) of the main diagonal indicate that the elimination of the variable should be considered [19].

The accepted level of significance was $p < 0.05$. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 22.0 for Windows.

Subjects

A total of 357 DM2 patients were enrolled in the study (an observational and cross-sectional study) (95% confidence interval for a 0.05 margin of error) and were recruited from the Diabetes medical appointments in primary health care of Coimbra, Portugal (January-December 2013). The inclusion criteria to participate in the study consisted of clinical diagnosis of DM2 for at least one year; exclusive oral antidiabetic agents; over 18 years of age, and cognitive ability to answer the survey questions. Information was gathered from all patients by individual interview using the questionnaire for assessment of adverse events associated with (daily) oral antidiabetic agents. Sociodemographic (gender, age, educational level, employment status, family status, household and socioeconomic status) and clinical data (onset of diabetes, body mass index (BMI), glycosylated hemoglobin (HbA1c)) were also collected.

An explanation of the study was given to the patients, and all were asked to sign a consent form before answering the questionnaire.

III. RESULTS

The study was conducted after the approval of the Regional Health Administration Center, IP and the Ethics Committee of the Medical School of the University of Coimbra. Of the 357 (non-insulin dependent) diabetic patients who participated in the study, 55.2% are women, the mean age of the population studied is 67.5 ± 9.5 years and a total of 55.7% can only read or write. Most are retired (78.2%), married (72.0%) and living together (85.4%), on the basis of a low (48.5%) and median (51.5%) socioeconomic status.

The average development time from onset of disease was 9.10 ± 7.2 years, ranging from 1 to 42 years of diagnosis. Only 11.8% of the subjects had a normal BMI value (mean BMI of 30.57 ± 4.85 kg/m²). The mean HbA1c level was equal to $6.65 \pm 0.88\%$, a value within the normal range [20].

The most widely used oral antidiabetic agents in monotherapy belong to the class of Biguanides (Metformin 62.5%) and sulfonylureas (gliclazide, glimepiride and glibenclamide 31.1%). In dual combination therapy, the options fall into the pool metformin + vildagliptin (16.8%) and metformin + sitagliptin (12%).

Acceptability and Distribution

The instrument was well accepted by patients who found it comprehensible and easy to use, taking 10 minutes in average to complete it. Also, there were no missing data, demonstrating the adaptation of the instrument to the level of knowledge of patients.

The percentage of individuals scoring near the lower limit of responses (1-Never/None; 2-Rarely/Low intensity) was much higher than those falling at the opposite limit (3-Often/Strong intensity; 4-Always/Severe). This distribution of adverse events clearly expresses a floor effect, which was more evident in adverse events such as "anaemia", "diarrhoea", "epigastric pain", "alterations in the liver", and "respiratory infections". Patients reported more frequently adverse events (level 3 and level 4) such as "joint pain" (16.8%), "paraesthesia" (4.5%), "flatulence" (3.9%), "oedema peripheral" (2.8%), "changes in vision" (2.5%), "weight gain" (2%) and "headache" (1.7%) (Table 1).

TABLE 1: Distribution of adverse events.

Adverse Events	Never	Rarely	Often	Always
	None (1)	Low intensity (2)	Strong intensity (3)	Severe (4)
1. Weight gain	255 (71.4%)	95 (26.6%)	7 (2.0%)	
2. Anaemia	330 (92.4%)	27 (7.6%)		
3. Bruising (Amendment coagulation)	307 (86.0%)	48 (13.4%)	2 (0.6%)	
4. Hair loss (alopecia)	312 (87.4%)	43 (12%)	2 (0.6%)	
5. Skin blemishes, without allergies (Skin Reactions)	333 (93.3%)	23 (6.4%)	1 (0.3%)	
6. Allergic reactions (itchy skin, nose or eyes, itching, hives, skin rash)	235 (65.8%)	117 (32.8%)	5 (1.4%)	
7. Belching much (aerophagia)	274 (76.8%)	79 (22.1%)	4 (1.1%)	
8. Diarrhoea	311 (87.1%)	46 (12.9%)		
9. Swollen belly (abdominal distension)	263 (73.7%)	91 (25.5%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)
10. Stomach pain (Pain Epigastric)	317 (88.8%)	40 (11.2%)		
11. Gases (Flatulence)	184 (51.5%)	159 (44.5%)	14 (3.9%)	
12. Feeling sick (nausea)	328 (91.9%)	27 (7.6%)	2 (0.6%)	
13. Vomiting	329 (92.2%)	25 (7%)	3 (0.8%)	
14. Changes in the liver (Increase of transaminases)	328 (91.9%)	29 (8.1)		
15. Joint pain (Arthralgia)	119 (33.3%)	178 (49.9%)	59 (16.5)	1 (0.3%)
16. Lack of strength	256 (71.7%)	96 (26.9%)	5 (1.4%)	
17. Loss of appetite (anorexia)	314 (88%)	41 (11.5%)	2 (0.6%)	
18. Headache	257 (72%)	94 (26.3%)	6 (1.7%)	
19. Tingling (paraesthesia)	180 (50.4%)	161 (45.1%)	16 (4.5%)	
20. Somnolence	307 (86%)	49 (13.7%)	1 (0.3%)	
21. Dizziness	271 (75.9%)	83 (23.2%)	3 (0.8%)	
22. Changes in vision	189 (52.9%)	159 (44.5%)	9 (2.5%)	
23. Shortness of breath (dyspnoea)	328 (91.9%)	27 (7.6%)	2 (0.6%)	
24. Respiratory Infections	347 (97.2%)	10 (2.8%)		
25. Cold (nasopharyngitis)	294 (82.4%)	60 (16.8%)	3 (0.8%)	
26. Swelling of legs (Peripheral Oedema)	256 (71.7%)	91 (25.5%)	9 (2.5%)	1 (0.3%)
Total	357 (100%)			

Reliability

Cronbach's alpha coefficient for the total 26 items (adverse events) was 0.691 and all items considered individually showed satisfactory internal consistency, ranging from 0.666 to 0.694. The intra-class coefficient of correlation (ICC)

obtained varied between 0.643 and 0.735, which indicates an acceptable internal consistency of the questionnaire [17].

Exploratory factor analysis

Construct validity was assessed according to the exploratory factor analysis protocol [21] for the 26 items of adverse events. Support for the validity of factor analysis was demonstrated by the existence of correlations between variables, confirmed by a value of KMO equal to 0.649 and the Bartlett test ($\chi^2 = 1039.079$; $df = 325$, $p < 0.001$). Both measures indicate that it is appropriate to proceed with the factor analysis [18]. We use factor analysis with orthogonal varimax rotation and free factor extraction to all responses of the 26 items of the questionnaire.

The results showed the existence of 10 eigenvalues greater than 1, thus, 10 factors were retained explaining 56.84% of the total variance. All items had a factor loading above 0.3 in at least one factor with the exception of item "Tingling" that saturates in factor 1 and 9, and item "Alterations in the liver" which had a factor loading of 0.214 (< 0.3). The anti-image matrix showed values on the main diagonal ranging between 0.396 and 0.848 and all values outside this diagonal were small (absolute maximum value of 0.155). The items "Changes in vision", "Respiratory infections", "Alterations in the liver" and "Skin blemishes without allergies" scored below 0.5 on the main diagonal.

In terms of discriminant validity, significant associations were found between the different adverse events and the sociodemographic (gender and age) and clinical variables (DM2 duration, BMI and HbA1c). Women reported a higher number of adverse events than men and this difference is statistically significant ($p < 0.05$) in 12 of the 26 adverse events.

In terms of age, individuals between 65 and 74 years old, are those who identified more adverse events, although this difference is not significant in comparison to the other age groups ($p > 0.05$).

For the clinical variables, we found that patients with the lowest duration of disease (≤ 10 years) had more adverse events than others. This seems to indicate that those individuals having DM2 for a longer period of time show less discomfort and are more used to its clinical manifestations.

In relation to BMI, a positive significant association ($p < 0.05$) was found between obesity and the adverse events "Weight gain" and "Lack of strength".

Furthermore, individuals with HbA1c values above the reference values, showed more adverse events than individuals with normal values, although not statistically significant ($p > 0.05$).

IV. DISCUSSION

In this study we found that diabetic patients identify with relative ease the various adverse events associated with oral antidiabetic agents. The acceptability and comprehensibility of the questionnaire was evident, however, the distribution of adverse events was uneven, since the respondents showed a tendency to concentrate answers on Level 1 and Level 2. Given that the mean age of this population of study is 67.48 years, with a development time from disease diagnosis of 9.10 years on average, it seems that there is an adaptation to the drug and its effects.

According to the international medical terminology MedDRA [22], the most reported adverse events belong to gastrointestinal disorders (flatulence, aerophagia and abdominal distension), nervous system disorders (paresthesia and headache), general disorders and administration site conditions (peripheral edema and lack of strength), musculoskeletal and connective tissue disorders (joint pain), immune system diseases (allergic reactions) and diseases of metabolism and nutrition disorders (weight gain). Our results are in accordance with other authors on the various adverse events perceived by patients with type 2 diabetes, either in oral antidiabetic agents in monotherapy or in combination [23-27].

The analysis of reliability of the initial version of the questionnaire with 26 items of adverse events resulted in a Cronbach's alpha of 0.691, showing a reasonable internal consistency of the questionnaire [17]. However, the exploratory factor analysis (KMO = 0.649 and $p < 0.001$) led to the reduction of the questionnaire to 22 items, with the exclusion of items such as "Changes in vision", "Respiratory infections", "Alterations in the liver" and "Skin blemishes without allergies". The values of these variables in the exploratory factor analysis do not fit the structure defined by other variables. The final version of the questionnaire was completed with 22 items of adverse events with values and acceptable quality [16-19].

The evaluation of the discriminant capacity of the questionnaire resulted in an evident difference between men and women. Overall, women seem to be more susceptible to adverse events and also show a higher perception of adverse events. Our study shows that there seems to be a difference in gender in terms of health behavior, which is also confirmed by other studies [28-30].

Obese subjects and those with normal BMI show a different perception of adverse events, as well as individuals with a normal or high level of HbA1c.

V. CONCLUSIONS

The questionnaire for assessment of adverse events associated with oral antidiabetic agents seems appropriate and easy to apply in the context of primary health care. Due to the lack of detailed information on the daily/chronic use of this large group of medications, the authors suggest the use of this instrument in future research to strengthen the validation process and also to improve the evaluation of effectiveness of oral diabetes therapy.

VI. ACKNOWLEDGMENT

The authors would like to express their gratitude to all the patients who participated in the study answering the questionnaire. The authors also thank the nurses, doctors and coordinators of the primary health care units for their support, and my colleague Professor Isabel Andrade for critical review analysis.

REFERENCES

1. IDF. International Diabetes Federation. The Diabetes Atlas. Sixth edition. Update. Brussels; 2014.
2. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*. Nature Publishing Group; 2012 Apr;8(4):228–36.

3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jan;32(1):193–203.
4. Daly JM, Hartz AJ, Xu Y, Levy BT, James P a, Merchant ML, et al. An assessment of attitudes, behaviors, and outcomes of patients with type 2 diabetes. *J Am Board Fam Med*. 2009;22(3):280–90.
5. Carter P, Gray LJ, Troughton J, Khunti K, Davies MJ. Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2010 Aug;341(aug18 4):c4229–c4229.
6. Chao J, Nau DP, Aikens JE. Patient-reported perceptions of side effects of antihyperglycemic medication and adherence to medication regimens in persons with diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2007 Jan ;29(1):177–80.
7. Pollack MF, Purayidathil FW, Bolge SC, Williams SA. Patient-reported tolerability issues with oral antidiabetic agents: Associations with adherence; treatment satisfaction and health-related quality of life. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Feb;87(2):204–10.
8. Asche C V, McAdam-Marx C, Shane-McWhorter L, Sheng X, Plauschinat C a. Association between oral antidiabetic use, adverse events and outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008 Aug;10(8):638–45.
9. Cheng AYY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Can Med Assoc J*. 2005;172(2):213–26.
10. Chacra AR, Tan GH, Ravichandran S, List J, Chen R. Safety and efficacy of saxagliptin in combination with submaximal sulphonylurea versus up-titrated sulphonylurea over 76 weeks. *Diab Vasc Dis Res*. 2011 Apr;8(2):150–9.
11. Stein SA, Lamos EM, Davis SN. A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(2):153–75.
12. Mathieu C, Barnett a H, Brath H, Conget I, de Castro JJ, Göke R, et al. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: a real-life worldwide observational study (EDGE). *Int J Clin Pract*. 2013 Oct;67(10):947–56.
13. Margraff F, Bertram D. Adverse drug reaction reporting by patients: an overview of fifty countries. *Drug Saf*. 2014 Jun;37(6):409–19.
14. Hill MM, Hill A. Capítulo 5-As respostas: escalas de medida. *Investigação por Questionário*. 1ª Edição. Lisboa: Edições Sílabo; 2000. p. 106–18.
15. Bryman A&, Cramer D. Constructing Variables. M Hardy & A Bryman (Eds); *Handbook of Data Analysis*. London; England: SAGE Publications Ltd; 2004. p. 18–35.
16. Costello AB, Osborne JW. Best Practices in Exploratory Factor Analysis: Four Recommendations for Getting the Most From Your Analysis. *Pract Assessment, Res Eval*. 2005;
17. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol*. 2007 Jan; 60(1):34–42.
18. Tabachnick BG, Fidell LS. *Using Multivariate Statistics*. 5th ed. Bacon P&, editor. Pearson/Allyn & Bacon. Boston; 2007.
19. Hair JF, Black WC, Babin BJ, Anderson RE, Tatham RL. *Multivariate data analysis*. 6th Editio. Pearson-Prentice Hall, Upper Saddle River, NJ.; 2006. 100-128 p.
20. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes—2015 Abridged for Primary Care Providers*. *Diabetes Care*. 2015;33(2):97–111.
21. Williams B, Brown T, Onsmann A. Exploratory factor analysis : A five-step guide for novices. *J Emerg Prim Heal Care*. 2012;8(3):1–13.
22. ICH. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)*. 2014. MedDRA Version 17.1 p.
23. Rosenstock J, Rood J, Cobitz a, Biswas N, Chou H, Garber a. Initial treatment with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with monotherapy with either rosiglitazone or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2006 Nov;8(6):650–60.

24. Seufert J, Urquhart R. 2-Year Effects of Pioglitazone Add-on To Sulfonylurea or Metformin on Oral Glucose Tolerance in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 Mar; 79(3):453–60.
25. J. Rosenstock, Aguilar-Salinas C, Klein E, Nepal S, List J, Chen R. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25(10):2401–11.
26. Vilar L, Canadas V, Arruda MJ, Arahata C, Agra R, Pontes L, et al. Comparison of metformin, gliclazide MR and rosiglitazone in monotherapy and in combination for type 2 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;
27. Dharmalingam M. Efficacy and tolerability of GLP-1 agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: an Indian perspective. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2014; 5(6):159–65.
28. Ortiz LGC, Cabriales ECG, González JGG, Meza MVG. Condutas de autocuidado e indicadores de saúde em adultos com diabetes tipo 2. *Rev Latino-Am Enferm.* 2010; 18(4).
29. Tranqueiro MT de O. A gestão do autocuidado nos idosos com diabetes : revisão sistemática da literatura. *Rev Enferm Ref.* 2013;9(III Série):151–60.
30. Cardoso AF, Queirós P, Ribeiro CF. Intervenções para a aquisição do autocuidado terapêutico da pessoa com diabetes mellitus: revisão sistemática da literatura. *Rev Port Saúde Pública.* 2015;(JANUARY).

Assessment of Health-Related Quality of Life using the EQ-5D-3L in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus

Abstract

The daily experience with type 2 diabetes mellitus (T2DM) has significant adverse effects on health-related quality of life (HRQoL). HRQoL assessment is essential for measuring the impact of the disease on the patient and selecting individualized strategies. Generic measures for assessing HRQoL are very useful because, unlike specific measurement instruments, they allow for the comparison with other instruments. The EQ-5D-3L is a generic measure and it describes HRQoL in five dimensions; mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression, with three levels each. In Portugal, studies using the EQ-5D-3L as a generic measure to assess HRQoL in diabetic patients are scarce.

Objective: To assess HRQoL in individuals with T2DM using the Portuguese version of the EQ-5D-3L.

Methodology: An accidental sample of patients with T2DM (n=437) was selected at Family Health Units and healthcare centers in Coimbra, Portugal, between January 2013 and January 2014. The EQ-5D-3L was applied in interviews. The EQ-5D-3L score was calculated based on the answers to the five dimensions and the value system for the Portuguese population.

Results: In this sample, 100% of the participants answered the EQ-5D-3L. The HRQoL score was 0.6772 in the EQ-5D-3L and 64.85 in the EQ-VAS. The most frequent answers to the five dimensions were no problems or some problems. The mean score of the EQ-5D-3L was significantly associated with age, male gender, high level of education, having an occupation, practicing physical activity, being single and having been diagnosed with T2DM for less time. The Cronbach alpha's value was 0.674, confirming an acceptable internal consistency.

Conclusion: HRQoL levels in individuals with T2DM are lower than the national average and vary depending on sociodemographic and clinical characteristics. The EQ-5D-3L is a reliable instrument that can be used to assess the quality of life of diabetic patients and contribute to assess the patients' overall health status, adding data from the subjective dimension of self-care management.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; EQ-5D-3L; Health-related quality of life

Research Article

Volume 3 Issue 2 - 2016

Ana Filipa Cardoso^{1*}, Rui Cruz², Paulo Queirós³, Luiz Santiago⁴, Carlos Fontes Ribeiro⁵ and Pedro Lopes Ferreira⁶

¹Nursing School of Coimbra, Health Sciences Research Unit: Nursing, Portugal

²Polytechnic Institute of Coimbra, Coimbra Health School, Pharmacy, Portugal

³Department of Nursing, Health Sciences Research Unit: Nursing, Portugal

⁴Invited Associate Professor, University of Beira Interior, Portugal

⁵Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, University of Coimbra, Portugal

⁶Center of Study and Research in Health, University of Coimbra, Portugal

*Corresponding author: Ana Filipa Cardoso, Nursing School of Coimbra, Health Sciences Research Unit: Nursing, Portugal, Coimbra, Tel: +351-239-802-850/239-487-200; Fax: +351-239-442-648; Email: cardoso.anafilipa@gmail.com

Received: April 01, 2016 | Published: April 23, 2016

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a silent chronic disease, with slow evolution to chronicity, and a high prevalence worldwide [1]. It is estimated that 387 million people have diabetes worldwide [2]. In 2013, the estimated prevalence of diabetes among Portuguese adults aged 20-79 years was 13.0% [3]. Portugal ranks among the European countries with the highest prevalence of diabetes, and whose incidence has been exponentially increasing, particularly among younger people [3]. Diabetes affects mainly individuals aged 40-59 years, and its prevalence is different between men (15.6%) and women (10.7%) [3]. As a chronic disease, diabetes can lead to long-term microvascular and macrovascular complications [4-6]. It has a negative impact on individuals, affecting all spheres of life and reducing their quality of life [7,8]. The psychosocial [9] and psychological [10,11] problems associated with diabetes, as well as the burden of disease and the lifestyle restrictions of diabetic patients are widely addressed in the literature [12]. For these reasons, individuals with DM need ongoing professional support

and specific training to minimize complications and improve their well-being [13-15].

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) has significant adverse effects on health-related quality of life (HRQoL). HRQoL is a multidimensional concept that assesses the individuals' perception of their health, thus being a useful indicator for the burden of disease [16]. Diabetic patients perceive themselves as having less HRQoL than non-diabetics, and the quality of life decreases with the progression of the disease and its complications [13,17,18]. In short, the impact of its treatment, complications and comorbidities substantially affect HRQoL [17]. Therefore, given the evolution of the disease to chronicity, its continuous monitoring in clinical practice is essential. HRQoL assessment helps to identify needs for new or revised health policies, the allocation of health resources, and strategic planning, while guiding and helping to improve the monitoring of the outcomes from community health interventions [19].

Specific and generic instruments have been developed for measuring HRQoL, making it difficult to compare results and select research instruments [12]. Thus, greater attention has been given to the development of generic instruments to measure HRQoL since, unlike specific measure, they have the advantage of enabling comparisons across different diseases [16]. The EQ-5D-3L is a generic instrument for measuring HRQoL that allows creating a health status index [20] and, for this reason, its use has an advantage over other instruments. It also allows combining two key components of any HRQoL measure to be used in cost-utility economic evaluations: a profile describing the health status in terms of domains or dimensions, and a numeric value associated with the health status previously described [20].

On the other hand, this instrument can be applied to a wide range of health conditions and treatments, because it allows creating not only a health profile, but also an index value for the individuals' health status [12,20]. The EQ-5D-3L has been widely used at an international level, however, there are only a few studies in Portugal using the EQ-5D-3L to assess HRQoL in individuals with T2DM. We selected the EQ-5D-3L because it has the advantage of being able to calculate an index that can be compared among diseases and used for economic evaluation.

This instrument has been used by some researchers in Portugal [21], but the validation process was conducted by Ferreira, Ferreira & Pereira (2013) using three samples, including one composed of individuals with chronic diseases (cataracts, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and rheumatoid arthritis) [21]. More recently, the value system and the normative data of the EQ-5D-3L were established for the Portuguese population [22,23].

This study has the following objectives:

- a. To assess HRQoL using the EQ-5D-3L in patients with T2DM;
- b. To analyze the impact of T2DM on HRQoL using the EQ-5D-3L Portuguese population norms;
- c. To assess the psychometric properties of the EQ-5D-3L by calculating its reliability and validity in patients with T2DM.

Methods

This cross-sectional study included a sample of 437 patients with T2DM attending six Health Care Centers/Family Health Units (FHU) of the central region of Portugal. For data collection, the principal investigators conducted interviews using an instrument developed for this study. The data collection instrument consisted of two parts. The first part was composed of sociodemographic variables (age, gender, education, marital status, and professional situation) and clinical variables (time elapsed since diabetes diagnosis, glycated hemoglobin, and physical activity). The participants were divided into three groups according to their level of education: "Low" (below 9th grade), "Medium" (completed 9th grade) and "High" (completed 12th grade). As regards the professional situation, two groups were created: active (with professional activity) and non-active (pensioners, unemployed and students).

The second part consisted of the HRQoL questionnaire: the EQ-5D-3L. The EQ-5D-3L is a descriptive system of the HRQoL that includes five dimensions: Mobility (MO), Self-Care (SC), Usual activities (UA), Pain/discomfort (PD) and Anxiety/depression (AD). The answers predict three levels of severity: no problems, some problems, and extreme problems. It also comprises a visual analogue scale (VAS) in which respondents classify their general health status from 0 (worst health state imaginable) to 100 (best health state imaginable). The global index is generated by an algorithm, based on the preferences of the answers obtained for the five dimensions. The EQ-5D uses a scale from 1 (perfect health) to 0 (death), admitting, however, negative values corresponding to health states considered worse than death [1,20,22]. Data were collected between January 2013 and January 2014. The participants were selected based on pre-established inclusion criteria: having been diagnosed with T2DM for no less than six months, being 18 years old or above, having preserved cognitive skills, and accepting to voluntarily participate in the study. The following exclusion criteria were used: existence of previous history of degenerative, neurological or psychiatric disorders that could prevent a correct self-administration.

This study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of the University of Coimbra and of the Central Regional Health Administration (ARSC). Participants were asked to participate on a voluntary basis. They were informed about the study objectives, procedures, risks, benefits, alternatives, their rights, and data anonymity and confidentiality [24]. This information was included in the informed consent form signed by the participants. Permission to use the instrument was also requested from and granted by the Center of Study and Research in Health of the University of Coimbra (CEISUC).

Psychometric properties of the EQ-5D-3L

To assess the respondents' level of acceptability of the questionnaire, we used the nonresponse pattern (missing values). The analysis of the distribution of the participants' answers revealed floor and ceiling effects, i.e. the percentage of individuals in the upper or lower end of the scale [25]. As a measure of reliability, internal consistency was analyzed through the calculation of Cronbach's alpha values. Cronbach's alpha values greater than 0.70 were considered acceptable [25]. The construct validity of the EQ-5D-3L was measured based on the correlations between the EQ-5D-3L dimensions and the sociodemographic and clinical characteristics. The correlations were classified according to the criteria proposed by Cohen and Holliday [26]: very high correlation for values above 0.90, high correlation for values between 0.70 and 0.89, moderate correlation for values between 0.40 and 0.69, low correlation for values between 0.20 and 0.39, and very low correlation for values below 0.19.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to calculate the mean, median, standard deviation, minimum and maximum values, and floor and ceiling effects in each dimension. Both floor and ceiling effects were considered significant if >15% [25]. The mean scores were compared through the two-tailed Student's t-test for continuous variables. Categorical variables were compared using the chi-square test (χ^2). Reliability was assessed through the Cronbach's

alpha, whereas the normality of the distribution of the EQ-5D-3L and the EQ-VAS was assessed using the Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors test for normality. The significance level was set at 0.05. Data were analyzed using SPSS, version 21.0 for Windows.

Results

In this study, the sample was composed of 437 individuals with T2DM. The EQ-5D-3L was well accepted by the diabetic patients, simple and easy to apply. Table 1 shows the sociodemographic and clinical characteristics of the sample. Most participants were women (52.4%). The mean age was 66.28±9.67 years, ranging from a minimum of 35 years to a maximum of 94 years. Most respondents were aged 50-69 years (57.7%). With regard to marital status, 73.5% of the participants were married or cohabiting, 4.6% were single, 5.9% were separated, and 16% were widowed. Most of the participants had a low level of education (62%), i.e. they had not completed compulsory education (9th grade) and 29.5% had a medium level of education. In relation to the professional situation, the great majority of participants (66.4%) were non-active (pensioners, unemployed and students). Concerning the practice of physical activity, our sample was divided: 50.1% practiced physical activity on a regular basis and 49.9% did not practice any physical activity. On average, the mean time elapsed since T2DM diagnosis was 8.8±7.26 years, ranging from 1 to 42 years.

Acceptability and distribution

The acceptability rate, which was measured through the participants' non response rate, was 100%. In the dimensions of mobility, self-care and usual activities, more than 70% of the sample scored at level 1 (no problems). In the dimensions of pain/discomfort and anxiety/depression, more than 50% of the participants scored at level 2 (some problems) (Table 2). A ceiling effect was found in all dimensions, i.e. few individuals were positioned in level 3 of the five dimensions, but particularly in the dimensions of mobility and self-care. A higher response rate and a less pronounced ceiling effect were found in the dimensions of pain/discomfort and anxiety/depression. The results showed total mean scores for the population of T2DM patients of 0.677 in the EQ-5D-3L and 64.85 in the EQ-VAS. Men scored higher (0.744) than women (0.617) in the EQ-5D-3L and in the EQ-VAS (68.44 and 61.58, respectively) (Table 3). As expected, the EQ-5D-3L and the EQ-VAS scores decreased with age. Widowed individuals had the lowest score in the EQ-5D-3L. Divorced/separated individuals had substantially lower EQ-VAS scores than the others. In this sample, the individuals with a higher level of education had higher EQ-5D-3L and EQ-VAS scores than individuals with a lower level of education.

Active individuals and those who practice physical activity had the highest scores in the EQ-5D-3L (0.737/0.728) and in the EQ-VAS (68.58/68.69), respectively. As regards the time elapsed since T2DM diagnosis, the EQ-5D-3L scores increased with the number of years since diagnosis (from 0.682 to 0.731). However, in the EQ-VAS analogue scale, these scores are not uniform, as the individuals who were diagnosed with T2DM for 21 to 30 years had the lowest scores (59.29) and the individuals who were diagnosed for 31 to 30 years had the highest scores (67.50).

Table 1: Sociodemographic and clinical characteristics of the sample.

Variable	N	%
Gender		
Female	229	52.4
Male	208	47.6
Total	437	100
Age		
Min: 35 – Max: 94 Mean: 66.28±9.678	437	100
30-49	27	6.2
50-69	252	57.7
≥ 70	158	36.2
Total	437	100
Marital status		
Single	20	4.6
Married/Cohabiting	321	73.5
Divorced/separated	26	5.9
Widowed	70	16
Total	437	100
Level of education		
Low	271	62
Medium	129	29.5
High	37	8.5
Total	437	100
Professional Situation		
Active	67	15.3
Non-active	290	66.4
Total	357	81.7
Physical Activity		
Yes	219	50.1
No	218	49.9
Total	437	100
Time elapsed since T2DM diagnosis (years)		
Min: 0 – Max: 42 Mean: 8.88±7.260	435	99.5
Glycated Hemoglobin		
Normal	237	69.5
High	104	30.5
Total	341	

Table 2: Distribution of the answers to the EQ-5D-3L dimensions and the EQ-VAS.

EQ-5D-3L		N	%
Mobility (MO)	I have no problems in walking about	315	72.1
	I have some problems in walking about	122	27.9
	I am confined to bed	0	0
Self-Care (SC)	I have no problems with self-care	384	87.9
	I have some problems washing or dressing myself	53	12.1
	I am unable to wash or dress myself	0	0
Usual activities (UA)	I have no problems with performing my usual activities	374	85.6
	I have some problems with performing my usual activities	62	14.2
	I am unable to perform my usual activities	1	0.2
Pain/discomfort (PD)	I have no pain or discomfort	146	33.4
	I have moderate pain or discomfort	288	65.9
	I have extreme pain or discomfort	3	0.7
Anxiety/depression (AD)	I am not anxious or depressed	206	47.1
	I am moderately anxious or depressed	225	51.5
	I am extremely anxious or depressed	6	1.4
	Total	437	100
EQ_VAS	5 th Percentile	40	
	10 th Percentile	50	
	25 th Percentile	50	
	50 th Percentile	60	
	75 th Percentile	80	
	90 th Percentile	90	
	95 th Percentile	95	
	100 th Percentile	100	
	Minimum	0	
	Maximum	100	
	Mean	64.85	
Standard deviation	18.18		
Total	437	100	

Table 3: Distribution of the EQ-5D-3L and the EQ-VAS according to the sociodemographic and clinical characteristics of T2DM patients.

Characteristics		N	EQ-5D-3L		EQ-VAS	
			Mean	sd	Mean	sd
	Total	437	0.677	0.193	64.85	18.188
Gender	Male	208	0.744	0.18	68.44	16.029
	Female	229	0.617	0.184	61.58	19.411
Age	30-49	27	0.802	0.163	78.22	10.649
	50-69	252	0.695	0.181	65.54	18.162
	≥ 70	158	0.628	0.202	61.46	18.149
Marital status	Single	20	0.69	0.213	72	18.595
	Married/Cohabiting	321	0.695	0.186	65.41	17.369
	Divorced/separated	26	0.691	0.187	56.92	23.583
	Widowed	70	0.587	0.202	63.14	18.75
Level of education	Low	271	0.639	0.191	61.96	18.732
	Medium	129	0.73	0.179	69.29	16.753
	High	37	0.774	0.181	70.46	14.521
Professional situation	Active	67	0.737	0.16	68.58	16.039
	Non-active	290	0.662	0.198	63.89	18.599
Physical activity	Yes	219	0.728	0.176	68.69	17.912
	No	218	0.627	0.197	60.98	17.674
Time elapsed since T2DM diagnosis (years)	0-10	315	0.682	0.187	64.9	19.042
	20-Nov	95	0.674	0.216	65.63	15.475
	21-30	21	0.625	0.194	59.29	17.556
	31-40	2	0.604	0.076	67.5	17.678
	>40	2	0.731	0.052	62.5	17.678

Reliability

The standardized Cronbach’s alpha for the total questionnaire was 0.674, which suggests an acceptable internal consistency [25,27].

Criterion validity

The analysis of the distribution of the EQ-5D-3L and the EQ-VAS, using the Kolmogorov-Smirnov (K-S) Test and the Shapiro-Wilk Test, showed that it differs from a normal distribution ($\rho=0.000$). Thus, we continued analyzing the data through a non-parametric statistical analysis [28]. We found that the mean rank of the total EQ-5D-3L was higher in men than in women (265.26 and 176.98, respectively), and that this difference was statistically significant ($\rho<0.01$). The same applied to the EQ-VAS, with men scoring higher (mean=244.25) than women (mean=196.06). This difference was statistically significant ($\rho<0.01$) (Table 4).

We observed that individuals who practiced physical activity

had higher mean scores in the EQ-5D-3L and in the EQ-VAS than those who practiced no physical activity, and this difference was statistically significant ($\rho<0.01$). Individuals with an active professional situation also scored higher in the EQ-5D-3L and in the EQ-VAS ($\rho<0.01$) (Table 4).

In both the EQ-5D-3L and the EQ-VAS, we observed higher mean scores in the age group of 30-49 years than in the other age groups, with these differences being statistically significant ($\rho<0.01$). Divorced/separated individuals had the highest mean score in the EQ-5D-3L and this difference was statistically significant ($\rho<0.01$). However, in the EQ-VAS, single individuals had the highest scores, but without statistical significance ($\rho>0.01$). As regards education, individuals with a high level of education had higher mean scores in the EQ-5D-3L and in the EQ-VAS than individuals with a medium and low level of education, with this difference being statistically significant ($\rho <0.01$) (Table 5). Spearman’s correlation was used to investigate the association between the EQ-5D-3L and the EQ-VAS (Table 6).

Table 4: Association between the EQ-5D-3L and the EQ-VAS and the variables gender, physical activity and professional situation.

Characteristics		N	EQ-5D-3L			EQ-VAS		
			Mean rank	Z	ρ	Mean rank	Z	ρ
Gender	Male	208	265.26	-7.384	0	244.25	-4.05	0
	Female	229	176.98			196.06		
Physical Activity	Yes	219	255.91	-4.154	0	243.63	-6.195	0
	No	218	181.92			194.26		
Professional Situation	Active	89	266.74	-4.043	0	244.44	-2.165	0.03
	Non-active	348	206.79			212.49		
Total		437						

Table 5: Association between the EQ-5D-3L and the EQ-VAS and the variables age, marital status and level of education.

Characteristics		N	EQ-5D-3L			EQ-VAS		
			Mean Order	KW	ρ	Mean Order	KW	ρ
Age	30-49	27	297.89	23.221	0	318.65	23.586	0
	50-69	252	230.52			223.38		
	≥ 70	158	187.15			194.99		
Marital Status	Single	20	235.15	18.221	0	264.43	5.865	0.118
	Married/Cohabiting	321	229.36			221.9		
	Divorced/separated	26	235.42			182.04		
	Widowed	70	160.79			206.45		
Level of Education	Low	271	191.78	34.718	0	198.02	20.407	0
	Medium	129	258.79			252.02		
	High	37	279.62			257.54		
	Total	437						

Table 6: Association between the EQ-5D-3L and the EQ-VAS.

		EQ-5D-3L	EQ-VAS
EQ-VAS	<i>rho</i>	0.370**	1.000
	ρ	0.000	.
	N	437	437
EQ-5D-3L	<i>rho</i>	1.000	0.370**
	ρ	.	0.000
	N	437	437

Discussion

Most participants were women (52.4%), which contradicts the higher prevalence of diabetes in men observed in Portugal [8]. This situation was also described and analyzed by Morais and colleagues (2015), who concluded that this may be, to some extent, associated with gender-related cultural issues, i.e. women are more likely to adhere to vigilance than men [1]. The mean age of participants was 66.28 years. This data contradicts the results found in the literature which indicate that the prevalence of diabetes in the Portuguese population increases with age and that more than one-fourth of the individuals aged 60-79 years have diabetes [3]. The participants had a low level of education, as most of them did not complete compulsory education (9th grade) (62%). This result contributes to asserting the need for increased support to individuals with lower levels of education, which is an obstacle to the fight against diabetes [1].

In this study, we measured the HRQoL of T2DM patients using the EQ-5D-3L. The EQ-5D-3L score was calculated based on the value set for Portugal [22]. We found that the acceptability of the EQ-5D-3L was 100%, both in the descriptive system and in the EQ-VAS, and that participants had no difficulties understanding or completing it, which is similar to results found in other studies [20]. The assessment of the health status of the participants in our study allowed us to conclude that the ceiling effect overlaps/ as been observed in all dimensions, i.e. few individuals were placed on level 3 of the five dimensions. The ceiling effect was more marked in the dimensions of mobility and self-care than in the others, which is consistent with other studies [20,29]. In this study, individuals with T2DM perceive themselves more often to be at the “no problems” level in the five dimensions, but particularly in the dimensions related to mobility, self-care and usual activities. However, the percentage of individuals who answered “some problems” is higher in the dimensions of pain/discomfort and anxiety/depression (65.9% and 51.5%, respectively). “Extreme problems” were also found in these dimensions. This group of individuals with T2DM clearly valued the psychological dimensions over the physical dimensions [12,23], as these possibly have a greater impact on their lives.

In this study, the mean score of the EQ-5D-3L was 0.6772 and the mean score of the EQ-VAS was 64.85. As expected, these values are lower than those found for the general Portuguese population [20] (EQ-5D-3L: 0.758; EQ-VAS: 74.9). However, we found that the EQ-5D-3L score is higher than the one found by Ferreira, Ferreira & Pereira [20] in a group of patients with other chronic conditions (rheumatoid arthritis, asthma, cataracts and chronic obstructive pulmonary disease)[20], similar to the score found in a Portuguese study with patients with multiple sclerosis [21], and lower than the score found for Portuguese asthma patients [30].

We found that the score is lower than the one found in samples of diabetic patients in other cultural contexts [12,17,30]. The EQ-5D-3L measures HRQoL indirectly based on the five dimensions, whereas the EQ-VAS measures it directly through the patients' subjective feelings. For this reason, the EQ-VAS shows the severity of the disease which the patient himself/herself experiences [12]. The same trend was observed in the EQ-VAS score, which is higher than the one found in patients with other chronic conditions (rheumatoid arthritis, asthma, cataracts and chronic obstructive

pulmonary disease) in the study of Ferreira, Ferreira & Pereira (2013) [20], but lower than the one found in samples of diabetic patients in different cultural contexts [12,17, 31,32]. Although the association between HRQoL and diabetes complications was not analyzed in our study, we noticed that the EQ-5D-3L score obtained in our sample is still much lower than the one found in studies with diabetic patients without complications [17,32] and similar to the one found with diabetic patients with more than two diabetes complications.

The psychometric characteristics tested in this study indicate a reasonable internal consistency (0.674) [27], although lower than the one found in the previous Portuguese study [20]. The dimensions of mobility, self-care and usual activities of the physical component of HRQoL are more clearly interrelated than the dimensions of pain/discomfort and anxiety/depression of the psychological component, which seems to indicate that the EQ-5D-3L is more sensitive in the physical dimension of HRQoL. However, this is not a diabetes-specific instrument and, for this reason, it may reflect problems related to other conditions [17]. Although our sample did not include individuals aged 18-29 years, we observed that HRQoL decreases with age, reflecting the same trend observed in other studies. Our results indicate that men [1,12,17,23], younger people [1,23,30], people with a higher level of education [1,19,30], single people [30], people who practice physical activity and people with less time elapsed since T2DM diagnosis scored higher in the EQ-5D-3L and in the EQ-VAS.

Conclusion

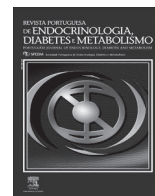
In this sample of diabetic patients, the mean score of the EQ-5D-3L and the EQ-VAS was 0.677 and 64.85, respectively. These scores are lower than those observed in the general Portuguese population, and also than those found in other groups of diabetic patients in other cultural contexts. Men, younger people, people with a higher level of education, single people, people who practice physical activity and people with less time elapsed since T2DM diagnosis scored higher both EQ-5D-3L and EQ-VAS. Women reported more problems than men. HRQoL is affected by age, regardless of sex.

These results emphasize the impact of diabetes on the patients' quality of life and highlight the subjective experience of diabetic patients. Given its metric characteristics (Cronbach's α : 0.674), acceptability, ease and short time of administration (mean completion time of 10 minutes), this instrument is extremely useful and valuable in clinical practice and research for valuing the subjective dimension of T2DM patients.

References

1. Morais CS, Pimenta RE, Ferreira PL, Boavida JM, Amorim JP (2015) Assessing Diabetes Health Literacy, Knowledge and Empowerment in Northern Portugal. *New Contributions in Information Systems and Technologies Advances in Intelligent Systems and Computing*, p. 63-71.
2. IDF (2014) International Diabetes Federation. *The Diabetes Atlas*, (6th edn).
3. Gardete Correia L, Boavida JM, Almeida JF de, Ayala M, Cardoso SM, et al. (2014) *Diabetes: Factos e Números 2014-Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes*.
4. Jimmy B, Jose J, Al-Hinai ZA, Wadair IK, Al-Amri GH (2014) Adherence

- to Medications among Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Three Districts of Al Dakhliyah Governorate, Oman: A cross-sectional pilot study. *Sultan Qaboos Univ Med J* 14(2): e231-e235.
5. Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk RP, Rutten GEHM, Wolffenbuttel BHR, et al. (2002) Health-Related Quality of Life and Treatment Satisfaction in Dutch Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 25(3): 458-463.
 6. Yordanova S, Petkova V, Petrova G, Dimitrov M, Naseva E, et al. (2014) Comparison of health-related quality-of-life measurement instruments in diabetic patients. *Biotechnol Biotechnol Equip* 28(4):769-774.
 7. Kaplan RM (2003) The significance of quality of life in health care. *Qual Life Res* 12(Suppl 1): 3-16.
 8. Alcubierre N, Rubinat E, Traveset A, Martinez-Alonso M, Hernandez M, et al. (2014) A prospective cross-sectional study on quality of life and treatment satisfaction in type 2 diabetic patients with retinopathy without other major late diabetic complications. *Health Qual Life Outcomes* 12: 131.
 9. Chew BH, Shariff-Ghazali S, Fernandez A (2014) Psychological aspects of diabetes care: Effecting behavioral change in patients. *World J Diabetes* 5(6): 796-808.
 10. Prisciandaro JJ, Gebregziabher M, Grubaugh AL, Gilbert GE, Echols C, et al. (2011) Impact of psychiatric comorbidity on mortality in veterans with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 13(1): 73-78.
 11. Chew BH, Sherina MS, Hassan NH (2015) Association of diabetes-related distress, depression, medication adherence, and health-related quality of life with glycated hemoglobin, blood pressure, and lipids in adult patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Ther Clin Risk Manag* 11: 669-681.
 12. Sakamaki H, Ikeda S, Ikegami N, Uchigata Y, Iwamoto Y, et al. (2006) Measurement of HRQL Using EQ-5D in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Japan. *Value Health* 9(1): 47-53.
 13. Frost J, Garside R, Cooper C, Britten N (2014) A qualitative synthesis of diabetes self-management strategies for long term medical outcomes and quality of life in the UK. *BMC Health Serv Res* 14(1): 348.
 14. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, et al. (2012) Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 35(4): 774-779.
 15. Cardoso AF, Queirós P, Ribeiro CF (2015) Intervenções para a aquisição do autocuidado terapêutico da pessoa com diabetes mellitus: revisão sistemática da literatura. *Revista Portuguesa de Saúde Pública* 33(2): 246-255.
 16. Ahola AJ, Saraheimo M, Forsblom C, Hietala K, Sintonen H, et al. (2010) Health-related quality of life in patients with type 1 diabetes-association with diabetic complications (the FinnDiane Study). *Nephrol Dial Transplant* 25(6): 1903-1908.
 17. Solli O, Stavem K, Kristiansen IS (2010) Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health Qual Life Outcomes* 8: 18.
 18. Wexler DJ, Grant RW, Wittenberg E, Bosch JL, Cagliero E, et al. (2006) Correlates of health-related quality of life in type 2 diabetes. *Diabetologia* 49(7): 1489-1497.
 19. Kularatna S, Whitty JA, Johnson NW, Jayasinghe R, Scuffham PA (2014) EQ-5D-3L Derived Population Norms for Health Related Quality of Life in Sri Lanka. *PLoS One* 9(11): e108434.
 20. Ferreira PL, Ferreira LN, Pereira LN (2013) Contributos para a Validação da Versão Portuguesa do EQ-5D. *Acta Med Port* 26(6): 664-676.
 21. Paiva CMRG de J (2012) Consumo de recursos e qualidade de vida dos doentes com esclerose múltipla: evidência para Portugal.
 22. Ferreira LN, Ferreira PL, Pereira LN, Oppe M (2014) The valuation of the EQ-5D in Portugal. *Qual Life Res* 23(2): 413-423.
 23. Ferreira LN, Ferreira PL, Pereira LN, Oppe M (2014) EQ-5D Portuguese population norms. *Qual Life Res* 23(2): 425-430.
 24. World Medical Association (2013) World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA Publi (Clinical Review & Education Special Communication)*: E1-E4.
 25. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, et al. (2007) Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol* 60(1): 34-42.
 26. Cohen L, Holliday M (1982) *Statistics for Social Scientists*. London.
 27. Marôco J (2011) *Análise Estatística com o SPSS Statistics*. 5a Edição. Report Number. *Análise e Gestão de Informação L (Ed.)*, Portugal.
 28. Pestana MH, Gageiro JN (2003) *Análise de Dados para Ciências Sociais – A complementaridade do SPSS*. In: *Edições Silabo L (Ed.)*, Edições Silabo, Lda. (3rd edn), Lisboa, Portugal, pp. 501-553.
 29. Dyer MTD, Goldsmith KA, Sharples LS, Buxton MJ (2010) A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. *Health Qual Life Outcomes* 8(13): 1-12.
 30. Ferreira LN, Brito U, Ferreira PL (2010) Qualidade de vida em doentes com asma. *Rev Port Pneumol XVI (1)*: 23-55.
 31. Grandy S, Fox KM (2008) EQ-5D visual analog scale and utility index values in individuals with diabetes and at risk for diabetes: Findings from the Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD). *Health Qual Life Outcomes* 6: 18.
 32. UK Prospective Diabetes Study Group (1999) Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). *UK Prospective Diabetes Study Group. Diabetes Care* 22(7): 1125-1136.



Artigo original

Determinantes do estado de saúde dos diabéticos

Rui Santos Cruz^{a,*}, Catarina Elisabete Leitão^{b,c,e} e Pedro Lopes Ferreira^{d,e}^a Departamento de Farmácia, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, Instituto Politécnico de Coimbra, Coimbra, Portugal^b Departamento de Fisioterapia, Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias, Instituto Politécnico de Castelo Branco, Castelo Branco, Portugal^c Departamento de Fisioterapia, Instituto Politécnico de Leiria, Leiria, Portugal^d Faculdade de Economia, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal^e Centro de Estudos e Investigação em Saúde, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 2 de janeiro de 2015

Aceite a 10 de maio de 2016

On-line a 7 de junho de 2016

Palavras-chave:

Estado de saúde
Diabetes mellitus
Qualidade de vida
Medição de saúde
Questionários

RESUMO

Introdução: A diabetes mellitus é uma doença crónica que exige um elevado compromisso ao nível do autocuidado e autocontrolo dos doentes para aderir e manter os esquemas terapêuticos propostos. Por isso, é determinante identificar os fatores que possam influenciar a autogestão da saúde e a qualidade de vida da pessoa diabética.

Objetivo: O presente trabalho pretendeu avaliar a fiabilidade e a validade da versão breve do perfil de saúde do diabético (diabetic health profile – DHP-18).

Material e métodos: Estudo observacional, descritivo e transversal; participaram 153 diabéticos distribuídos por centros de saúde, farmácias comunitárias e Associação de Diabéticos da Zona Centro de Portugal. O protocolo de recolha de dados incluiu uma medida específica do DHP-18 e uma medida genérica do estado de saúde SF-12, bem como dados clínicos e sociodemográficos.

Resultados: Dos 153 pacientes, 54,2% eram do sexo feminino, sendo a média das idades de 61,99 anos. Oitenta e cinco por cento dos indivíduos têm diabetes mellitus tipo 2 e o tempo de diagnóstico é em média de 13,28 anos. O DHP revela melhores valores de qualidade de vida na saúde mental do que na saúde física. Os valores de qualidade de vida mais baixos pertencem ao domínio da alimentação desinibida.

Conclusões: A versão breve do DHP-18 apresenta valores psicométricos de fiabilidade e validade considerados satisfatórios para medir o perfil de saúde em doentes diabéticos. Os resultados revelam a especificidade do doente diabético e confirmam a necessidade de investir em abordagens preventivas, particularmente ao nível dos hábitos alimentares desta população.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Determinants of diabetic's health status

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus is a chronic disease that requires a high level commitment to patient self-care and also to adhere and maintain the proposed therapeutic regimens. So, it is crucial to identify the factors that may influence the self-management of health and quality of life of diabetic patient.

Objective: This study aimed to evaluate the reliability and validity of the short version of the Diabetic Health Profile - DHP 18.

Materials and Methods: Observational, descriptive and cross-sectional study, with 153 diabetics recruited from primary health-care centers, pharmacies and diabetic association of Portugal central region. The data collection protocol included a specific diabetic health profile-DHP-18, and as a generic state of health-SF-12, as well as clinical and demographic data.

Results: From 153 patients, 54.2% were female, with an average age of 61.99 years. 85% of individuals have type 2 diabetes mellitus and the time of diagnosis is on average 13.28 years. The Diabetic Health Profile shows better quality of life values in mental health than in physical health. The lowest quality of life values were within the field of uninhibited eating.

Keywords:

Health Status
Diabetes Mellitus
Quality of Life
Health measurement
Questionnaires

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: rui@estescoimbra.pt (R. Santos Cruz).

Conclusions: The short version of the Diabetic Health Profile-DHP-18, presents psychometric values of reliability and validity satisfactory to measure the health profile in diabetic patients. The results show the specificity of the diabetic patient and support the need to invest in preventive approaches particularly in terms of eating habits of this population.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Apesar da variedade de estratégias educativas, preventivas e terapêuticas atualmente disponíveis para combater a diabetes *mellitus*, as taxas de incidência e prevalência da diabetes em todo o mundo continuam a crescer de modo consistente e contínuo. Estimativas recentes indicam uma prevalência mundial de 382 milhões de pessoas com diabetes (8,3% do total de adultos), encontrando-se a maioria desta população na faixa etária entre os 40-59 anos. Em 2035, este número poderá atingir os 592 milhões, sendo estimado que os maiores aumentos ocorrerão nos países com economias em desenvolvimento¹.

Na Europa, em 2013, num total de 56 países, a prevalência da diabetes era estimada em 56,3 milhões de pessoas, 8,5% da população adulta, onde 37% destes indivíduos tinha mais de 50 anos. Os países com maior número de pessoas com diabetes situavam-se na Europa ocidental e incluíam Alemanha, Espanha, Itália, França e Reino Unido. A mortalidade atribuída à diabetes na Europa situava-se na ordem de um em cada 10 adultos, correspondendo a cerca de 619.000 óbitos. Apesar das enormes diferenças entre os países europeus analisados, os custos associados aos cuidados de saúde na diabetes ascenderam a mais de 147 mil milhões de dólares em 2013¹.

Em Portugal, na população com idades compreendidas entre os 20-79 anos, a prevalência da diabetes em 2013 era de 13,0%, aproximadamente um milhão de indivíduos. Mais de um quarto da população portuguesa integrada no escalão etário dos 60-79 anos tem diabetes, sendo a sua prevalência maior no sexo masculino². Dos vários tipos de diabetes existentes, a diabetes *mellitus* tipo 2 é a mais frequente em 90% dos casos^{3,4}.

A diabetes é uma patologia crónica de etiologia multifatorial e, como tal, a sua abordagem terapêutica exige uma intervenção diferenciada, mas global. As diversas estratégias terapêuticas utilizadas passam pela intervenção ao nível da dieta, atividade física e medicação, de modo a manter o equilíbrio metabólico do doente diabético e reduzir o risco de complicações micro e macrovasculares^{5,6}.

Assim, para que seja possível um controlo efetivo desta patologia, o doente deverá assumir as necessárias mudanças no estilo de vida, designadamente, melhoria dos hábitos alimentares, prática de atividade física, adesão à terapêutica e monitorização regular da glicemia⁷⁻¹⁰.

Perante a exigência desta patologia ao nível do autocuidado e autocontrolo, não será de estranhar a dificuldade dos indivíduos em aderir e manter os esquemas terapêuticos propostos. Por isso, na prática clínica, é importante conhecer e identificar os fatores relacionados com o doente que possam influenciar a autogestão da saúde e a qualidade de vida da pessoa diabética.

O perfil de saúde do diabético (diabetes health profile [DHP]-1) é um instrumento de medição específico para a diabetes tipo 1, que permite avaliar o impacto psicológico e comportamental de viver com diabetes. Trata-se de uma medida específica dos sistemas metabólico e endócrino, reportada pelo doente por autoadministração ou por entrevista¹¹. Obtido com base em entrevistas de profundidade efetuadas com doentes, numa revisão da

Tabela 1

Modelo conceptual do Perfil de Saúde do Diabético

Domínios	Perguntas	
Sofrimento psicológico	Deprimido por causa da diabetes Perde a cabeça por causa da diabetes Perda a calma por coisas sem importância	De mau humor por causa da diabetes Perde a cabeça por ter de fazer testes Mais discussões por causa da diabetes
Barreiras à atividade	Vida dependente do horário das refeições Alimentação controla a vida Difícil sair até tarde Receio de constipação por causa da diabetes	Nervoso quando não encontra sítio onde comer Evita sair quando açúcar em baixo Assusta entrar em lojas com muita gente
Alimentação desinibida	Come para se animar Dificuldade em recusar alimentos Facilidade em parar quando come	Come qualquer coisa extra quando aborrecido Gostaria que não houvesse tantas coisas boas para comer

literatura e em discussões com profissionais de saúde, foi inicialmente composto por 43 perguntas que, após uma redução efetuada através de uma análise fatorial, ficou reduzido a 32 perguntas.

Já traduzido e validado em vários países, entre os quais Portugal^{12,13}, pode ser administrado a jovens, adultos e idosos e gera um perfil de saúde medindo o sofrimento psicológico, as barreiras à atividade e a desinibição na alimentação. Cada resposta é pontuada numa escala 0-3. As pontuações por dimensão são apresentadas numa escala de orientação negativa em que quanto maior for o valor do DHP, pior é a perceção da qualidade de vida.

A versão breve do DHP-18 deriva do DHP-1, podendo ser usado em pessoas com ambos os tipos de diabetes (tipo 1 e tipo 2), com 11 ou mais anos de idade, tendo demonstrado bom desempenho psicométrico e operacional para medir as mesmas dimensões^{14,15}. O tempo de preenchimento é aproximadamente 5-6 minutos.

Os itens selecionados para esta versão respeitam os seus correspondentes da versão longa, mantendo exatamente a mesma redação e escala. A equivalência semântica da versão portuguesa foi, assim, obtida através de um processo de conversão dos itens da versão portuguesa do DHP-32.

A tabela 1 apresenta o modelo conceptual do DHP-18 que, após uma análise fatorial, confirma a identificação de exatamente os mesmos domínios (α de Cronbach entre 0,71-0,88).

Como se pode observar nesta tabela, os domínios medidos pelo DHP-18 são: o sofrimento psicológico (humor disfórico, sentimentos de desesperança, irritabilidade), com 6 itens; as barreiras à atividade (limitação percebida para atividade, ansiedade operante), com 7 itens; e a alimentação desinibida (falta de controle ao comer, resposta a sugestões de comida e de excitação emocional de comer), com 5 itens.

A validade discriminante da versão original do DHP-18 foi testada através da comparação entre vários tipos de tratamento (insulina, antidiabéticos orais ou dieta).

O objetivo do presente trabalho foi avaliar as propriedades psicométricas (fiabilidade e a validade) da versão breve do DHP-18.

Material e métodos

Realizou-se um estudo observacional, descritivo-correlacional e de natureza transversal. A recolha de dados decorreu em diferentes locais, designadamente, nos centros de saúde de Montemor-o-Velho, Cantanhede e Leiria, em farmácias comunitárias e ainda na Associação de Diabéticos da Zona Centro. O período de recolha de dados teve a duração de 6 meses, sendo a amostra não probabilística, de conveniência, ficando constituída por 153 indivíduos. Dada a intenção de proceder a uma análise fatorial e ao número de itens da medida em estudo, a dimensão da amostra cumpre os critérios de ter um mínimo de 100 indivíduos¹⁶. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 1 ou tipo 2, ter 17 ou mais anos de idade e demonstrar capacidade cognitiva para responder às questões do instrumento. Todos os indivíduos responderam ao seguinte instrumento: DHP-18, questionário específico para a diabetes com 18 itens, um questionário para as características sociodemográficas (género, idade, habilitações literárias, situação profissional e situação familiar) e um questionário para as características clínicas (tipo de diabetes, duração da diabetes, tipo de medicação, índice de massa corporal [IMC], hemoglobina glicada [HbA1c], colesterol, pressão arterial e comorbilidades). Todos os questionários foram aplicados na forma de entrevista individual.

Foram cumpridos os pressupostos do consentimento informado, bem como a confidencialidade dos dados recolhidos e o anonimato dos inquiridos. Todas as instituições de saúde aprovaram a recolha dos dados e a realização do estudo.

Análise estatística

Aceitabilidade

Esta propriedade é um indicador de até que ponto o DHP é bem aceite pelos respondentes e é testado pela percentagem de dados omissos. Assim, partiu-se da seguinte hipótese:

H₁: os respondentes diabéticos não apresentam grandes problemas no preenchimento do DHP-18, isto é, a taxa de dados omissos é baixa.

Distribuição

Tendo em conta a distribuição das respostas, testou-se a existência de efeitos de teto ou de chão, isto é, percentagens anormais e extremas de resposta. Pretendemos testar a seguinte hipótese:

- H₂: na distribuição das respostas do DHP-18 não se encontram quaisquer efeitos extremos.

Fiabilidade

Neste estudo a fiabilidade foi testada através do conceito de coerência interna e do indicador α de Cronbach. Os valores entre 0,70-0,95 foram considerados indicadores de fiabilidade aceitáveis¹⁷. Procedeu-se também a uma análise dos valores de correlação entre o valor total do DHP-18 e os valores de cada uma das dimensões. Partiu-se da seguinte hipótese:

- H₃: o DHP-18 apresenta uma fiabilidade aceitável.

Validade de constructo

Este tipo de validação foi testado através da comparação das pontuações das várias dimensões do DHP-18 com as variáveis sociodemográficas (género, idade, habilitações literárias e situação profissional) e com dimensões da medida genérica do estado de saúde 12-Item Short-Form Health Survey (SF-12). O SF-12 é um instrumento de medição baseado no SF-36 que inclui 12 itens para

medir os domínios físico (MSF) e mental (MSM) do estado de saúde, e em que a pontuação expressa numa escala de 0-100 é produzida de forma independente para cada domínio¹⁸. Assim, quanto mais baixa é a pontuação, pior será o estado de saúde do inquirido. A versão em português do SF-12 foi criada pelo Centro de Estudos e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra (CEISUC), a partir da versão portuguesa do SF-36¹⁹.

Foram testadas as seguintes hipóteses:

- H₄: as mulheres apresentam valores mais altos (pior qualidade de vida) nas dimensões do DHP-18 do que os homens.
- H₅: os indivíduos mais idosos apresentam valores mais baixos (melhor qualidade de vida) nas dimensões do DHP-18 do que os mais jovens.
- H₆: os indivíduos com menor literacia apresentam valores mais baixos (melhor qualidade de vida) nas dimensões do DHP-18 do que os indivíduos com maior literacia.
- H₇: os indivíduos profissionalmente não ativos apresentam valores mais baixos (melhor qualidade de vida) nas dimensões do DHP-18 do que os que são profissionalmente ativos.
- H₈: os indivíduos com maiores valores na dimensão «sofrimento psicológico» do DHP apresentam menores valores nas dimensões mentais do SF-12.
- H₉: os indivíduos com maiores valores na dimensão «barreiras a atividade» do DHP apresentam menores valores nas dimensões físicas do SF-12.
- H₁₀: os indivíduos com maiores valores na dimensão «alimentação desinibida» do DHP apresentam menores valores nas dimensões físicas do SF-12.

Estas hipóteses foram testadas através dos testes do qui-quadrado, t de Student e análise de variância, assim como o coeficiente de correlação de Pearson. O teste *post-hoc* de Scheffé foi usado para o ajuste a comparações múltiplas. Testaram-se também modelos de regressão para explicar as várias dimensões do DHP com base nas variáveis sociodemográficas.

Aplicaram-se os critérios de Cohen e de Holliday²⁰ para interpretar os coeficientes de correlação; sugere-se a seguinte classificação: muito baixa correlação para valores até 0,19; baixa correlação para valores entre 0,20-0,39; correlação moderada entre 0,40-0,69; alta correlação entre 0,70-0,89; e muito alta correlação para valores acima de 0,90.

Esta validade foi também avaliada por meio de técnicas de análise fatorial com componentes principais, o que, em essência, permite analisar as correlações entre variáveis diferentes para encontrar um conjunto de fatores/componentes que, teoricamente, representam o que as variáveis analisadas têm em comum. Para a definição das componentes principais, testou-se previamente a existência de multicolinearidades entre as variáveis pelo teste de esfericidade de Bartlett e aplicou-se a medida Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) de adequação da amostra. A estatística KMO indica a proporção da variância nas nossas variáveis que pode ser explicada por fatores subjacentes. Valores altos (próximos de 1,00) geralmente indicam que a análise fatorial pode ser útil com os nossos dados. Se o valor é inferior a 0,5, os resultados da análise fatorial provavelmente não serão úteis. Por outro lado, o teste de esfericidade de Bartlett testa a hipótese da nossa matriz de correlação ser uma matriz identidade, o que indicaria que as nossas variáveis não estariam relacionadas e apropriadas para a deteção de uma estrutura. Valores pequenos (inferiores a 0,05) do nível de significância indicam que a análise fatorial pode ser usada nos nossos dados. O número de componentes principais que foram retidos levou em conta os valores próprios maiores do que um (critério de Kaiser) e o critério do percentual de variância explicada²¹.

Tabela 2

Tabela de conversão do Perfil de Saúde do Diabético de 32 itens para 18 itens

Itens do DHP-18	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Itens do DHP-1	16	32	29	12	27	3	28	13	26	25	22	24	23	19	7	10	6	5

Validade de critério

Este tipo de validade foi testado através da análise dos valores totais do DHP-18 e das suas 3 dimensões, tendo em conta as variáveis clínicas (tipo de diabetes, duração da doença, medicação, IMC, HbA1c, colesterol, pressão arterial e as comorbilidades percebidas pelo doente).

Os diabéticos deste estudo foram classificados em tipo 1 ou tipo 2 e a duração da sua doença foi medida em anos através da data do primeiro diagnóstico de diabetes. A medicação que considerámos distinguiu os doentes a quem apenas foi prescrito medicação oral, os que já se injetam com insulina e os que utilizam ambas as formas de medicação. Relativamente à HbA1c²², ao IMC^{23,24}, ao colesterol²⁴ e à pressão arterial²⁵, foram seguidos os valores de referência.

Assim, testaram-se as seguintes hipóteses:

- H₁₁: os indivíduos com maiores valores no DHP-18 (pior qualidade de vida) são os de tipo 1.
- H₁₂: os indivíduos com menores valores no DHP-18 (melhor qualidade de vida) são os que utilizam a medicação oral.
- H₁₃: os indivíduos com maiores valores no DHP-18 (pior qualidade de vida) são os que apresentam HbA1c $\geq 6,5$ e os que tiveram episódios de hipoglicémia.
- H₁₄: os indivíduos com maiores valores no DHP-18 (pior qualidade de vida) são os mais obesos e os que têm perceção da sua obesidade.
- H₁₅: os indivíduos com valores considerados normais de colesterol, tensão arterial ou com perceção de hipertensão são os que apresentam menores valores nas dimensões do DHP-18 (melhor qualidade de vida).

- H₁₆: os indivíduos com retinopatia ou pé diabético são os que os que apresentam maiores valores nas dimensões do DHP-18 (pior qualidade de vida).

Ao longo de todo o estudo, os dados recolhidos foram processados e analisados no SPSS, versão 21.0 para Windows, assumindo um nível máximo de significância de 0,05.

Resultados**Adaptação do Diabetic Health Profile-18**

Na criação da medida original, os itens que constituem o DHP-18 mantiveram exatamente a mesma redação da versão mais longa (DHP-1 com 32 itens) e a escala utilizada em cada um deles, os mesmos valores. A tabela 2 apresenta as perguntas do DHP-1 que foram selecionadas para construir o DHP-18.

Como referido anteriormente, recorremos aos procedimentos utilizados para criar a versão portuguesa do DHP-1, incluindo a fase de tradução/retroversão, os testes cognitivos de compreensão e interpretação pelos doentes, e as revisões clínica e linguística efetuadas^{26,27}, o que facilitou substancialmente o trabalho para a versão DHP-18.

Amostra

A caracterização da amostra encontra-se representada nas tabelas 3 e 4.

Como se pode deduzir desta tabela, a nossa amostra é, de uma forma breve, composta por respondentes do género feminino (54,2%), apresentando uma amplitude de idades entre 17-86 anos, com uma média de $62,0 \pm 14,2$ anos. A população estudada apresenta habilitações literárias relativamente baixas, sendo que 72,6%

Tabela 3

Dados sociodemográficos

Variável	Valores	n	%
Amostra		153	100,0
Género	Masculino	70	45,8
	Feminino	83	54,2
Idade (anos)	< 50 anos	21	13,7
	50-64 anos	57	37,3
	65-74 anos	47	30,7
	≥ 75 anos	28	18,3
	Média \pm d.p.	$62,0 \pm 14,2$	
	Amplitude	17 - 86	
Habilitações literárias	Não sabe ler nem escrever	11	7,2
	Sabe ler e escrever	61	39,9
	Ensino básico (9.º ano)	39	25,5
	Ensino secundário (12.º ano)	27	17,6
	Ensino superior	14	9,2
Situação profissional (atual)	Trabalhador(a) por conta de outrem	28	18,3
	Trabalhador familiar não remunerado	2	1,3
	Patrão	2	1,3
	Trabalhador por conta própria	3	2,0
	Desempregado	8	5,2
	Estudante	4	2,6
	Doméstica	13	8,5
	Reformado	90	58,8
	Outra condição não especificada	1	0,7
Situação familiar	Casado/a ou em união de facto	97	63,4
	Solteiro(a)	14	9,2
	Viúvo/a	27	17,6
	Divorciado(a)	15	9,8

d.p.: desvio padrão.

Tabela 4

Dados clínicos

Variável	Valores	n	%	
Diabetes mellitus	Tipo 1	18	12,2	
	Tipo 2	130	88,8	
	Duração (anos) – média ± d.p. amplitude	13,3 ± 11,5 0-55		
Medicação para a diabetes	Oral	103	68,7	
	Insulina	19	12,7	
	Oral + insulina	28	18,7	
Índice de massa corporal (IMC) (kg/m ²) ^{23,24}	Baixo peso	1	0,7	
	Peso normal	27	20,1	
	Pré-obesidade	63	47,0	
	Obesidade de grau 1	31	23,1	
	Obesidade de grau 2	12	9,0	
	Média ± d.p. Amplitude	28,3 ± 4,4 19,0-39,7		
Hemoglobina glicada (HbA1c) ²²	Normal	26	39,4	
	Alta	40	60,6	
	Média ± d.p. Amplitude	6,9 ± 1,0 4,5-10,2		
Colesterol (mg/dl) ²⁴	Total – média ± d.p. Amplitude	183,0 ± 37,2 104,0-322,0		
	LDL – média ± d.p. Amplitude	116,9 ± 44,2 75,7-250,0		
	HDL – média ± d.p. Amplitude	50,0 ± 19,0 27,0-106,0		
	Sistólica – normal	71	73,2	
	Normal alta	8	8,2	
	Hipertensão leve	15	15,5	
Pressão arterial (mm Hg) ²⁵	Hipertensão moderada	3	3,1	
	Média ± d.p. Amplitude	53,4 ± 60,1 9,6-170,0		
	Diastólica – normal	89	92,7	
	Normal alta	5	5,2	
	Hipertensão leve	2	1,3	
	Média ± d.p. Amplitude	29,9 ± 33,3 6,0-92,0		
Comorbilidades percebidas	Hipertensão		32,0	
	Episódio de hipoglicemia (últimas 4 semanas)		22,2	
	Obesidade		20,9	
	Retinopatia		17,6	
	Pé diabético		9,2	
	Aterosclerose		4,6	
	Insuficiência renal		3,3	
Microalbumina		0,7		

d.p.: desvio padrão.

tem, no máximo, a escolaridade obrigatória (9.º ano), sendo predominante, talvez devido à idade, a situação de reformado (58,8%). Relativamente à situação familiar, a maioria dos indivíduos são casados (63,4%), havendo um considerável número de pessoas na situação de viuvez (17,6%).

No que diz respeito aos dados clínicos (tabela 4) verifica-se que, na nossa amostra, a diabetes mellitus tipo 2 é o subtipo mais prevalente nos indivíduos inquiridos (88,8%), com um tempo médio de diagnóstico da doença de 13,3 ± 11,5 anos. Quanto à medicação para a diabetes, a maioria encontra-se a fazer terapêutica com antidiabéticos orais (68,7%), doentes insulino-tratados são 12,7% e os restantes indivíduos (18,7%) fazem terapêutica combinada (oral + insulina).

Relativamente ao IMC, verificamos que a nossa amostra apresenta valores médios elevados: 28,3 ± 4,4 kg/m², o que configura um nível de pré-obesidade, havendo uma percentagem significativa de indivíduos com obesidade grau 2 (9,0%)^{23,24}. Já os valores médios da HbA1c (6,9 ± 1,0) situam-se acima dos valores considerados de referência (HbA1c < 6,5%)²². No que diz respeito ao colesterol total, a amostra apresenta valores médios dentro de valores normais 183,0 ± 37,2, assim como o HDL com 50,0 ± 19,0. Ao contrário, o LDL apresenta-se com valores médios ligeiramente elevados (116,9 ± 44,2)²⁴.

Quanto à pressão arterial, a maioria dos indivíduos apresentam valores de pressão sistólica (73,2%) e diastólica (92,7%) consideradas normais, embora 15,5% dos indivíduos apresentem hipertensão leve²⁵.

De acordo com a sua percepção, poucos indivíduos admitem ter comorbilidades associadas, tais como hipertensão arterial (32,0%), obesidade (20,9%), retinopatia (17,6%), pé diabético (9,2%), aterosclerose (4,6%) e insuficiência renal (3,3%), e apenas 22,2% da nossa amostra admite ter tido um episódio de hipoglicemia nas últimas 4 semanas anteriores ao estudo.

Relativamente à percepção da qualidade de vida, a tabela 5 apresenta os valores das distribuições das dimensões do SF-12 e do DHP-18.

Observando a tabela, verifica-se que os diabéticos da nossa amostra apresentam uma percepção da saúde mental um pouco melhor do que a da saúde física, podendo indiciar um estado de cansaço próprio desta patologia.

Aceitabilidade e distribuição

Na nossa amostra não ocorreu nenhuma pergunta do DHP-18 à qual estivesse associado um dado omissivo. Assim, não se rejeita a hipótese H₁ anteriormente formulada. Relativamente à

Tabela 5

Caracterização da amostra quanto aos domínios de qualidade de vida

Medida	Dimensão	Min	Max	Média	d.p.	P25	P50	P75	95% IC
SF-12	Saúde física	21,86	62,65	43,9	9,7	36,1	44,6	51,2	42,3–45,4
	Saúde mental	20,29	65,79	47,9	9,1	41,8	48,8	55,5	46,4–49,3
DHP-18	Tensão psicológica	0,0	100,0	18,5	20,1	5,5	11,1	27,8	15,3–21,8
	Barreiras à atividade	0,0	100,0	31,4	18,9	14,3	28,6	47,6	28,4–34,4
	Alimentação desinibida	0,0	100,0	31,5	21,8	13,3	26,7	46,7	28,0–35,0

d.p.: desvio padrão; P25, P50, P75: percentis 25, 50 e 75; IC: intervalo de confiança.

Tabela 6

Distribuição das respostas das perguntas que constituem o Perfil de Saúde do Diabético

Item	Sempre (%)	Geralmente (%)	Às vezes (%)	Nunca (%)
1. Alimentação controla a vida	13,2	32,2	39,5	15,1
2. Difícil sair até tarde	5,9	9,9	25,0	59,2
3. Vida dependente do horário das refeições	21,7	28,3	23,0	27,0
4. Evita sair quando açúcar em baixo	12,5	13,2	21,1	53,3
5. Come para se animar	3,3	12,5	24,3	59,9
6. Perde a cabeça por ter de fazer testes	2,6	10,5	14,5	72,4
7. Dificuldade em recusar alimentos	6,6	17,8	30,3	45,4
	Muitíssimo (%)	Muito (%)	Pouco (%)	Nada (%)
8. Mais discussões por causa da diabetes	2,0	7,9	17,1	73,0
	É muito fácil (%)	É bastante fácil (%)	Não é muito fácil (%)	Não é nada fácil (%)
9. Facilidade em parar quando come	6,6	23,7	38,8	30,9
	Muitíssimo (%)	Muito (%)	Pouco (%)	Nada (%)
10. Come qualquer coisa extra quando aborrecido	3,3	16,4	44,1	36,2
11. Receio de constipação/gripe por causa da diabetes	9,9	23,0	26,3	40,8
12. Gostaria que não houvesse tantas coisas boas para comer	17,8	22,4	30,3	29,6
13. Assusta/preocupa entrar em lojas com muita gente	3,3	13,8	17,8	65,1
14. Nervoso quando não encontra sítio onde comer	2,6	13,8	21,7	61,8
15. Deprimido por causa da diabetes	5,3	12,5	30,9	51,3
16. Perde a cabeça por causa da diabetes	1,3	7,9	24,3	66,4
17. De mau humor por causa da diabetes	2,0	9,2	26,3	62,5
18. Perda a calma por coisas sem importância	3,9	11,2	41,4	43,4

distribuição das respostas dos 18 itens, verificamos que, apesar de não estarmos perante distribuições uniformes, a *tabela 6* demonstra que, no geral, não há itens em relação aos quais a percentagem das respostas extremas seja demasiada elevada.

Assim, poder-se-á afirmar que também não se rejeita a hipótese H_2 .

Fiabilidade

A coerência interna verificada no DHP-18 revela-nos um α de Cronbach ($\alpha = 0,862$) bastante aceitável¹⁸, o mesmo acontecendo para cada dimensão. A *tabela 7* apresenta, para cada dimensão, o respetivo α de Cronbach e o coeficiente de correlação item-total.

As correlações entre cada item e a respetiva dimensão variaram entre 0,630-0,861 para o sofrimento psicológico, entre 0,438-0,664 para as barreiras à atividade e entre 0,641-0,794 para a alimentação desinibida, todos intervalos perfeitamente aceitáveis.

Validade de conteúdo

Para testar a validade de conteúdo, verificou-se se os valores de cada uma das dimensões eram sensíveis às principais variáveis sociodemográficas dos doentes. Assim, para testar as hipóteses H_4 a H_7 , a *tabela 8* apresenta os resultados relativamente ao género, à idade, às habilitações literárias e à situação profissional.

Dos resultados apresentados nesta tabela, constata-se que há evidência suficiente para rejeitar a hipótese H_4 . No entanto, para todas as dimensões do DHP-18, a nossa amostra não mostrou evidência para rejeitar as hipóteses H_5 e H_7 , o mesmo acontecendo

com a hipótese H_6 no que respeita apenas ao sofrimento psicológico.

Analísamos também a relação entre os valores obtidos pelo DHP-18 e os obtidos pelo SF-12. Os resultados são apresentados na *tabela 9*.

Tabela 7

Testes de fiabilidade do Perfil de Saúde do Diabético

Dimensão/item	Correlação total – item	Coerência interna
<i>Sofrimento psicológico</i>		0,834
Item 6	0,630	
Item 8	0,723	
Item 15	0,742	
Item 16	0,861	
Item 17	0,786	
Item 18	0,720	
<i>Barreiras à atividade</i>		0,645
Item 1	0,438	
Item 2	0,664	
Item 3	0,609	
Item 4	0,626	
Item 11	0,545	
Item 13	0,469	
Item 14	0,611	
<i>Alimentação desinibida</i>		0,732
Item 5	0,750	
Item 7	0,794	
Item 9	0,641	
Item 10	0,675	
Item 12	0,642	

Tabela 8
Valores das dimensões do Perfil de Saúde do Diabético

Variável	Valores	Sofrimento psicológico			Barreiras à atividade			Alimentação desinibida		
		Média	d.p.	Sig.	Média	d.p.	Sig.	Média	d.p.	Sig.
Género	Masculino	19,3	21,6	0,682	33,3	20,7	0,246	31,3	24,7	0,931
	Feminino	17,9	18,9		29,8	17,0		31,6	19,3	
Idade (anos)	< 50 anos	34,9	29,7	0,000	43,5	23,4	0,012	46,3	28,0	0,004
	50-64 anos	18,0	18,8		29,9	16,9		32,0	20,9	
	65-74 anos	14,6	15,5		27,9	18,0		26,7	17,1	
	≥ 75 anos	13,9	15,1		31,3	17,5		27,4	21,6	
Habilitações literárias	≤ 6.º ano	16,6	17,0	0,034	31,1	19,1	0,615	28,7	22,4	0,342
	7.º-12.º ano	17,8	22,7		30,6	18,1		33,3	21,4	
	> 12.º ano	31,7	19,4		36,0	22,2		35,7	21,0	
Situação profissional	Ativo	27,0	25,1	0,004	37,8	18,9	0,020	40,4	22,4	0,006
	Não ativo	16,0	17,8		29,4	18,5		28,8	21,2	
Diabetes mellitus	Tipo I	32,4	30,8	0,053	47,3	21,7	0,000	41,1	32,1	0,178
	Tipo II	17,0	17,8		29,8	17,4		30,2	19,8	
Medicação	Só oral	13,0	15,8	0,000	27,6	17,0	0,000	28,3	19,5	0,016
	Não oral	30,6	23,6		40,0	20,5		37,4	25,0	
HbA1c	< 6,5%	10,7	14,1	0,700	22,5	18,2	0,367	20,8	19,3	0,192
	≥ 6,5%	11,9	12,1		26,3	15,3		26,5	15,8	
Episódio de hipoglicemia	Sim	26,9	24,1	0,013	41,0	19,0	0,001	36,3	24,9	0,112
	Não	15,4	18,2		28,9	17,8		29,6	21,0	
IMC	Normal	20,0	23,0	0,190	32,8	22,7	0,359	28,3	23,4	0,725
	Obesidade	14,9	16,7		29,2	17,0		29,8	19,3	
Perceção de obesidade	Sim	17,0	18,5	0,201	33,3	18,1	0,603	38,1	21,3	0,466
	Não	22,7	22,1		35,4	19,3		34,7	22,9	
Colesterol	≤ 190 mg/dl	10,0	10,5	0,039	24,7	17,3	0,019	26,7	18,3	0,188
	> 190 mg/dl	19,6	20,7		34,8	16,5		33,1	21,6	
Tensão sistólica	Normal < 130	17,2	19,7	0,014	30,4	17,9	0,164	29,8	21,0	0,395
	Alta ≥ 130	9,6	9,7		24,7	16,4		25,9	15,5	
Tensão diastólica	Normal < 85	16,1	18,3	0,109	29,3	17,9	0,381	28,8	19,6	0,441
	Alta ≥ 85	4,8	6,7		23,1	15,4		22,8	16,3	
Perceção de hipertensão	Sim	20,4	22,0	0,912	27,0	17,7	0,005	30,7	23,1	0,363
	Não	20,8	21,2		37,1	19,2		34,6	22,1	
Retinopatia	Sim	26,9	21,8	0,103	35,3	19,3	0,817	31,1	21,9	0,650
	Não	19,2	21,1		34,3	19,2		33,4	23,1	
Pé diabético	Sim	29,4	26,3	0,170	36,0	20,8	0,905	38,1	25,4	0,577
	Não	20,8	20,9		35,4	18,7		34,4	22,5	

Desta tabela concluímos que, de facto, não são de rejeitar as hipóteses H_8 , H_9 e H_{10} . Podemos, no entanto, acrescentar que os indivíduos com maiores valores na dimensão «alimentação desinibida» do DHP apresentam também menores valores nas dimensões mentais do SF-12.

Analisando agora cada dimensão do DHP-18 conjuntamente face às variáveis sociodemográficas, encontramos os valores apresentados na tabela 10.

Aparentemente, quando as 4 variáveis sociodemográficas são consideradas em conjunto, apenas o facto de ser ou não profissionalmente ativo exerce uma pressão sobre as dimensões do DHP-18. Isto é, a atividade profissional tem um efeito positivo na qualidade de vida dos indivíduos.

Por fim, verificamos a estrutura fatorial proposta pelos autores e aplicámos a técnica das componentes principais com rotação ortogonal às respostas obtidas pelo DHP-18. Os resultados dos testes de esfericidade de Bartlett ($p=0,000$) e o KMO de adequação ($p=0,839$) permitiram-nos prosseguir a nossa análise. Com umas pequenas modificações, encontrámos as 3 dimensões propostas pelo autor. No entanto, a dimensão «sofrimento psicológico» incluiu também os itens 5 (animar) e 10 (aborrecer) da dimensão «alimentação desinibida», e os itens 13 (preocupar) e 14 (nervoso) da dimensão «barreiras à atividade». Além disso, os

itens 1 (alimentação controla a vida) e 3 (vida dependente do horário das refeições), que o autor coloca na dimensão «barreiras à atividade», aparecem associados à dimensão «alimentação desinibida».

Validade de critério

Relativamente a este tipo de validade, comparámos os valores das 3 dimensões do DHP-18 com as variáveis clínicas: tipo de diabetes, tipo de medicação, valores de HbA1c e perceção de hipoglicemia, obesidade e perceção de obesidade, colesterol, tensão arterial e perceção de hipertensão, perceção de retinopatia e pé diabético.

De novo, observando a tabela 9, notamos que, relativamente às dimensões «sofrimento psicológico» e «barreiras à atividade», os indivíduos do tipo 1 são os que apresentam pior qualidade de vida (H_{11}).

Por outro lado, os indivíduos apenas com medicação oral apresentam, em todas as dimensões do DHP, melhor qualidade de vida (H_{12}).

Os valores medidos de HbA1c, aparentemente, não mostraram ter qualquer influência nas dimensões de qualidade de vida. No entanto, a perceção de episódios de hipoglicemia influenciaram as

Tabela 9
Dados sociodemográficos

Variável	Valores	Sofrimento psicológico		Barreiras à atividade		Alimentação desinibida	
		ρ	Sig.	ρ	Sig.	ρ	Sig.
SF-12	Saúde física	-0,122	0,137	-0,100	0,220	-0,178	0,029
	Saúde mental	-0,354	0,000	-0,195	0,016	-0,224	0,006

Tabela 10
Determinantes sociodemográficos das dimensões do Perfil de Saúde do Diabético

Modelo	Sofrimento psicológico 0,051		Barreiras à atividade 0,051		Alimentação desinibida	
	t	Sig.	t	Sig.	t	Sig.
Constante	7,319	0,000	10,828	0,000	9,534	0,000
Feminino	0,057	0,955	-0,909	0,365	0,647	0,538
65 + anos	-0,976	0,331	-0,136	0,892	-1,110	0,269
Iliteracia	-0,120	0,905	0,686	0,494	-0,543	0,588
Não ativo	-2,419	0,017	-2,364	0,019	-1,969	0,051

dimensões «sofrimento psicológico» e «barreiras à atividade», no sentido de lhes atribuir uma pior qualidade de vida (H_{13}). Relativamente à obesidade medida pelo IMC ou à percepção da obesidade, não se encontraram quaisquer associações com as dimensões do DHP-18 (H_{14}).

Relativamente aos valores de colesterol, tensão arterial ou à percepção de hipertensão (H_{15}), a normalidade dos valores de colesterol e da tensão sistólica apresentaram-se associados ao «sofrimento psicológico» e, no caso do colesterol, também às «barreiras à atividade». Já a normalidade da tensão diastólica não se revelou estar relacionada com qualquer dimensão do DHP. Por outro lado, encontramos evidência de associação entre a percepção de hipertensão e a dimensão «barreiras à atividade».

Por fim, relativamente à presença de retinopatia e pé diabético (H_{16}) não foi evidente qualquer influência na qualidade de vida medida pelo DHP.

Discussão e conclusão

A diabetes *mellitus* é uma patologia crónica que exige a implementação de estratégias de intervenção e monitorização adequadas às características de cada utente. O conhecimento adquirido nos últimos anos propõe uma abordagem multidimensional dos planos de intervenção, bem como uma maior individualização das estratégias, de modo a conseguir um estágio de normoglicemia que reduza o risco da pessoa vir a desenvolver a diabetes e doença cardiovascular.

Nas abordagens recentes a esta doença, o conhecimento do doente e a sua capacidade de lidar com a doença são determinantes para o sucesso da atuação. Por isso, é cada vez mais necessário medir os resultados em saúde, para identificar os fatores que podem influenciar e condicionar o estado de saúde dos diabéticos. O DHP supre esta condição, sendo um instrumento específico orientado para pessoas portadoras de diabetes, que avalia os domínios essenciais nesta condição de saúde, ou seja, alimentação desinibida, tensão psicológica e barreiras à atividade, e que demonstrou possuir razoáveis propriedades psicométricas.

Os resultados apurados revelam uma população de diabéticos, com uma percepção da saúde mental, com valores de qualidade de vida melhores do que na saúde física. No DHP, os valores médios mais altos, a que corresponde pior qualidade de vida, pertencem ao domínio da alimentação desinibida, podendo indiciar uma população com dificuldades em fazer opções alimentares saudáveis.

Os testes de fiabilidade confirmam uma consistência interna do questionário dentro de valores considerados aceitáveis ($\alpha = 0,862$), revelando também uma boa aceitabilidade do questionário por parte dos doentes respondentes.

A validade de constructo foi verificada através das relações das dimensões do DHP-18 com as variáveis sociodemográficas e clínicas. Verificámos também a correlação entre o DHP-18 e o SF-12, e os resultados permitem constatar uma validade de constructo convergente.

Quanto à verificação da validade de critério, esta propriedade já tinha sido anteriormente testada numa população de

doentes ingleses tratados com insulina, tendo estes apresentado valores superiores de sofrimento psicológico e de barreiras à atividade relativamente aos doentes não insulino-tratados, ou seja, pior qualidade de vida²⁸. Neste estudo, a validade de critério foi testada analisando o comportamento das dimensões do DHP-18 com as diferentes variáveis clínicas e percepção de comorbilidades.

Os resultados obtidos indicam um teste eficiente e suficientemente discriminante para o que se propõe medir. Em conclusão, o DHP-18 mostrou ser um instrumento compreensível e de fácil aplicação, apresentando neste estudo valores psicométricos de fiabilidade e validade considerados satisfatórios para medir o perfil de saúde em doentes diabéticos.

Sugere-se o uso deste instrumento em pesquisas futuras, de modo a reforçar o processo de validação e também contribuir para melhorar a compreensão dos determinantes do estado de saúde dos diabéticos.

Neste sentido, o presente trabalho fornece uma ferramenta prática para avaliar aspetos como o autocontrolo da ingestão de alimentos, as preferências e o consumo alimentar, as limitações, barreiras e ansiedade ligada às atividades do dia-a-dia, sentimentos, emoções, humor e irritabilidade em pessoas com diabetes.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Agradecimentos

Os autores agradecem a disponibilidade dos doentes e dos dirigentes dos locais utilizados para a realização deste estudo. Ao Prof. Doutor Fontes Ribeiro e Prof. Doutor Luiz Santiago, pelo contributo prestado na revisão da redação.

Bibliografia

1. International Diabetes Federation., In: IDF Diabetes Atlas. 6 th Ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2013.
2. Observatório Nacional da Diabetes. Diabetes Factos e Números 2014. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 2014.
3. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8(4):228–36.

4. International Diabetes Federation. IDF Europe. Access to Quality Medicines and Medical Devices for Diabetes Care in Europe. 2013.
5. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035–87.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2013. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S11–66.
7. Daly JM, Hartz AJ, Xu Y, Levy BT, James P, Merchant ML, et al. An assessment of attitudes, behaviors, and outcomes of patients with type 2 diabetes. *J Am Board Fam Med*. 2009;22(3):280–90.
8. Praet SF, van Loon LJC. Exercise therapy in type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2009;46(4):263–78.
9. Carter P, Gray LJ, Troughton J, Khunti K, Davies MJ. Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341(aug18 4), c4229–c4230.
10. Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffmann G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2014;1–8.
11. Meadows K, Steen N, McColl E, Eccles M, Shiels C, Hewison J, et al. The Diabetes Health Profile (DHP): A new instrument for assessing the psychosocial profile of insulin requiring patients—development and psychometric evaluation. *Qual Life Res*. 1996;5:242–54.
12. Ferreira PL, Neves C. O perfil de saúde do diabético. *Bol Soc Port Diabetol*. 2002;6:10–7.
13. Neves C, Carvalheiro M, Ferreira P. Qualidade de vida em pessoas com diabetes mellitus. *Arq. Med*. 2002;16(4/5/6):200–10.
14. Amrs KM, Erpelding M, Fagot-campagna A, Boini S, Farr A, Briançon S. An update on the Diabetes Health Profile (DHP-18)—A Short Measure of Psychological and Behavioural Dysfunctioning in People with Type 1 and Type 2 Diabetes. *PRO Newsl*. 40. 40.
15. Meadows KA, Abrams C, Sandbaek A. Adaptation of the Diabetes Health Profile (DHP-1) for use with patients with Type 2 diabetes mellitus: Psychometric evaluation and cross-cultural comparison. *Diabet Med*. 2000;17(8):572–80.
16. Costello AB, Osborne JW. Best practices in exploratory factor analysis: Four recommendations for getting the most from your analysis. *Practical Assessment, Research & Evaluation V 10*. 2005;(7):1–9.
17. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(1):34–42.
18. Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34(3):220–33.
19. Ferreira PL. Criação da versão portuguesa MOS SF-36 Parte II-Teste de Validação. *Acta Med Port*. 2000;13:119–27.
20. Cohen L, Holliday M. *Statistics for Social Scientists*. London: Harper and Row; 1982.
21. Lisboa JV, Augusto MG, Ferreira PL. *Estatística aplicada à gestão*. Porto: Vida Económica; 2012.
22. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2012. *Diabetes Care*. 2012;35 Suppl 1:S11–63.
23. OMS. *Obésité: prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. Rapport d'une Consultation de l'OMS*. 2003.
24. Ministério da Saúde. *Direcção-Geral da Saúde;1; Direcção de Serviços de Cuidados de Saúde*. Portugal: Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes; 2008.
25. Sociedade Portuguesa de Hipertensão. *Guidelines de 2013da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial*. *Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular*, 2014. Supl. 39.
26. Acquadro C, Conway K, Giroudet C, Mear I. *Linguistic validation manual for patient-reported outcomes (PRO) instruments*. Lyon: Mapi Research Institute; 2004.
27. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: Literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1417–32.
28. Garratt AM, Schmidt L, Fitzpatrick R. Patient-assessed health outcome measures for diabetes: A structured review. *Diabet Med*. 2002;19:1–11.

ANEXOS

Anexo 1

Protocolo de recolha de dados do projeto de investigação - Adesão à Terapêutica, Tolerabilidade aos Antidiabéticos Orais e Qualidade de Vida na Diabetes Mellitus Tipo 2.



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Referência N^o _____

QUESTIONÁRIO

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

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

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

Muito obrigado pelo seu tempo e colaboração.

Equipa de Investigação:

Rui Santos Cruz

Prof. Doutor Carlos Fontes Ribeiro

Prof. Doutor Luiz Miguel Santiago

I – Caracterização Sociodemográfica

1. Sexo:

- ₁ Masculino
₂ Feminino

2. Qual a sua idade? _____ anos

3. Qual a sua nacionalidade?

4. Quais as suas habilitações literárias?

- ₁ Não sabe ler nem escrever
₂ Ensino Primário (antiga 4ª classe)
₃ Ensino Básico (9ºano de escolaridade)
₄ Ensino Secundário (12ºano de escolaridade)
₅ Ensino Superior

5. Qual a sua profissão? (caso esteja desempregado/a ou reformado/a refira a última profissão)

6. Qual a sua situação profissional? (actual)

- ₁ Trabalhador (a) por conta de outrem
₂ Trabalhador (a) por conta própria
₃ Desempregado(a)
₄ Estudante
₅ Doméstica
₆ Reformado(a)

7. Qual a sua situação familiar?

- ₁ Casado/a
₂ Solteiro/a
₃ Viúvo/a
₄ Divorciado/a
₅ Separado/a
₆ União de facto

8. Agregado familiar?

- ₁ Vivo sozinho(a)
₂ Vivo acompanhado(a)

9. Como considera o seu nível socioeconómico?

- ₁ Alto
₂ Médio
₃ Baixo
₄ Sem opinião

II – Perfil Clínico

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

2. Tipo de Medicação?

- Oral ₁
Injectável ₂
Oral + Injectável ₃

3. Monitorização:

Peso: _____ Kg

Altura: _____ m

HbA1c: _____ % Glicémia: _____ mg/dl

Colesterol Total: _____ mg/dl (mmol/l)

LDL: _____ mg/dl (mmol/l)

HDL: _____ mg/dl (mmol/l)

Triglicéridos _____ mg/dl (mmol/l)

Pressão Arterial _____ / _____ mm Hg

4. Situações clínicas	Sim	Não
<i>Hipertensão Arterial (Tensão Alta)</i>	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
<i>Insuficiência Renal</i>	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
<i>Albumina na urina</i>	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
<i>Aterosclerose</i>	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
<i>Obesidade</i>	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
<i>Doença dos olhos (Retinopatia)</i>	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
<i>Pé Diabético</i>	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
<i>Outras situações</i>		

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

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

III – Perfil Terapêutico

1. Medicamentos que utiliza no seu dia-a-dia para a Diabetes e outras situações:

	MEDICAMENTO (nome genérico ou comercial)	DOSE (mg/g)	POSOLOGIA (vezes por dia)	TEMPO DE TRATAMENTO
1º				
2º				
3º				
4º				
5º				
6º				
7º				
8º				
9º				
10º				
11º				
12º				
13º				
14º				
15º				

IV – Adesão ao Tratamento - MAT

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

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

1. **Alguma vez se esqueceu de tomar os medicamentos para a Diabetes?**

<i>Sempre</i>	<i>Quase sempre</i>	<i>Com frequência</i>	<i>Por vezes</i>	<i>Raramente</i>	<i>Nunca</i>
1	2	3	4	5	6

2. **Alguma vez foi descuidado com as horas da toma dos medicamentos para a Diabetes?**

<i>Sempre</i>	<i>Quase sempre</i>	<i>Com frequência</i>	<i>Por vezes</i>	<i>Raramente</i>	<i>Nunca</i>
1	2	3	4	5	6

3. **Alguma vez reduziu ou deixou de tomar os medicamentos para a Diabetes, por se ter sentido melhor?**

<i>Sempre</i>	<i>Quase sempre</i>	<i>Com frequência</i>	<i>Por vezes</i>	<i>Raramente</i>	<i>Nunca</i>
1	2	3	4	5	6

4. **Alguma vez reduziu ou deixou de tomar os medicamentos para a Diabetes, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?**

<i>Sempre</i>	<i>Quase sempre</i>	<i>Com frequência</i>	<i>Por vezes</i>	<i>Raramente</i>	<i>Nunca</i>
1	2	3	4	5	6

5. **Alguma vez tomou mais um ou vários comprimidos para a Diabetes, por sua iniciativa, após se ter sentido pior?**

<i>Sempre</i>	<i>Quase sempre</i>	<i>Com frequência</i>	<i>Por vezes</i>	<i>Raramente</i>	<i>Nunca</i>
1	2	3	4	5	6

6. **Alguma vez interrompeu a terapêutica para a Diabetes por ter deixado acabar os medicamentos?**

<i>Sempre</i>	<i>Quase sempre</i>	<i>Com frequência</i>	<i>Por vezes</i>	<i>Raramente</i>	<i>Nunca</i>
1	2	3	4	5	6

7. **Alguma vez deixou de tomar os medicamentos para a Diabetes por alguma outra razão que não seja a indicação médica?**

<i>Sempre</i>	<i>Quase sempre</i>	<i>Com frequência</i>	<i>Por vezes</i>	<i>Raramente</i>	<i>Nunca</i>
1	2	3	4	5	6

8. **Alguma vez se sentiu desconfortável em relação ao plano de tratamento para o controlo da Diabetes?**

<i>Sempre</i>	<i>Quase sempre</i>	<i>Com frequência</i>	<i>Por vezes</i>	<i>Raramente</i>	<i>Nunca</i>
1	2	3	4	5	6

V – Questionário de Eventos Adversos - QEA

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

Eventos Adversos	Nunca	Poucas vezes	Muitas vezes	Sempre	Suspendeu ou diminuiu a dose do medicamento?		Melhorou com a suspensão ou diminuição da dose?	
	Não	Pouco intenso	Muito intenso	Sim	Sim	Não	Sim	Não
1. Aumento de peso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Nódos negros (<i>Alteração da coagulação</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Queda de cabelo (<i>Alopécia</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Reacções alérgicas (<i>comichão na pele, nariz ou olhos, prurido, urticária, rash cutâneo</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Arroto muito (<i>Aerofagia</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Diarreia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Inchaço da barriga (<i>Distensão Abdominal</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Dor de estômago (<i>Dor Epigástrica</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Gases (<i>Flatulência</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Enjoos (<i>Náuseas</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Vômitos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Dores nas articulações (<i>Artralgias</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Falta de força	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Perda de apetite (<i>Anorexia</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Dor de Cabeça (<i>Cefaleias</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Formigueiros (<i>Parestesias</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Sonolência	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Tonturas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Falta de ar (<i>Dispneia</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Constipações (<i>Nasofaringites</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Inchaço de pernas (<i>Edemas periféricos</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VI – Perfil de Saúde do Diabético – DHP-18

As perguntas que se seguem referem-se aos seus sentimentos e aos efeitos que a sua diabetes pode ter na sua vida.

Por favor responda a cada pergunta marcando o quadrado correspondente à resposta que melhor o/a descreve a si e à sua diabetes.

Tenha o cuidado de só marcar um quadrado em cada pergunta. Obrigado.

	Sempre	Geralmente	Às vezes	Nunca
1. Sente-se controlado/a pela sua alimentação?	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
2. Ter diabetes significa que é difícil sair até tarde?	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
3. Ter diabetes significa que a sua vida diária está dependente do horário das refeições?	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
4. Evita sair quando o seu açúcar está baixo?	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
5. Tem problemas em seguir a dieta porque come para se animar?	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
6. Perde a cabeça quando as pessoas insistem em que faça os testes de controlo do açúcar e siga a dieta?	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
7. Tem problemas em manter a dieta por ter dificuldade em recusar alimentos de que gosta?	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
	Muitíssimo mais	Muito mais	Um pouco mais	Nada
8. Há mais discussões ou aborrecimentos em casa do que haveria se não tivesse diabetes?	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
	É muito fácil	É bastante fácil	Não é muito fácil	Não é nada fácil
9. Quando começa a comer, com que facilidade consegue parar?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃

	Muitíssimas vezes	Muitas vezes	Poucas vezes	Nunca
10. Quantas vezes come qualquer coisa extra quando se sente aborrecido/a?	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀

	Muitíssimo	Muito	Pouco	Nada
11. Tem receio de apanhar uma constipação ou gripe, por causa da sua diabetes?	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀

	Gostaria muitíssimo	Gostaria muito	Gostaria pouco	Não gostaria
12. Gostaria que não houvesse tantas coisas boas para comer?	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀

	Muitíssimo	Muito	Pouco	Nada
13. Assusta-o/a ou preocupa-o/a entrar em lojas com muito movimento ou cheias de gente?	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀

	Muitíssimo	Muito	Pouco	Nada
14. Fica nervosa/a quando não está em casa e não encontra nenhum sítio onde comer?	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀

	Muito frequentemente	Frequentemente	Às vezes	Nunca
15. Fica deprimido/a ou “em baixo” por causa da sua diabetes?	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀

	Muito frequentemente	Frequentemente	Às vezes	Nunca
16. A sua diabetes fá-lo/a perder a cabeça ou gritar?	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀

	Muito frequentemente	Frequentemente	Às vezes	Nunca
17. Fica susceptível, irritado/a ou de mau humor por causa da diabetes?	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀

	Muito frequentemente	Frequentemente	Às vezes	Nunca
18. Perde a calma por coisas sem importância?	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀

VII – Estado de Saúde Geral – EQ-5D-5L

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

MOBILIDADE

Não tenho problemas em andar ₁

Tenho alguns problemas em andar ₂

Tenho de estar na cama ₃

CUIDADOS PESSOAIS

Não tenho problemas em me lavar ou vestir ₁

Tenho alguns problemas em me lavar ou vestir ₂

Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho(a) ₃

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

Não tenho problemas em desempenhar as minhas actividades habituais ₁

Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas actividades habituais ₂

Sou incapaz de desempenhar as minhas actividades habituais ₃

DOR/MAL-ESTAR

Não tenho dores ou mal-estar ₁

Tenho dores ou mal-estar moderados ₂

Tenho dores ou mal-estar extremos ₃

ANSIEDADE/DEPRESSÃO

Não estou ansioso(a) ou deprimido(a) ₁

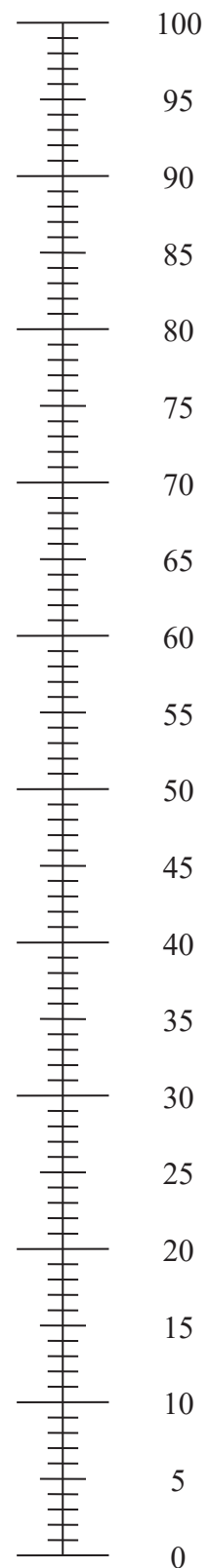
Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a) ₂

Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a) ₃

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

A SUA SAÚDE HOJE =

A melhor saúde que possa imaginar



A pior saúde que possa imaginar

Muito obrigado pela sua colaboração

Anexo 2

Autorização da Administração Regional de Saúde do Centro, I. P. relativamente ao projeto de investigação - Adesão à Terapêutica, Tolerabilidade aos Antidiabéticos Orais e Qualidade de Vida na Diabetes Mellitus Tipo 2.

021227 '11 06-09 13:07

Exm.º Senhor
Prof. Dr. Rui Santos Cruz
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de
Coimbra - Instituto Politécnico de Coimbra
Rua 5 de Outubro
S. Martinho do Bispo
Apartado 7006
3046-854 Coimbra

ASSUNTO: Projecto "Adesão, tolerabilidade aos antidiabéticos orais e qualidade de vida relacionada com a saúde"

Serve o presente para informar V. Ex.ª, que o Conselho Directivo em reunião de 7 de Junho, relativamente ao assunto mencionado em epigrafe, deliberou autorizar o pedido de realização da investigação de acordo com o parecer emitido pela Comissão de Avaliação de Trabalhos de Investigação da ARS Centro, I.P., que seguidamente se transcreve:

"Nada a opor

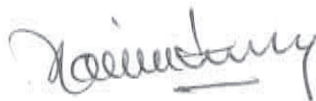
Ass: Luís Santiago

Data: 2/06/2011"

Com os melhores cumprimentos,



O VICE-PRESIDENTE DO CONSELHO DIRECTIVO



(Dr. Mário Rui Ferreira)

MRF/CB

Anexo 3

Solicitação à Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra relativamente ao projeto de investigação - Adesão à Terapêutica, Tolerabilidade aos Antidiabéticos Orais e Qualidade de Vida na Diabetes Mellitus Tipo 2.



COMISSÃO DE ÉTICA

PROJECTO DE INVESTIGAÇÃO - EXPERIMENTAÇÃO CLÍNICA

Instruções: o(a) aluno(a)/investigador(a) deve preencher os campos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 e 13 em computador. Posteriormente, assina o formulário e entrega-o na **Divisão Académica** (em caso de se tratar de um projecto de investigação inserido num curso de mestrado e/ou doutoramento) **OU** no **Secretariado Executivo** (em caso de se tratar de um projecto de investigação autónomo) **em PAPEL E EM SUPORTE DIGITAL** JUNTAMENTE com os anexos constantes dos pontos 3 e 4 (se aplicável) e COM OS CONSENTIMENTOS DESCRITOS NO PONTO 11. **Todas as comunicações serão efectuadas via e-mail.**

1. IDENTIFICAÇÃO DO(A) ALUNO(A)/INVESTIGADOR(A) PRINCIPAL

Nome (completo): Rui Santos Cruz

Morada: Rua Carlos Seixas, 223 - 4ºDto.

C. Postal: 3030 - 177 Localidade: Coimbra

Telemóvel: 917060167 Endereço de e-mail: ruic@estescoimbra.pt

1.1. IDENTIFICAÇÃO DO(S) CO-INVESTIGADOR(ES) (se aplicável)

Nome (completo):

Telemóvel: Endereço de e-mail:

Nome (completo):

Telemóvel: Endereço de e-mail:

Nome (completo):

Telemóvel: Endereço de e-mail:

2. IDENTIFICAÇÃO DO PROJECTO

Modalidade do projecto: Projecto de Investigação

Título do projecto: Adesão, Tolerabilidade aos Antidiabéticos Oraís e Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (QVRS)

Serviço(s) onde o projecto será executado:

Agrupamento de Centros de Saúde Baixo Mondego I - Coimbra

Existem outros centros, nacionais ou não, onde a mesma investigação será feita? não

Em caso afirmativo indique-os:

Descreva sucintamente os objectivos da investigação:

ESTA INVESTIGAÇÃO TEM COMO PRINCIPAL OBJECTIVO, COMPREENDER O IMPACTO DOS REGIMES TERAPÊUTICOS NA ADEÇÃO À TERAPÊUTICA E NA PERCEPÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DOS DOENTES COM DIABETES TIPO 2.

NESTE SENTIDO, PRETENDEMOS ESTUDAR DOENTES DIABÉTICOS TIPO 2, ASSISTIDOS NOS CUIDADOS DE SAÚDE PRIMÁRIOS DO CONCELHO DE COIMBRA, ANALISANDO O GRAU DE ADEÇÃO À TERAPÊUTICA, TOLERÂNCIA AOS DIFERENTES MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS ORAIS (ADO) E A QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA COM A SAÚDE (QVRS).

PARA ATINGIR ESTE OBJECTIVO GERAL PRETENDE-SE:

- CARACTERIZAR OS DOENTES DMT2 DO CONCELHO DE COIMBRA (DADOS SOCIO-BIOGRÁFICOS);
- DETERMINAR A PREVALÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS POR CLASSE TERAPÊUTICA DE ADO;
- DETERMINAR A ADEÇÃO À TERAPÊUTICA POR CLASSES DE ADO;
- VERIFICAR SE EXISTE ASSOCIAÇÃO ENTRE A ADEÇÃO À TERAPÊUTICA E A TOLERÂNCIA AOS EVENTOS ADVERSOS;
- VERIFICAR SE EXISTE ASSOCIAÇÃO ENTRE A ADEÇÃO À TERAPÊUTICA E AS DIFERENTES CLASSES DE ADO;
- VERIFICAR SE EXISTE ASSOCIAÇÃO ENTRE A QVRS E A ADEÇÃO À TERAPÊUTICA;
- VERIFICAR SE EXISTE ASSOCIAÇÃO ENTRE A QVRS E AS DIFERENTES CLASSES DE ADO;
- VERIFICAR SE EXISTE ASSOCIAÇÃO ENTRE A QVRS E OS RESULTADOS DO CONTROLO METABÓLICO DE



DOENTES DIABÉTICOS TIPO 2 DO CONSELHO DE COIMBRA.

3. OUTROS DADOS SOBRE O PROJECTO

A Investigação proposta envolve Exames Complementares

Em caso afirmativo, por favor, indique:

Tipo:	HbA1C; HDL/LDL; Triglicédeos; Microalbuminúria
Frequência:	1 vez
Natureza da amostra	Estas determinações não serão extraordinárias, porque estes exames fazem parte da rotina e serão executados no âmbito dos cuidados médicos habituais a prestar aos doentes.

(NOTA: Especifique se estes exames são feitos especialmente para esta investigação ou se serão executados no âmbito dos cuidados médicos habituais a prestar aos doentes).

A Investigação proposta envolve Questionários?

Em caso afirmativo, por favor, indique:

A quem são feitos?	Doentes Diabéticos Tipo 2
Como será mantida a confidencialidade?	Em momento algum serão identificados os doentes, porque será usado um processo aleatório e com ocultação para a selecção da amostra. Garantiremos, sob compromisso de honra, completo sigilo, anonimato e confidencialidade dos dados recolhidos, após Consentimento Informado.

(NOTA: **Junte 1 exemplar** do questionário que será utilizado).

4. ENSAIOS CLÍNICOS DE NOVOS FÁRMACOS

Tipo de ensaio:

Tipo de Fármaco:

Nome(s) Genérico(s):	
Grupo farmacológico ou terapêutico:	
Aprovação noutros países:	
Aprovação pelo INFARMED:	
Fármaco:	seleccionar
Forma Medicamentosa:	seleccionar
Indicação terapêutica contemplada na investigação:	seleccionar
Posologia contemplada na investigação:	seleccionar
Via de administração contemplada na investigação:	seleccionar
Tipo de Ensaio:	seleccionar
Comparação com placebo:	seleccionar
Comparação com fármaco padrão:	seleccionar
Ensaio com dupla ocultação randomizado:	seleccionar
Ensaio aberto:	seleccionar
Outro tipo (especifique)	

(NOTA: 1 - No caso de medicamentos já aprovados oficialmente junte a bula oficial do produto comercializado.

2 - No caso de medicamentos ainda não aprovados, junte documento do fabricante, certificando a segurança do produto no qual conste a posologia e vias de administração recomendadas, bem como as indicações terapêuticas.)

5. JUSTIFICAÇÃO CIENTÍFICA DA INVESTIGAÇÃO

(descreva sucintamente os fundamentos científicos da investigação. Indique, em particular, se a investigação já foi feita anteriormente com seres humanos, se o problema foi devidamente estudado a nível experimental de modo a otimizar os aspectos analíticos e técnicos e a avaliar os possíveis efeitos adversos).

Este estudo é importante do ponto de vista clínico, uma vez que existe uma lacuna do conhecimento relativamente à compreensão da adesão aos regimes terapêuticos da Diabetes Mellitus Tipo 2, a tolerabilidade aos antidiabéticos orais e a qualidade de vida dos doentes. Parece provável que uma fonte de não-adesão à terapêutica, são os eventos adversos e problemas de tolerância associados com antidiabéticos orais. Todavia, estes eventos adversos têm sido relatados quase exclusivamente nos ensaios clínicos, o que não é reflexo do impacto no mundo real, quer na adesão, quer na percepção da qualidade de vida dos doentes.



Face aos elevados custos humanos e económicos da DMT2, é necessário otimizar a gestão e controlo da doença ao nível dos cuidados primários de saúde. Para isto, é essencial compreender os problemas de adesão, eventualmente associados à tolerabilidade relacionada com os antidiabéticos orais e o seu real impacto na qualidade de vida percebida.

6. DOENTES ABRANGIDOS NA INVESTIGAÇÃO

Número: As mulheres grávidas são excluídas?

Indique como se processará o recrutamento dos doentes:

O recrutamento dos doentes será feito com a colaboração do médico responsável pelas consultas de Diabetes do Agrupamento de Centros de Saúde Baixo Mondego I - Coimbra e decorrerá durante as consultas de rotina dos doentes.

7. CONTROLOS

Número:

Indique, por favor, como serão escolhidos:

8. DESCRIÇÃO RESUMIDA DO PLANO DA INVESTIGAÇÃO

TAREFA 1 - SELECÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA DE DOENTES
SELECÇÃO ALEATÓRIA DOS DOENTES DIABÉTICOS TIPO 2.

A CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA CONSISTE EM SABER ALGUNS DADOS BIOGRÁFICOS, COMO SEJAM: SEXO, IDADE, SITUAÇÃO PROFISSIONAL, HABILITAÇÕES LITERÁRIAS, SITUAÇÃO FAMILIAR, DURAÇÃO DA DT2. NO PROCESSO DE CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA, EM MOMENTO ALGUM SERÃO IDENTIFICADOS OS DOENTES

TAREFA 2 – PRÉ-TESTE E ESTUDO PILOTO

APLICAÇÃO DA ESCALA DE TOLERABILIDADE AOS EVENTOS ADVERSOS DOS ANTIDIABÉTICOS ORIAS, PARA AVALIAR A FREQUÊNCIA E O IMPACTO DOS SINTOMAS ATRAVÉS DE UMA ESCALA DE LIKERT. PRETENDE-SE FAZER UM PRÉ-TESTE DESTE INSTRUMENTO, BEM COMO UM ESTUDO PILOTO PARA VALIDAR A METODOLOGIA.

TAREFA 3 – IDENTIFICAÇÃO DA TOLERABILIDADE AOS ADO

APLICAÇÃO DA ESCALA DE TOLERABILIDADE. A FINALIDADE É IDENTIFICAR OS DIFERENTES EVENTOS ADVERSOS ASSOCIADOS ÀS DIFERENTES CLASSES DE ADO, SENTIDOS PELOS DOENTES NAS DUAS ÚLTIMAS SEMANAS.

TAREFA 4 – DETERMINAÇÃO DA ADESÃO À TERAPÊUTICA

A AVALIAÇÃO INDIRECTA DA ADESÃO À TERAPÊUTICA, SERÁ ATRAVÉS DA MEDIDA DE ADESÃO AOS TRATAMENTOS (MAT). ESTE INSTRUMENTO CONSISTE NUM CONJUNTO QUESTÕES SOBRE A TOMA DOS MEDICAMENTOS, CUJOS DOENTES RESPONDEM DE ACORDO COM UMA ESCALA DE LIKERT, QUE VARIA ENTRE: SEMPRE (1), QUASE SEMPRE(2), COM FREQUÊNCIA(3), POR VEZES(4), RARAMENTE(5), NUNCA(6). CORRESPONDENDO O SCORE 1 A UMA MÁ ADESÃO E O SCORE 6 A EXCELENTE ADESÃO. A AVALIAÇÃO DIRECTA DA ADESÃO À TERAPÊUTICA, SERÁ OBTIDA ATRAVÉS DE DOSEAMENTO SANGUÍNEO DA HBA1C. TAMBÉM SE FARÁ O DOSEAMENTO DO HDL, LDL E TG. O DOSEAMENTO DA MICROALBUMINÚRIA SERÁ FEITO NA URINA. COM A APLICAÇÃO DESTAS DUAS MEDIDAS, PODEMOS CLASSIFICAR OS DOENTES QUANTO AO GRAU DE ADESÃO.

TAREFA 5 – DETERMINAÇÃO DA QVRS

APLICAÇÃO DE UM INSTRUMENTO GENÉRICO DE MEDIÇÃO DO ESTADO DE SAÚDE (EQ-5D- PORTUGAL V.2 © 2010 EUROQOL GROUP), PARA AFERIR A PERCEÇÃO DOS DOENTES EM CINCO DOMÍNIOS DA SAÚDE: MOBILIDADE, CUIDADOS PESSOAIS, ACTIVIDADES HABITUAIS, DOR/MAL-ESTAR E ANSIEDADE/DEPRESSÃO. APLICAÇÃO DE UM INSTRUMENTO ESPECÍFICO DE MEDIÇÃO DO ESTADO DE SAÚDE (DHP-THE DIABETES HEALTH PROFILE). ESTE INSTRUMENTO DE MEDIÇÃO ESPECÍFICO PARA PESSOAS COM DIABETES, PERMITE MEDIR TRÊS DIMENSÕES: TENSÃO PSICOLÓGICA, BARREIRAS À ACTIVIDADE E DESINIBIÇÃO À ALIMENTAÇÃO.

ASSIM, A MEDIÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM DIABETES, SERÁ FEITA COM A APLICAÇÃO DE UM INSTRUMENTO GENÉRICO E UM INSTRUMENTO ESPECÍFICO.

9. ENUMERAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS, EXAMES OU SUBSTÂNCIAS QUE IRÃO SER ADMINISTRADAS AOS DOENTES (dietas especiais, medicamentos, radioisótopos, contrastes radiológicos, etc.)

NÃO SE APLICA.



10. RISCO/BENEFÍCIO

Que riscos ou incómodos podem ser causados aos doentes pelo estudo?

Para além de responder a um questionário (cerca de 10min), nenhum, uma vez que todos os restantes procedimentos (determinação: HbA1C; HDL/LDL; Triglicédeos; Microalbuminúria) já se encontra incluído nos procedimentos normais de seguimento e tratamento destes doentes.

Que benefícios imediatos poderão advir para os doentes pela sua anuência em participar no estudo?

A PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO PODE PROMOVER UMA MAIOR SENSIBILIZAÇÃO DO DOENTE PARA O CUMPRIMENTO DO SEU REGIME TERAPÉUTICO.

Considera que os meios utilizados no estudo podem violar a privacidade do doente?

Em caso afirmativo, por favor, indique as medidas que serão tomadas para assegurar a confidencialidade:

Os doentes que não aceitarem participar no estudo ficarão, por esse facto, prejudicados em termos de assistência médica, relativamente aos participantes:

11. CONSENTIMENTO

A expressão do consentimento informado terá forma escrita, conforme a Lei.

(Nota: Deverá juntar um exemplar de um "Texto de informação ao doente" e um exemplar de um "Termo de consentimento informado" assinado pelo doente ou pelo seu representante legal.

Descreva resumidamente o conteúdo da informação a transmitir ao doente:

NO ÂMBITO DE UM PROJECTO DE INVESTIGAÇÃO SOBRE A ADESÃO À TERAPÉUTICA E QUALIDADE DE VIDA, EM PESSOAS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2, SEGUIDAS NAS CONSULTAS DESTES CENTROS DE SAÚDE/USF, VIMOS SOLICITAR A SUA PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO.

A PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO É TOTALMENTE VOLUNTÁRIA, ASSEGURANDO-SE O DIREITO DE NÃO PARTICIPAR OU DE SE RETIRAR DO ESTUDO, A QUALQUER MOMENTO, SEM QUE ISTO REPRESENTE QUALQUER TIPO DE PREJUÍZO PARA O SEU ATENDIMENTO DENTRO DO CENTRO DE SAÚDE/USF. PARA DECIDIR SE DESEJA, OU NÃO, PARTICIPAR NESTE ESTUDO, DEVERÁ COMPREENDER OS OBJECTIVOS, RISCOS E BENEFÍCIOS QUE PODEM ADVIR DA REALIZAÇÃO DO ESTUDO.

O INVESTIGADOR RESPONSÁVEL, RUI SANTOS CRUZ, ACOMPANHARÁ A REALIZAÇÃO DE TODA A PESQUISA.

O OBJECTIVO DO ESTUDO É COMPREENDER OS PROBLEMAS CAUSADOS PELOS EFEITOS SECUNDÁRIOS DOS MEDICAMENTOS E AS SUAS IMPLICAÇÕES NO GRAU DE ADESÃO E NA QUALIDADE DE VIDA DOS DOENTES.

A SUA PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO SERÁ ATRAVÉS DO PREENCHIMENTO DE UM QUESTIONÁRIO, POR ISSO, NÃO COMPORTA QUALQUER RISCO, NEM AFECTARÁ O SEU ACOMPANHAMENTO MÉDICO NORMAL.

O DESENVOLVIMENTO DO ESTUDO PODERÁ PERMITIR UM MAIOR CONHECIMENTO SOBRE A ADESÃO AOS MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS ORAIS E A SUA RELAÇÃO COM A QUALIDADE DE VIDA. NESTA PERSPECTIVA, O ESTUDO PODERÁ TRAZER ALGUM BENEFÍCIO PARA OS DOENTES, PRINCIPALMENTE NA GESTÃO DO SEU PRÓPRIO TRATAMENTO.

ASSEGURAMOS QUE PARA A REALIZAÇÃO DO ESTUDO NÃO NECESSITAMOS DE TER ACESSO À IDENTIFICAÇÃO DOS PARTICIPANTES. DESTES MODO, GARANTIMOS A TOTAL CONFIDENCIALIDADE E PRIVACIDADE DAS INFORMAÇÕES RECOLHIDAS E QUE AS MESMAS APENAS SE DESTINAM PARA FINS ACADÉMICOS E DE INVESTIGAÇÃO.

A investigação ou estudo envolve:

Menores de 14 anos:

Inimputáveis:

Em caso afirmativo, por favor, indique as medidas que serão tomadas para respeitar os seus direitos e obter o seu consentimento esclarecido ou dos seus representantes legais:

12. RELATIVAMENTE AO ESTUDO

Data prevista de início: 15/4/2011

Data prevista de conclusão: 1/7/2013



Pagamento aos doentes:

Pelas deslocações	Não
Pelas faltas ao serviço:	Não
Por danos resultantes da sua participação no estudo:	Não

Em caso afirmativo, por favor, especifique a entidade que assume a responsabilidade das indemnizações:

Outro tipo de pagamentos (especifique):

Do estudo, resulta alguma espécie de benefício financeiro ou outro para o investigador e/ou instituição?

Em caso afirmativo, por favor, especifique:

Os dados obtidos constituirão propriedade exclusiva de companhia farmacêutica ou outra entidade?

Em caso afirmativo, por favor, especifique a entidade:

Qual a forma de atribuição dos eventuais direitos de propriedade intelectual constituídos ou reconhecidos?

Patentes:

Certificados complementares de protecção para medicamentos de uso humano:

Pertencentes em exclusivo ao Investigador:

Pertencentes em exclusivo à Universidade ou a outra entidade:

Pertencentes em regime de contitularidade ao Investigador, Universidade ou a outra entidade:

Não se aplica:

13. TERMO DE RESPONSABILIDADE

Eu, abaixo assinado(a), declaro por minha honra, na qualidade de investigador(a) principal, que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que durante o estudo serão respeitadas todas as disposições legais em vigor e as recomendações constantes da Declaração de Helsínquia (1964 e subseqüentes revisões) e da Organização Mundial de Saúde.

Data do pedido de aprovação: _14_/02/2011

(assinatura)

14. PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA

Reunião de ___/___/___

A Comissão, _____

Anexo 4

Parecer da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra relativamente ao projeto de investigação – Adesão à Terapêutica, Tolerabilidade aos Antidiabéticos Orais e Qualidade de Vida na Diabetes Mellitus Tipo 2.

COMISSÃO DE ÉTICA DA FMUC

Of. Refª **36-CE-2011**

Data 30 / 06 / 2011

Exmo Senhor

Prof. Doutor Manuel Santos Rosa

Presidente do Conselho Científico da

Faculdade de Medicina

Assunto: Projecto de Investigação no âmbito do Programa de Doutoramento em Ciências da Saúde.

Candidato(a): Rui Santos Cruz

Titulo do Projecto: "Adesão, Tolerabilidade aos Antidiabéticos Orais e Qualidade de Vida relacionada com a Saúde (QVRS)"

A Comissão de Ética da Faculdade de Medicina, após análise do projecto de investigação supra identificado, decidiu emitir o parecer que a seguir se transcreve: **"Parecer Favorável"**.

Queira aceitar os meus melhores cumprimentos.

O Presidente,

Prof. Doutor João Manuel Pedroso de Lima

GC

Anexo 5

Consentimento Informado - Adesão à Terapêutica, Tolerabilidade aos Antidiabéticos Orais e Qualidade de Vida na Diabetes Mellitus Tipo 2.

**Adesão, Tolerabilidade aos Antidiabéticos Orais e
Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (QVRS)**

Consentimento Informado

ID: _____

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Considerando a “Declaração de Helsínquia” da Associação Médica Mundial (Helsínquia 1964: Tóquio 1975:Veneza 1983: Hong Kong 1989: Somerset West 1996 e Edimburgo 2000)

1. Informação

Está a ser convidado a participar num projecto de investigação em curso neste Centro de Saúde/USF. Para decidir se deseja, ou não, participar neste estudo, deverá compreender os objectivos do estudo, riscos e benefícios que podem advir da realização do estudo.

Título do Projecto: Adesão, Tolerabilidade aos Antidiabéticos Orais e Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (QVRS)

Investigador Responsável: Rui Santos Cruz/Carlos Alberto Fontes Ribeiro

Vimos solicitar a sua participação num estudo, cujo objectivo é compreender os problemas causados pelos efeitos secundários dos medicamentos antidiabéticos orais e as suas implicações no grau de adesão e na qualidade de vida das pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2, seguidas nas consultas do Centro de Saúde/USF onde se encontra inscrito.

A sua participação neste estudo será através do preenchimento de um questionário, por isso, não comporta qualquer risco, nem afectará o seu acompanhamento médico normal.

O desenvolvimento do estudo poderá permitir um maior conhecimento sobre a adesão aos medicamentos antidiabéticos orais e a sua relação com a qualidade de vida. Nesta perspectiva, o estudo poderá trazer algum benefício para os doentes, principalmente na gestão do seu próprio tratamento.

2. Confidencialidade

Para a realização do estudo não necessitamos de ter acesso à sua identificação. Deste modo, garantimos a total confidencialidade e privacidade das informações recolhidas nos questionários. Os resultados obtidos poderão ser publicados em revistas científicas, mas sem qualquer dado pessoal dos participantes.

3. Consentimento

A participação neste estudo é totalmente voluntária, assegurando-se o direito de não participar ou de se retirar do estudo, a qualquer momento, sem que isto represente qualquer tipo de prejuízo para o seu atendimento no Centro de Saúde/USF.

Se tem alguma dúvida, não hesite em expô-la ao investigador responsável ou ao seu médico assistente. Se concordar em participar, pedimos-lhe que assine a folha de consentimento em anexo (a sua assinatura não afecta os seus direitos legais).

Consentimento de Participação

Eu, abaixo-assinado,

certifico que:

- a)** O Dr. _____ explicou-me em pormenor a natureza e a forma como se desenrolará neste estudo.
- b)** Compreendi que este estudo poderá contribuir para um maior conhecimento acerca do tratamento futuro desta doença, apesar de não me trazer qualquer benefício imediato.
- c)** Fui informado que os procedimentos do estudo não envolvem qualquer intervenção adicional.
- d)** Compreendi que a confidencialidade de todos os dados respeitantes ao meu ficheiro médico será respeitada.
- e)** Compreendi que a minha participação é voluntária e que sou livre de suspender a minha participação no estudo a qualquer momento, sem ter de dar explicações e sem que seja afectada a qualidade dos cuidados futuros aos quais tenho direito.
- f)** Li e recebi uma cópia da nota de informação destinada aos doentes.
- g)** Aceito, com conhecimento de causa e liberdade, participar neste estudo, após me ter sido dado um período de reflexão suficiente para decidir.

Data: ____/____/____

Assinatura do investigador responsável:

Assinatura do doente:

Anexo 6

Solicitação aos autores dos questionários da Medida de Adesão aos Tratamentos (MAT), do Perfil de Saúde dos Diabéticos (DHP-18) e da avaliação do Estado de Saúde (EQ-5D-3L) para a sua utilização no projeto - Adesão à Terapêutica, Tolerabilidade aos Antidiabéticos Orais e Qualidade de Vida na Diabetes Mellitus Tipo 2.

From: Keith Meadows [mailto:kmeadows@dhpresearch.com]
Sent: quarta-feira, 20 de Julho de 2011 15:14
To: 'Pedro Ferreira'
Cc: 'Caroline Anfray'
Subject: RE: Portuguese version of the DHP-18

Dear Pedro,

How good to hear from you. I hope all is well with you.

I'm very happy for you to proceed with translating the DHP, however, Mapi Institute are now responsible for coordinating all the translations of the DHP on my behalf, so you will need to liaise with them on guidelines etc. This ensures that any translated version of the DHP is carried out using standard procedures etc. The translation will then be further validated and certified once sponsorship has been found. If the case arises, you will be involved in the process.

I've forwarded your email to Mapi and they are copied in to this, so Mapi will contact you to take this forward.

Best wishes

Keith

Dr Keith Meadows
Director,
DHP Research & Consultancy Ltd
113 Lower Camden, Chislehurst, BR7 5JD
Tel: +44 (0)208 467 3739 Mob: +44 (0) 7960228124
Website: www.dhpresearch.com
Why not read our research blog: <http://www.dhpresearch.com>

To view our presentation of the Diabetes Health Profile (DHP) visit: <http://url.ie/93b2>
Don't forget to follow DHP Research & Consultancy on Twitter <http://twitter.com/dhpresearch>

If you receive this email by mistake, please notify us and do not make any use of the email. We do not waive any privilege, confidentiality or copyright associated with it. DHP Research & Consultancy Limited Registered in England and Wales - Company Number 6876752. VAT registered No103539931

From: Pedro Ferreira [mailto:pedrof@fe.uc.pt]
Sent: 20 July 2011 12:49
To: kmeadows@dhpresearch.com
Subject: Portuguese version of the DHP-18

Dear Keith,

Hope everything is Ok with you and your family.

Long time ago (about 1998), just after ERGHO, I've performed the cultural adaptation of the long version of DHP.

Now, I'm interested in constructing and validating the Portuguese version of the short version DHP-18 questionnaire.

So, I would like to ask you if you agree with such cross-cultural validations and, in the affirmative case, if you send me the most important papers about this version.

Best regards.

Pedro L Ferreira

Pedro Lopes Ferreira

Prof. Associado com Agregação
pedrof@fe.uc.pt

Av. Dias da Silva, 165

3004-512 Coimbra - Portugal
Tel: +351 239 790 552 / 507

Fax: +351 239 790 514



FACULDADE DE ECONOMIA
CENTRO DE ESTUDOS E INVESTIGAÇÃO EM SAÚDE
UNIVERSIDADE DE COIMBRA





**Centro de Estudos
e Investigação em Saúde
da Universidade de Coimbra**



rimas@fe.uc.pt
ceisuc@fe.uc.pt

Coimbra, 26 de setembro de 2016

Exmo. Senhor Professor Dr.

Em resposta ao pedido que me formalizou é com todo o prazer que envio a versão portuguesa do instrumento de medição EQ-5D (Euroqol EQ-5D) para aplicar no âmbito do trabalho de investigação que pretende realizar. Este instrumento permite medir a avaliação de ganhos em saúde.

As principais publicações sobre este instrumento de medição são as seguintes:

- Ferreira PL, Ferreira LN, Pereira LN. Contributos para a validação da versão portuguesa do EQ-5D. Acta Médica Portuguesa. 2013 Nov-Dec; 26(6): 664-675.
- Ferreira LN, Ferreira PL, Pereira LN, Oppe M. The valuation of the EQ-5D in Portugal. Qual Life Res. (IF: 2.30) 2013 Jun 8. doi: 10.1007/s11136-013-0448-z
- Ferreira LN, Ferreira PL, Pereira LN, Oppe M. EQ-5D Portuguese population norms. Qual Life Res. (IF: 2.30) 2013 Aug 3. doi: 10.1007/s11136-013-0488-4.

Desejo-lhe o melhor êxito para o seu trabalho.

Com os meus melhores cumprimentos.

Prof. Doutor Pedro Lopes Ferreira

Carta enviada por correio eletrónico

Faculdade de Economia da Universidade de Coimbra
Av. Dias da Silva, 165; 3004-512 Coimbra • Portugal
Tel./Fax (+351) 239 790 507

Rui Cruz

De: Luisa Lima [Luisa.Lima@iscte.pt]
Enviado: domingo, 23 de Janeiro de 2011 11:37
Para: Rui Cruz
Assunto: Re: Pedido de Informações

Caro Rui,

Pode, concerteza. Tem a referência do artigo, certo?

Bom trabalho

Luisa Lima

Citando Rui Cruz <ruic@estescoimbra.pt>:

>

>

> Exmos. Senhores:

>

> Dr. Artur Barata e Dra. Maria Luísa Lima

>

>

>

> Actualmente encontro-me em fase de elaboração do projecto de
> doutoramento na Faculdade de Medicina de Coimbra, onde pretendo
> estudar a adesão à terapêutica em doentes com Diabetes Tipo 2. A
> escala que pretendo utilizar é a de Morisky G. Tendo lido o artigo
> publicado por V. Exas. onde validaram a escala de Medida de Adesão aos
> Tratamentos (MAT), gostaria de solicitar autorização para a utilizar neste estudo.

>

> Antecipadamente grato, aguardo confirmação.

>

>

>

> Respeitosos cumprimentos.

>

>

>

> Rui Cruz

>

>

