



**Universidade Estadual Paulista**

**“Júlio de Mesquita Filho”**

**Faculdade de Ciências Farmacêuticas**

**Câmpus de Araraquara**

**AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DAS  
PRESCRIÇÕES MÉDICAS DE USUÁRIOS DE  
INSULINA – Estudo piloto**

**FERNANDA OLIVEIRA**

**ARARAQUARA – SP**

**2012**

**Universidade Estadual Paulista**  
“Júlio de Mesquita Filho”  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Câmpus de Araraquara

**AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DAS  
PRESCRIÇÕES MÉDICAS DE USUÁRIOS DE  
INSULINA – Estudo piloto**

**FERNANDA OLIVEIRA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista, para obtenção do grau de Farmacêutico-Bioquímico.

**Orientadora:** Prof. Dr<sup>a</sup> Chung Man Chin

**Co-Orientadora:** Dr<sup>a</sup> Silvia Ferreira Lima Cavalheiro

**ARARAQUARA – SP**  
**2012**

*“ Reunir-se é um começo,  
permanecer juntos é  
um progresso, e trabalhar  
juntos é um sucesso.”*

**Henry Ford**

## **Agradecimentos**

Primeiramente agradeço à Deus e à Nossa Senhora, por ter iluminado a minha vida e me encorajado em todos os momentos da minha caminhada, até a conquista de uma vaga em uma Universidade como a UNESP.

À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Chung Man Chin, minha orientadora, agradeço a ajuda e o auxílio durante esse período. Obrigado pelos seus conselhos e ensinamento durante as aulas. Obrigado por ter confiado em meu trabalho e na minha responsabilidade.

À Dr<sup>ª</sup>. Silvia F. L. Cavalheiro, minha co-orientadora, te conhecer não foi por acaso. Agradeço a oportunidade de acompanhar seu trabalho, e ter feito parte dele. Muito obrigado por seus ensinamentos e empoderamento, você me transformou em uma pessoa mais capaz.

Às minhas companheiras de estágio, Ana Carla Jordão, Fernanda Pinheiro e Nádía Lara agradeço por fazerem parte do grupo de estudos e da equipe ativa, dividindo assim as tarefas, experiências e conhecimentos adquiridos durante e depois da realização das atividades do estágio.

À minha mãe, que está no céu, agradeço por ter sido o meu exemplo de dedicação e o motivo por eu nunca desistir de nada, por mais impossível que fosse.

À Hélio de Oliveira, meu pai, agradeço pelo apoio e força que sempre me deu através de suas palavras. Obrigado por ter sido o meu herói, sempre presente, nos momentos mais difíceis dessa caminhada.

Ao meu namorado, Eduardo, agradeço o seu companheirismo, compreensão, e paciência durante todos esses anos.

Aos meus amigos e familiares, que indiretamente ou diretamente torceram por mim para a conquista dessa fase, o meu muito obrigado!

# Sumário

Agradecimentos .....	4
Sumário.....	5
Resumo .....	7
Lista de Figuras .....	8
Lista de Tabelas .....	9
Lista de Abreviaturas.....	10
1. Introdução.....	11
2. Revisão Bibliográfica .....	12
2. 1. Insulina Endógena.....	12
2.2. Diabetes Mellitus .....	14
2.2.1. Classificação do Diabetes Mellitus.....	15
2.2.1.1 Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) .....	15
2.2.1.2. Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) .....	17
2.2.1.3. Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) .....	17
2.2.1.4. Outros tipos específicos de Diabetes Mellitus.....	18
2.2.1.5. Pré - Diabetes.....	20
2.2.2. Diagnóstico do Diabetes Mellitus.....	21
2.2.3. Tratamento do Diabetes Mellitus.....	22
2.2.3.1. Tratamento Não Farmacológico .....	22
2.2.3.2. Tratamento Farmacológico .....	22
2.2.3.2.1. Tratamento Farmacológico com Antidiabéticos.....	23
2.2.3.2.1.1. Secretagogos de Insulina (Hipoglicemiantes).....	23
2.2.3.2.1.2. Redutores da Resistência à Insulina.....	24
2.2.3.2.1.3. Retardadores da Absorção de Glicose .....	26
2.2.3.2.1.4. Incretinomiméticos .....	26
2.2.3.2.1.5. Inibidores da DPP-4.....	27
2.2.3.2.2. Tratamento farmacológico com Insulina .....	28
2.2.3.2.2.1. Classificação das Insulinas .....	28
2.2.3.2.2.1.1. Tipo de Insulina Segundo Origem .....	29
2.2.3.2.2.1.2. Tipos de Insulina Segundo Perfil Farmacocinético .....	30
2.2.3.2.2.1.2.1. Insulina de Ação Ultra-Rápida .....	30
2.2.3.2.2.1.2.2. Insulinas de Ação Rápida .....	31
2.2.3.2.2.1.2.3. Insulinas de Ação Intermediária .....	32
2.2.3.2.2.1.2.4. Insulinas de ação Prolongada.....	33
2.2.3.2.2.2. Diferenças Estruturais dos Análogos de Insulina .....	35
2.2.3.2.2.3. Reações Adversas da Insulina.....	36
2.3. Outras patologias relacionadas ao Diabetes Mellitus .....	37
2. 4. Prescrições Médicas.....	38
2. 4. 1. Triagem das Prescrições Médicas.....	41
2. 4. 1. 1. Classificação Anatômica Terapêutica Química* .....	41
3. Objetivos.....	43
3.1. Objetivo Geral.....	43
3.2. Objetivos Específicos .....	43
4. Metodologia e Casuística .....	44
4.1. Local de Estudo .....	44
4.2. População do Estudo.....	44
4.3. Objeto do Estudo .....	44

4. 4. Triagem Técnica das Prescrições Médicas (TTPM).....	45
4. 4. 1. Identificação de indicadores que podem afetar as prescrições médicas .....	47
4. 4. 1. 1. Interações medicamentosas.....	48
4. 4. 1. 2. Interações entre o medicamento e o alimento.....	48
4. 5. Análise estatística .....	49
5. Resultados e discussões .....	49
5. 1. Caracterização dos indivíduos .....	49
5. 2. Caracterização do tipo e origem das prescrições médicas .....	49
5. 3. Listagem e categorização dos medicamentos prescritos.....	50
5. 4. Avaliação dos problemas que afetam a segurança das prescrições médicas .....	54
5. 4. 1. Ausência de informações dos pacientes.....	55
5. 4. 2. Ausência de informações sobre o prescritor, local e data da prescrição.....	56
5. 4. 3. Ilegibilidade das prescrições .....	57
5. 4. 4. Não adoção da denominação comum brasileira ou internacional.....	58
5. 4. 5. Uso de abreviaturas na prescrição médica .....	59
5. 4. 6. Prescrição inadequada das variáveis relacionadas à farmacoterapia .....	60
5. 4. 7. Interação medicamentosa entre os medicamentos prescritos .....	61
5. 4. 7. 1. Interação Medicamentosa entre a insulina NPH e os outros medicamentos prescritos .....	61
5. 4. 7. 2. Interação Medicamentosa envolvendo os antidiabéticos orais prescritos.....	62
5. 4. 7. 3. Interação Medicamentosa envolvendo os anti-hipertensivos prescritos.....	63
5. 4. 7. 4. Interação Medicamentosa entre os antiagregantes plaquetários e os outros medicamentos prescritos .....	66
5. 4. 8. Interação alimentar entre os medicamentos prescritos .....	66
5. 5. Avaliação da segurança da insulina prescrita .....	68
6. Conclusão .....	71
7. Referências Bibliográficas.....	72

## Resumo

A prescrição médica de insulina e outros medicamentos pode apresentar comprometimento de sua segurança, diante de problemas envolvendo ilegibilidade e ausência de informações. Como consequência instala-se falhas na comunicação e no entendimento do conteúdo prescrito, o que pode ocasionar um erro de medicação com prejuízo terapêutico.

Diante disto, o presente trabalho, parte integrante da pesquisa de doutorado “Desenvolvimento e avaliação de um protocolo de atenção farmacêutica intensiva com metodologia educacional de empoderamento para adultos com Diabetes Mellitus tipo 2 – estudo translacional fase 1”, desenvolvido por Dr<sup>a</sup> Silvia F. L. Cavalheiro, sob orientação da Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Chung Man Chin, teve como objetivo avaliar a segurança das prescrições médicas contendo insulina através da Triagem Técnica das Prescrições Médicas (TTPM), com o intuito de checar eventuais problemas que pudessem afetar a eficácia terapêutica.

Metodologia: foi realizado um estudo transversal retrospectivo de 16 prescrições médicas, de 9 adultos com DM2 usuários de insulina. A TTPM foi realizada através da utilização do instrumento específico, elaborado para este fim, onde foram checados eventuais problemas que poderiam afetar a segurança da prescrição de insulina.

Resultados e Discussões: foi observado que todas as receitas médicas apresentavam algum problema que pudesse afetar a segurança da prescrição. Dentre os problemas mais observados a falta de informações sobre o paciente (idade e/ou endereço) e o uso de abreviaturas foi encontrada em todas as prescrições. A omissão de dados sobre o prescritor, ou local onde trabalha, como endereço e/ou telefone foi encontrada em 94% das prescrições. Além do mais, 74% das prescrições foram consideradas ilegíveis ou pouco legíveis.

Conclusão: os problemas observados envolvem a prescrição inadequada dos critérios exigidos legalmente, comprometendo assim a segurança da prescrição e do conteúdo prescrito. Além de colocar em risco a vida do paciente com DM, usuário de insulina.

## Lista de Figuras

Figura 1: Esquema da Produção da Insulina .....	12
Figura 2. Composição de Aminoácidos da Insulina Humana. ....	29
Figura 3. Perfil de Ação dos diferentes Tipos de Insulinas e seus Análogos.....	34
Figura 4. Instrumento para Triagem Técnica das Prescrições Médicas contendo insulina. ....	46
Figura 5. Foto de uma prescrição considerada confusa, cedida gentilmente por Dr <sup>a</sup> Silvia F. L. Cavalheiro. ....	58
Figura 6. Foto de uma prescrição contendo o mesmo princípio ativo duas vezes, cedido gentilmente pela Dr <sup>a</sup> Silvia F. L. Cavalheiro.....	59
Figura 7. Foto da prescrição contendo possibilidade de interação medicamentosa. Cedida gentilmente por Dr <sup>a</sup> Silvia F. L. Cavalheiro. ....	65
Figura 8. Parte de uma das prescrições que apresenta o uso da abreviatura “U”, a qual pode ser confundida por um zero. Foto cedida gentilmente por Dr <sup>a</sup> Silvia F. L. Cavalheiro. ....	68
Figura 9. Parte de uma das prescrições que apresenta ausência do horário de administração de insulina. Foto cedida gentilmente por Dr <sup>a</sup> Silvia F. L. Cavalheiro. ....	70
Figura 10. Parte de uma prescrição que apresenta ausência do horário de administração de insulina. Foto cedida gentilmente por Dr <sup>a</sup> Silvia F. L. Cavalheiro. ....	70



## Lista de Tabelas

Tabela 1. Valores de glicose plasmática (mg/dl) e HbA1c para o diagnóstico de DM e seus estágios pré-clínicos.....	22
Tabela 2. Tipos de Insulinas e a Diferença na Composição de Aminoácidos na Estrutura. ....	30
Tabela 3. Perfil Farmacocinético das Insulinas.....	34
Tabela 4. Análogos de Insulina e a Diferença na Composição de Aminoácidos da Estrutura.....	36
Tabela 5. Nível 1 da Classificação ATC .....	42
Tabela 6. Classificação ATC dos medicamentos prescritos nas 16 receitas médicas .....	51
Tabela 7. Resultado da análise das variáveis vinculadas a segurança das prescrições médicas .....	55
Tabela 8. Possíveis interações medicamentosas com a insulina NPH prescrita observadas .....	61
Tabela 9. Possíveis interações medicamentosas com os antidiabéticos orais prescritos .....	63
Tabela 10. Possíveis interações medicamentosas com anti-hipertensivos prescritos.....	64
Tabela 11. Possíveis interações medicamentosas com os antiagregantes plaquetários prescritos .....	66
Tabela 12. Possíveis interações entre os medicamentos prescritos e os alimentos .....	67

## **Lista de Abreviaturas**

AAS – Ácido Acetilsalicílico

ADA – Associação Americana de Diabetes

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATC – Classificação Anatômica Terapêutica Química

ATP - Adenosina Trifosfato

CBEO – Centro Brasileiro de Especialidades Oftalmológicas

DCB – Denominação Comum Brasileira

DCI – Denominação Comum Internacional

DM – Diabetes Mellitus

DPP-4 – Enzima Dipeptidilpeptidase- 4

GIP – Polipeptídeo Insulínico Dependente de Glicose

GLP-1 – Peptídeo Semelhante ao Glucagon

HbA1c – Hemoglobina Glicada

IECA – Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina

IRS – Proteínas Substrato do Receptor de Insulina

NCC MERP - Conselho Coordenador Nacional para a Comunicação de Medicamentos e  
Prevenção de Erros

NPH – Protamina Neutra Hagedorn

OMS – Organização Mundial da Saúde

PPAR $\gamma$  – Receptor  $\gamma$  Ativado por Proliferador Peroxissômico

PM – Prescrições Médicas

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes

SUS – Sistema Único de Saúde

TTPM – Triagem Técnica das Prescrições Médicas

# 1. Introdução

O número de pessoas com Diabetes Mellitus no Brasil atualmente encontra-se ao redor de 12 milhões, de acordo com os dados do Censo de Diabetes (SBD, 2012). Sendo que uma parcela dessas pessoas realiza o tratamento farmacológico utilizando insulina.

A insulina pode ser considerada um fármaco potencialmente perigoso devido à gravidade dos efeitos adversos, que podem ser instalados caso haja um erro na dosagem (ROSA et al., 2009). Dentre os efeitos adversos a hipoglicemia é sempre a maior preocupação, pois quadros de hipoglicemia grave pode levar o paciente a apresentar incapacidade de locomoção, convulsões, torpor e até mesmo o coma (MACEDO et al., 2011).

Para que o tratamento do DM, utilizando a insulina seja realizado de forma segura, a prescrição médica deve conter todas as informações legais e farmacoterapêuticas de forma adequada.

A prescrição médica é o documento que fornece a relação terapêutica entre o prescritor e o paciente. Além do mais, a prescrição representa o produto da perspicácia diagnóstica e da capacidade terapêutica do prescritor, fornecendo instruções destinadas ao controle da morbidade, alívio ou à restauração da saúde do paciente (ARAÚJO e UCHÔA, 2011). Diante disto, a prescrição deve ser redigida de acordo com os critérios exigidos legalmente, ressaltando algumas observações a respeito da farmacoterapêutica. Visando assim maior comodidade, adesão e melhora do efeito terapêutico (BRASIL, 2008).

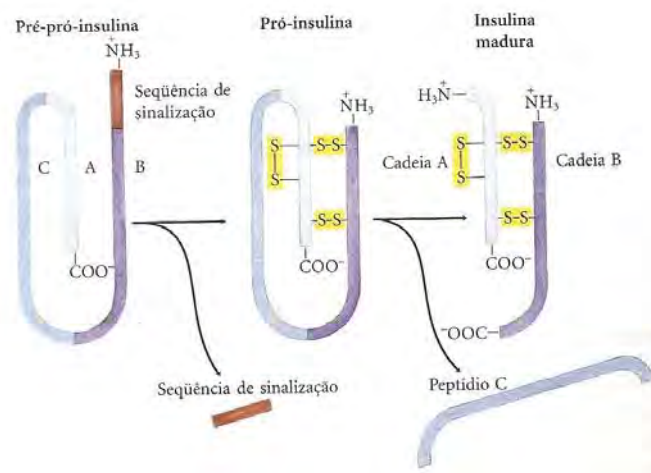
Uma prescrição que apresente ilegibilidade, omissão de dados sobre o prescritor e paciente, ausência de informações sobre o medicamento e o seu modo de uso e/ou falta de clareza no conteúdo prescrito pode ter sua segurança afetada. Ocasionalmente assim erro de medicação, e conseqüentemente um prejuízo terapêutico (ROSA et al., 2009; NÉRI et al., 2011).

## 2. Revisão Bibliográfica

### 2.1. Insulina Endógena

A insulina é um hormônio proteico, a qual apresenta em sua estrutura duas cadeias polipeptídicas nomeadas de A e B. Essas cadeias encontram-se unidas por pontes dissulfeto, sendo que uma vez desfeita essas ligações, a insulina perderá sua atividade (HALL, 2011). Tal hormônio é sintetizado no pâncreas como precursor inativo, pré-pró-insulina, de uma única cadeia. Esse precursor inativo apresenta uma “sequência de sinal” aminoterminal contendo 23 aminoácidos, que direciona sua passagem para as vesículas secretoras. A remoção proteolítica da sequência sinal e a formação das pontes de dissulfeto intracadeia A e intercadeias A e B resulta na geração da pró-insulina, a qual é estocada nos grânulos de secreção das células  $\beta$  pancreáticas (NELSON e COX, 2006).

A conversão da pró-insulina em insulina ativa (madura) é realizada através da clivagem de duas ligações peptídicas, as quais removem o peptídeo C da cadeia da pró-insulina liberando assim a insulina ativa composta pelas cadeias A e B. (NELSON e COX, 2006). O esquema abaixo representa a produção de insulina nas células  $\beta$  do pâncreas.



Fonte: NELSON e COX, 2006.

**Figura 1: Esquema da Produção da Insulina**

A insulina é armazenada em vesículas presentes nas células  $\beta$  pancreáticas. A secreção ocorre quando os níveis de glicose sanguínea estão altos. O aumento da glicose no sangue favorece o transporte da glicose para o interior das células  $\beta$  através dos transportadores GLUT 2. A glicose internalizada sofre o processo metabólico ativo, glicólise, gerando um aumento na concentração intracelular de ATP, o que provoca o fechamento dos canais de  $K^+$  sensíveis a ATP presentes na membrana plasmática, e conseqüentemente uma despolarização da membrana. A mudança no potencial da membrana promove à abertura de canais de  $Ca^{2+}$  sensíveis a voltagem, permitindo assim a entrada de cálcio na célula  $\beta$ . O  $Ca^{2+}$  intracelular é responsável pela liberação da insulina pelas vesículas secretoras (NELSON e COX, 2006; HALL, 2011; GOODMAN & GILMAN, 2010). Os hormônios gastrintestinais (gastrina, secretina, colecistocinina, polipeptídeo inibidor gástrico (GIP), e peptídeo similar ao glucagon (GLP)) liberados no processo da alimentação também estimulam a secreção da insulina pelas células  $\beta$  (RANG et al., 2007).

A insulina é o principal hormônio responsável pelo controle da captação, utilização e armazenamento dos nutrientes celulares, sendo descrita como um hormônio anabólico (GOODMAN & GILMAN, 2010). Uma vez que a insulina é secretada ela atua sobre os receptores de insulina presentes na membrana plasmática das células dos principais tecidos-alvo como, músculo, tecido adiposo, e fígado promovendo a captação de glicose e o seu armazenamento na forma de glicogênio ou triglicerídeos (GOLAN et al., 2009).

A ligação da insulina em seus receptores ocasiona uma autofosforilação desses receptores, os quais catalisam a fosforilação de substratos do receptor de insulina, que são proteínas intracelulares como, proteínas-substrato do receptor de insulina (IRS), e Shc. A proteína Shc fosforilada promove a mitogênese, já a IRS fosforilada interage com outras proteínas de sinalização resultando em mitogênese, diferenciação celular, indução do transporte de glicose, aumento da síntese de proteínas, armazenamento de glicose na forma de

glicogênio, estimulação da síntese de ácidos graxos no fígado, e redução da lipólise nos adipócitos (CARVALHEIRA et al., 2002; GOLAN et al., 2009).

Dessa forma, a insulina é capaz de induzir o transporte de glicose no músculo esquelético e no tecido adiposo ao estimular a translocação dos receptores GLUT 4 de glicose, que estavam internalizados, para a superfície celular. No músculo ocorre também o aumento da captação de aminoácidos estimulando a síntese de proteínas, bem como a síntese e o armazenamento de glicose na forma de glicogênio (GOLAN et al., 2009; GOODMAN & GILMAN, 2010). A insulina promove também no tecido adiposo a esterificação do glicerol, produto final do metabolismo da glicose nesse tecido, em triglicerídeos (RANG et al., 2007). No fígado, a insulina estimula a síntese de glicogênio e a glicólise no metabolismo dos carboidratos, inibe a lipólise e aumenta a síntese de ácidos graxos e triglicerídeos no metabolismo das gorduras, e diminui a degradação de proteínas no metabolismo proteico (RANG et al., 2007; NELSON e COX, 2006).

A presença de problemas envolvendo o mau funcionamento da insulina, ou ainda que envolvam a não secreção desse hormônio desencadeia problemas na homeostasia da glicose sanguínea gerando assim um resultado de hiperglicemia, o qual pode ser interpretado como DM.

## **2.2. Diabetes Mellitus**

A Organização Mundial de Saúde descreve o DM como uma desordem metabólica caracterizada por hiperglicemia crônica com distúrbios no metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas, os quais são resultados provindos de problemas envolvendo a secreção de insulina, ação de insulina ou ambos (SBD, 2009; ADA, 2010a; WHO, 2011a). O quadro de hiperglicemia crônica em longo prazo presente nos pacientes com DM gera complicações

como, retinopatia, nefropatia, neuropatia, problemas cardíacos e vasculares (ADA, 2011; WHO, 2011a; RANG et al., 2007).

O DM já é considerado hoje como uma epidemia mundial, devido ao aumento exponencial da prevalência nos últimos anos. Segundo a Organização Mundial de Saúde, cerca de 346 milhões de pessoas no mundo possuíam diabetes em agosto de 2011, e aproximadamente 3,4 milhões de pessoas morreram por consequências da hiperglicemia em 2004 (WHO, 2011a). Novos dados da Federação Internacional de Diabetes (IDF) relataram que o Brasil possui o maior número de pessoas com DM da América, sendo cerca de 12,4 milhões de pessoas. A IDF estima que o número de pessoas com DM no mundo aumente de 366 milhões em 2011 para 552 milhões até 2030 (IDF, 2011).

### **2.2.1. Classificação do Diabetes Mellitus**

A OMS e a Associação Americana de Diabetes (ADA) classifica o DM baseando-se na etiologia da doença, sendo assim classificadas como: DM tipo 1, DM tipo 2, DM gestacional, e outros tipos específicos de DM. Os outros tipos específicos de DM estão relacionados com defeitos genéticos na função das células beta ou na ação da insulina, doenças na parte exócrina do pâncreas, endocrinopatias, indução do DM por uso de medicamentos, desencadeada por infecções, formas incomuns de DM autoimune, e outras síndromes genéticas que podem às vezes estar associada ao DM (KUMAR et al., 2010; SBD, 2009; ADA, 2010a). Existe outra categoria, a qual é nomeada de pré-diabetes que envolve estados de glicemia de jejum alterada, e a tolerância à glicose diminuída (SBD, 2009).

#### **2.2.1.1 Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1)**

O DM1 é uma doença autoimune na qual ocorre a destruição das células  $\beta$  pancreáticas, produtoras de insulina, por autoanticorpos e conseqüentemente gera uma

deficiência de insulina (SBD, 2009; ADA, 2010a). A destruição autoimune das células  $\beta$  está relacionada com a predisposição genética e também com os fatores ambientais. Além disso, pacientes com outras desordens autoimune, como Doença de Hashimoto, doença Graves, vitiligo, e entre outras também podem desenvolver DM1 (ADA, 2010a). Devido a deficiência de insulina o tratamento das pessoas com DM1 é baseado na administração de insulina exógena.

A detecção dos marcadores de autoimunidade (autoanticorpos anti-insulina, antidescarboxilase do ácido glutâmico, e antitirosina-fosfatase) revela a presença de anticorpos, os quais podem estar presentes meses ou anos antes do diagnóstico clínico, ou seja, na fase pré-clínica da doença, e em até 90% dos indivíduos quando detectada a hiperglicemia (SBD, 2009).

Os sintomas no DM1 instalam-se rapidamente e são: poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento. Esses indivíduos tendem a perder peso, pois os nutrientes da dieta não conseguem ser armazenados. Além disso, esses indivíduos podem desenvolver cetoacidose se não houver controle adequado dos níveis glicêmicos (SBD, 2009; GOLAN et al., 2009).

Aproximadamente 5% a 10% das pessoas com DM apresentam a forma tipo 1 da doença (KUMAR et al., 2010; SBD, 2009). A taxa de destruição das células  $\beta$  pode apresentar-se de forma variável, sendo que a forma rápida é o DM1, que é mais comum entre as crianças e jovens, e a lentamente progressiva ocorre entre os adultos, a qual é referida como Diabetes de adulto latente autoimune (LADA). Quando não há evidências de um processo autoimune o DM1 é definido como idiopático, e esse corresponde à minoria dos casos (SBD, 2009).



### **2.2.1.2. Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)**

O DM2 corresponde 90% a 95% dos casos de DM, e é caracterizado por defeitos na ação e/ou secreção da insulina. A maioria dos pacientes com DM2 apresentam sobrepeso ou obesidade, e como consequência desse aumento de tecido adiposo ocorre certo grau de resistência à insulina dificultando assim a sua ação. Esse tipo de DM ocorre mais frequentemente na idade adulta, e está fortemente ligada a predisposição genética e fatores ambientais. O aparecimento de cetoacidose raramente desenvolve-se de forma espontânea nesses indivíduos, podendo ocorrer apenas quando associado a outras condições como as infecções (SBD, 2009; ADA, 2010a).

O tratamento desse tipo de DM pode-se basear inicialmente na alteração do estilo de vida, aumentando os exercícios físicos e conseqüentemente buscando uma redução do peso corporal a fim de melhorar a sensibilidade à insulina, além de uma modificação na alimentação (GOLAN et al., 2009; SBD, 2009). Porém, além dessas mudanças ainda é necessário o tratamento farmacológico com antidiabéticos orais, os quais pode haver uma associação entre as diferentes classes. Embora os indivíduos com DM2 não dependam de insulina exógena, em alguns casos a utilização desta é necessária a fim de obter o controle metabólico ideal (GOLAN et al., 2009; SBD, 2009; ADA, 2011).

Alguns sintomas do DM2 são semelhantes ao DM1, por ser característico da hiperglicemia, e instalam-se de maneira mais gradativa não sendo perceptível muitas vezes. Além da polidipsia, poliúria, polifagia e perda de peso, outros sintomas como infecções frequentes, e turvação visual também são comuns nesses indivíduos (ADA, 2011).

### **2.2.1.3. Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)**

A DMG trata-se de qualquer intolerância à glicose, de magnitude variável, com início ou diagnóstico durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto (SBD, 2009; ADA,

2010a). Esse tipo de DM é muito semelhante ao DM2, onde as pacientes apresentam um aumento de glicose sanguínea devido a uma resistência à insulina ou uma diminuição na função das células  $\beta$  pancreáticas (SBD, 2009).

A ocorrência da DMG é de 1% a 14% em todas as gestações, dependendo da população estudada, e relaciona-se com um aumento da mortalidade e da morbidade perinatais. Após o parto a paciente com DMG deve ser acompanhada e reclassificada como apresentando DM, glicemia de jejum alterada, tolerância à glicose diminuída ou normoglicemia, sendo que na maioria dos casos há reversão para tolerância normal após a gravidez, porém ainda existe uma porcentagem de 10% a 63% de risco de desenvolvimento de DM2 dentro de um intervalo de tempo de cinco a dezesseis anos após o parto (SBD, 2009; ADA, 2011).

#### **2.2.1.4. Outros tipos específicos de Diabetes Mellitus**

A classificação da ADA (2010) e SBD (2009) sobre outros tipos de DM são:

Os *defeitos genéticos na função das células  $\beta$*  que estão normalmente associados com defeitos monogênicos, e frequentemente são caracterizados pelo surgimento de hiperglicemia em adultos jovens, geralmente antes dos 25 anos. São descritos como Diabetes da Maturidade com início no Jovem (MODY) os quais afetam a secreção e ação da insulina. As mutações envolvem genes da glicocinase, HNF-4 $\alpha$ , HNF- $\beta$ , fator promotor de insulina (IPF)-1, Neuro D1, fator nuclear do hepatócito (HNF)-1 $\alpha$ , e mitocondriais.

Nos casos de *Defeitos na ação da insulina* as anormalidades metabólicas estão associadas com mutações no receptor de insulina, que resultam em hiperinsulinemia e hiperglicemia modesta até DM severa. A Síndrome Leprechaunism e Rabson Mendenhall são duas síndromes pediátricas, as quais envolvem uma mutação no gene do receptor de insulina e conseqüentemente uma extrema resistência insulínica. Já no DM lipotrófico resistente à

insulina a lesão deve envolver problemas na transdução do sinal, após a ligação da insulina no seu receptor.

As *Doenças do Pâncreas exócrino* são: pancreatite, carcinoma pancreático, infecções, pancreatectomia ou traumas, fibrose cística, pancreatopatia, fibrocalculosa e adenocarcinoma envolvendo uma pequena parte do pâncreas. Essas doenças podem ocasionar a DM devido uma redução de células  $\beta$ , e conseqüentemente prejuízos na secreção de insulina.

O excesso de hormônios que antagonizam a ação da insulina (hormônio do crescimento, cortisol, glucagon, e epinefrina) presentes nas *Endocrinopatias* (somatostinoma, aldosteroma, Síndrome de Cushing, acromegalia, e outros) pode desencadear um quadro de DM, o qual pode ser revertido com a redução desses hormônios, e a retirada dos tumores.

O DM pode ser *Induzido por medicamentos ou por agentes químicos*, os quais podem ter ação destruidora de células  $\beta$ , ou interferir em mecanismos que envolvem a secreção da insulina. Segue alguns exemplos dessas substâncias e como a hiperglicemia pode ser instaurada:

- *Interferon- $\alpha$* : provoca um aumento das enzimas hepáticas, ocasionando alterações no metabolismo dos carboidratos no fígado (GOLAN et al., 2009), além de também alterar as funções tireoidianas (PENILDON, 2006);
- *Glicocorticoides*: estimulam a neoglicogênese e diminuem a utilização periférica de glicose (DELUCIA et al., 2007);
- *Ácido nicotínico*: provoca alterações hepáticas, as quais geram um comprometimento na sensibilidade à insulina, resultando em resistência insulínica (DELUCIA et al., 2007; GODMAN & GILMAN, 2010; GOLAN et al., 2009);
- *Tiazídicos*: bloqueia a utilização periférica de glicose e, além disso, inibe a secreção de insulina (DELUCIA et al., 2007);

- *Hormônio Tireoidiano*: estimula a atividade metabólica de carboidratos através de ações diretas como, aumento da glicogenólise e gliconeogênese (DELUCIA et al., 2007);
- *Pentamidina*: pode ocasionar pancreatite como um dos efeitos adversos, comprometendo a ação da insulina (GOLAN et al., 2009).

Algumas *Infeções* como, rubéola congênita e citomegalovírus, podem ocasionar DM diante da capacidade de destruição das células  $\beta$  pelos vírus.

As *formas incomuns de DM autoimune* pode envolver a produção de autoanticorpo, o qual culminará em DM. A presença de receptores de anticorpos anti-insulina, os quais desativam a insulina presente, podem ocorrer em doenças como o Lupus eritematoso sistêmico, e outras. Em alguns casos esses anticorpos podem agir como agonista da insulina causando hipoglicemia.

*Outras síndromes genéticas por vezes associada ao DM* incluem anormalidades cromossômicas como, Síndrome de Down, Klinefelter, e Turner, as quais apresentam um aumento na incidência de diabetes. A Síndrome de Wolfram's é caracterizada pela deficiência de insulina e ausência de células  $\beta$ .

#### **2.2.1.5. Pré - Diabetes**

O pré-diabetes refere-se a um estado intermediário entre a homeostase da glicose e o DM, sendo considerado como um fator de risco para o desenvolvimento de DM. Nesses casos a glicemia de jejum alterada encontra-se inferior aos valores considerados como critérios de diagnóstico para DM, porém são mais elevadas do que o valor de referência normal, e a diminuição da tolerância à glicose representa uma anormalidade na regulação do metabolismo de carboidratos, após uma sobrecarga desse açúcar (SBD, 2009).

### 2.2.2. Diagnóstico do Diabetes Mellitus

O diagnóstico do DM é caracterizado por um estado de hiperglicemia, que por décadas foi identificado baseado nos valores alterados de glicose plasmática e de sobrecarga de glicose oral. Em 2009 o Comitê Internacional de Especialistas, que reuniu representantes da ADA, Federação Internacional de Diabetes (IDF), e Associação Europeia de Estudos do Diabetes (EASD), recomendou o uso do teste de hemoglobina glicosilada (HbA1c) no diagnóstico do DM, e esse critério foi adotado pela ADA em 2010 (ADA, 2011). A HbA1c é um marcador da glicemia crônica, que reflete a média dos níveis de glicose sanguínea em um período de dois a três meses (ADA, 2010a).

A Associação Americana de Diabetes (2011) considera os seguintes critérios aceitos para o diagnóstico de DM:

- Valor de HbA1c igual ou superior a 6,5% ;
- Valor de Glicemia de Jejum igual ou superior a 126mg/dl (jejum realizado por no mínimo oito horas);
- Glicemia de duas horas pós-sobrecarga de 75g de glicose oral igual ou superior a 200mg/dl;
- Glicemia ao acaso igual ou superior a 200mg/dl, em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, e perda ponderal de peso) ou crises de hiperglicemia;

Os valores para o diagnóstico de DM estão descritos na Tabela 1, de acordo com os critérios descritos na SBD (2009) e ADA (2011).

**Tabela 1.** Valores de glicose plasmática (mg/dl) e HbA1c para o diagnóstico de DM e seus estágios pré-clínicos.

<b>Categoria</b>	<b>Jejum</b>	<b>2 horas após sobrecarga de glicose</b>	<b>Casual</b>	<b>HbA1c (%)</b>
<b>Glicemia Normal</b>	< 100	< 140	-	-
<b>Tolerância à glicose diminuída</b>	100 < x < 126	140 < x < 200	-	5,7 < x < 6,5
<b>Diabetes Mellitus</b>	≥ 126	≥ 200	≥ 200	≥ 6,5

### 2.2.3. Tratamento do Diabetes Mellitus

O tratamento do DM é realizado por meio do tratamento não farmacológico e tratamento farmacológico.

#### 2.2.3.1. Tratamento Não Farmacológico

O tratamento não farmacológico é a primeira estratégia terapêutica iniciada no tratamento do DM, que envolve mudança de estilo de vida, baseada na alimentação saudável e na atividade física (SBD, 2009; GOLAN et al., 2009; DELUCIA et al., 2007).

A alimentação saudável deve ser individualizada objetivando a obtenção do melhor controle glicêmico (SBD, 2009; DELUCIA et al., 2007). Já o exercício físico deve ser realizado de forma regular e progressivo, o qual contribuirá aumentando o gasto energético e melhorando a sensibilidade à insulina (DELUCIA et al., 2007).

#### 2.2.3.2. Tratamento Farmacológico

O objetivo principal do tratamento farmacológico no DM consiste na normalização dos parâmetros metabólicos, no caso uma normoglicemia, reduzindo assim o risco de

complicações em longo prazo (GOLAN et al., 2009; SBD, 2009). No tratamento farmacológico do DM utilizam-se antidiabéticos e/ou insulina.

### **2.2.3.2.1. Tratamento Farmacológico com Antidiabéticos**

Os fármacos antidiabéticos orais são substâncias que apresentam a finalidade de redução da hiperglicemia. Tais medicamentos apresentam mecanismos de ação diferentes podendo dividi-los em *secretagogos de insulina* (sulfoniluréias e glinidas), *redutores da resistência à insulina* (biguanidas e tiazolidinodionas), *retardadores da absorção da glicose* (acarbose), e *inibidores da DPP-4* (SBD, 2009; GOLAN et al., 2009; DELUCIA et al., 2007). Outro antidiabético que reduz a hiperglicemia, porém de uso parenteral são os *incretinomiméticos*, agonistas do GLP-1 (DELUCIA et al., 2007).

#### **2.2.3.2.1.1. Secretagogos de Insulina (Hipoglicemiantes)**

Os secretagogos compreendem as classes de fármacos: *sulfoniluréias* e *glinidas*. Ambos os fármacos requerem células  $\beta$  funcionantes, para que eles possam ter ação (DELUCIA et al., 2007). As *sulfoniluréias* induzem a liberação de insulina ao se ligar em receptores específicos da célula  $\beta$ , que promovem o fechamento dos canais de  $K^+$  dependentes de ATP, resultando em uma despolarização da membrana e subsequente aumento do influxo de  $Ca^{2+}$  através dos canais sensíveis a voltagem, conseqüentemente ocorre o aumento da liberação de insulina pelas vesículas secretoras (RANG et al., 2007; GOLAN et al., 2009; DELUCIA et al., 2007). Tais fármacos desenvolvem ação hipoglicemiante mais prolongada durante todo o dia, e podem gerar uma redução de 1,5% a 2% na HbA1c (SBD, 2009). Os fármacos mais conhecidos dessa classe são: clorpropamida (Diabinese®), glibenclamida (Daonil®), glipizida (Minidiad®), glicazida (Diamicron MR®), glimepirida (Amaryl®)

(DELUCIA et al., 2007). Os principais efeitos adversos são hipoglicemia, distúrbios gastrintestinais, e ganho ponderal de peso (SBD, 2009; DELUCIA et al., 2007).

As *glinidas* também estimulam a liberação de insulina através do bloqueio dos canais de  $K^+$  das células  $\beta$  pancreáticas. Esses fármacos promovem uma secreção de insulina mais rápida, permitindo que o medicamento seja ingerido próximo do momento da refeição (DELUCIA et al., 2007). As *glinidas* apresentam um tempo de ação menor do que as sulfoniluréias, com uma redução de 1% a 2% na HbA1c (SBD, 2009). As *glinidas* podem acarretar episódios de hipoglicemia, porém menores quando comparados as sulfoniluréias, ganho de peso, desconforto abdominal e diarreia como efeitos adversos (SBD, 2009; DELUCIA et al., 2007). Os fármacos pertencentes a essa classe são: repaglinida (Novonorm®) e nateglinida (Starlix®) (GOODMAN & GILMAN, 2010; SBD, 2009; DELUCIA et al., 2007).

#### **2.2.3.2.1.2. Redutores da Resistência à Insulina**

Os fármacos que reduzem a resistência à insulina não apresentam capacidade de aumentar a secreção da mesma (SBD, 2009). Consistem nas classes *biguanidas* e *tiazolidinedionas* (ou glitazonas). Tais fármacos não atuam nas células  $\beta$  pancreáticas.

As *biguanidas* são indicadas para pacientes com DM obesos ou com sobrepeso, os quais não respondem satisfatoriamente à dieta (DELUCIA et al., 2007). Atuam reduzindo a gliconeogênese e aumentando a ação da insulina no músculo e no tecido adiposo, além disso, podem ocasionar uma diminuição da glicemia devido à redução da absorção intestinal de glicose (GOODMAN & GILMAN, 2010). As *biguanidas* são utilizadas isoladamente ou ainda em associação com outros antidiabéticos orais (DELUCIA et al., 2007), sendo que em média diminuem de 1,5% até 2% a HbA1c (SBD, 2009). O fármaco mais conhecido dessa



classe é a metformina, conhecido comercialmente como: Dimefor®, Glifage®, e Glucoformin®.

As *glitazonas* (tiazolidinodionas) são indicadas para pacientes DM2 com resistência à insulina que não respondem satisfatoriamente à alimentação saudável. O tratamento pode ser realizado de forma isolada ou em combinação com outros antidiabéticos e/ou insulina (DELUCIA et al., 2007; GOODMAN & GILMAN, 2010).

As *glitazonas* são agonista de receptores nucleares PPAR $\gamma$ , que promovem um aumento da expressão dos transportadores de glicose, GLUT 4, no músculo esquelético e no tecido adiposo, e conseqüentemente geram aumento da sensibilidade à insulina (GOODMAN & GILMAN, 2010; DELUCIA et al., 2007). Podem ser combinados com insulina ou com outros antidiabéticos (GOODMAN & GILMAN, 2010). As *glitazonas* reduzem a HbA1c em 0,5 – 1,4% em média, no entanto geram retenção hídrica e ganho de peso como efeitos adversos, o que resulta no aumento do risco de insuficiência cardíaca. Além disso, também elevam o risco de fraturas. (SBD, 2009). Os fármacos mais conhecidos dessa classe são: rosiglitazona (Avandia®) e pioglitazona (Actos®).

A rosiglitazona teve seu registro cancelado pela ANVISA devido aos efeitos adversos de insuficiência cardíaca com edema pulmonar, fraturas osteoporóticas e incidência de doença isquêmica do coração. Diante disso, atualmente apenas a pioglitazona é regulamentada para dispensação, porém é contraindicada para pacientes com insuficiência cardíaca, e doença hepática. Desde 2006 existem suspeitas de que as *glitazonas* podem favorecer o aparecimento de câncer, por estimular o PPAR $\gamma$ , que controlam mecanismos intracelulares variados como: diferenciação celular, metabolismo lipídico, ação insulínica, imunidade, proliferação celular e tumorigênese (BRASIL, 2010; MALERBI, 2011).

### **2.2.3.2.1.3. Retardadores da Absorção de Glicose**

A acarbose (Glucobay®) é um inibidor reversível da enzima  $\alpha$ -glicosidase, que atua reduzindo a absorção intestinal de amido, dextrina e dissacarídeos. Consequentemente promove um menor pico glicêmico pós-prandial (GOODMAN & GILMAN, 2010). Esse fármaco apresenta um efeito anti-hiperglicemiante, sem riscos de hipoglicemia (DELUCIA et al., 2007), porém apresenta efeitos adversos como diarreia, distensão abdominal e flatulência (GOODMAN & GILMAN, 2010). O poder de redução da HbA1c é de 0,5% a 0,8% (SBD, 2009).

### **2.2.3.2.1.4. Incretinomiméticos**

O GLP-1 é um hormônio denominado incretina, liberado pelo trato gastrointestinal, que ocasiona o aumento da liberação de insulina dependente de glicose (GOODMAN & GILMAN, 2010). Pacientes com DM2 apresentam níveis reduzidos desse hormônio no estado pós-prandial, o que contribui para a redução de secreção de insulina e supressão de glucagon (SBD, 2009). A fim de aumentar o nível de GLP-1 no DM desenvolveram os incretinomiméticos, entre eles a exenatida (Byetta®) e liraglutida (Victoza®).

Os incretinomiméticos atuam como agonista nos receptores do GLP-1, resultando em aumento da secreção de insulina pelas células  $\beta$ , dependente de glicose, retardo do esvaziamento gástrico, diminuição do apetite e redução da secreção de glucagon pelas células  $\alpha$  pancreáticas. A redução de glucagon é necessária, pois esse promove um aumento dos níveis de glicose (GOLAN et al., 2009; GOODMAN & GILMAN, 2010; DELUCIA et al., 2007).

A exenatida é um análogo de ação prolongada do GLP-1, que pode ser utilizado em associação com a metformina, ou com uma sulfoniluréia, ou ainda uma combinação desses, a fim de melhorar o controle glicêmico de pacientes com DM2 (DELUCIA et al., 2007; SBD,

2009). Apresenta capacidade de redução de 0,6% a 1% da HbA1c e diminuição do peso corporal (SBD, 2009). Esse fármaco necessita de administração por via parenteral, o que limita o seu uso pelo paciente. Apresenta risco de hipoglicemia como efeito adverso, uma vez que sua ação resulta em um aumento da secreção de insulina, principalmente quando associado com secretagogos (DELUCIA et al., 2007; SBD, 2009). Outros efeitos adversos são náusea, vômitos e diarreia (SBD, 2009).

A liraglutida é um fármaco que foi aprovado para comercialização em 2010 (BRASIL, 2011). Apresenta ação semelhante ao da exenatida, e também é usado por via parenteral, porém a liraglutida permite administração de uma dose diária, promovendo melhor adesão pelo paciente (MORALES, 2010). Foi observado melhor perfil no controle metabólico (redução da HbA1c, e glicemia de jejum), e na redução de peso corporal (MORALES, 2010). Os efeitos adversos como, náuseas e hipoglicemias são reduzidos, entretanto há risco de pancreatite, alterações da função renal e da tireóide (BRASIL, 2011).

#### **2.2.3.2.1.5. Inibidores da DPP-4**

O GLP-1 apresenta uma vida média curta devido a sua inativação pela enzima DPP-4, assim a fim de aumentar a vida média do GLP-1 criaram os inibidores da DPP-4, os quais se destacam a vidagliptina (Galvus®), sitagliptina (Januvia®) e saxagliptina (Onglyza®). Tais fármacos agem aumentando a concentração de GLP-1, resultando nos efeitos descritos anteriormente (SBD, 2009; GOLAN et al., 2009; DELUCIA et al., 2007).

A utilização desses fármacos pode promover a redução de HbA1c em 0,6% a 0,8%. O tratamento pode envolver a associação desse fármaco com metformina, glitazonas, sulfoniluréias e insulina. Os efeitos adversos são infecção urinária, cefaleia, e náusea (SBD, 2009).

### **2.2.3.2.2. Tratamento farmacológico com Insulina**

A insulina, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2009), é a mais efetiva medicação hipoglicemiante conhecida e apresenta capacidade de redução da HbA1c aos níveis de controle desejáveis partindo de qualquer nível de HbA1c inicial. A vantagem é a não existência de doses máximas, acima das quais o seu efeito terapêutico não ocorra (SBD, 2009).

A administração de insulina exógena é indicada no tratamento de pacientes com DM1, DM2 e DMG. A necessidade da introdução de insulina no tratamento de pacientes com DM2 ocorre devido ao declínio progressivo da função das células  $\beta$ , e/ou quando o tratamento com antidiabéticos não é efetivo o suficiente para controlar a hiperglicemia (SBD, 2009; DELUCIA et al., 2007; GOLAN et al., 2009). Nos casos de DMG a insulina é indicada, quando a hiperglicemia não é corrigida apenas com tratamento não farmacológico (DELUCIA et al., 2007).

O tratamento com insulina é realizado através da administração subcutânea desse hormônio, pois a insulina é uma proteína sujeita a rápida degradação no trato gastrointestinal (GOLAN et al., 2009; GOODMAN & GILMAN, 2010). A insulina administrada será absorvida, e através dos mecanismos já mencionados anteriormente, desencadeará a captação de glicose nos tecidos reduzindo assim a hiperglicemia dos pacientes com DM.

#### **2.2.3.2.2.1. Classificação das Insulinas**

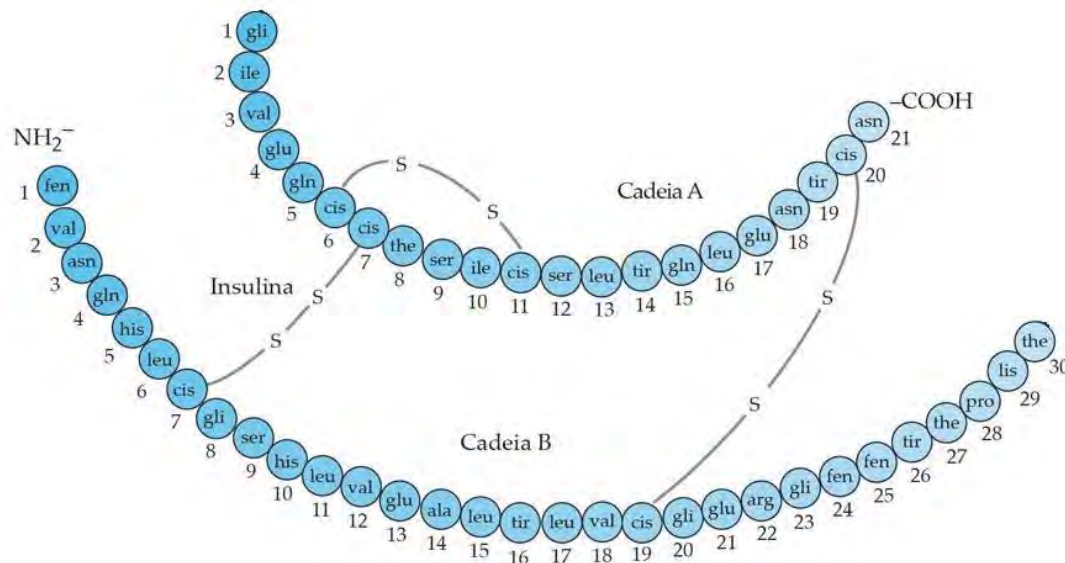
As preparações exógenas de insulina podem ser classificadas, de acordo com a origem (humana, bovina, e suína) e perfil farmacocinético (ultra-rápida, rápida, intermediária, e prolongada) (DELUCIA et al., 2007).

### 2.2.3.2.2.1.1. Tipo de Insulina Segundo Origem

As insulinas são classificadas em humana, bovina e suína segundo a origem de obtenção. Atualmente a insulina humana obtida através da tecnologia de DNA recombinante, substituiu as insulinas bovina e suína, porque desencadeiam menor imunogenicidade (PIRES e CHACRA, 2008).

A composição de aminoácidos da estrutura da insulina humana difere da insulina animal, e isso acarreta modificações no perfil farmacodinâmico e farmacocinético (PIRES e CHACRA, 2008).

A insulina bovina difere da humana em três resíduos de aminoácidos, enquanto que a suína difere em apenas um aminoácido na extremidade da cadeia B, como pode ser observado na Tabela 2. Essas mudanças geram propriedades físico-químicas diferentes, tornando a insulina humana mais solúvel do que as outras em soluções aquosas. A presença de treonina na insulina humana gera melhor solubilidade, pois a treonina carrega um grupo hidroxila adicional (GOODMAN & GILMAN, 2010; DELUCIA et al., 2007).



**Figura 2.** Composição de Aminoácidos da Insulina Humana. Fonte: Adaptado de GENUTH (2008).

A Tabela 2 foi construída com base nos dados da literatura (DELUCIA et al., 2007; NELSON e COX, 2006).

**Tabela 2.** Tipos de Insulinas e a Diferença na Composição de Aminoácidos na Estrutura.

Tipo de Insulina	Posição dos Aminoácidos e Solubilidade					
	Cadeia B posição 30		Cadeia A posição 8		Cadeia A posição 10	
	Aminoácido	Solubilidade	Aminoácido	Solubilidade	Aminoácido	Solubilidade
<b>Humana</b>	Treonina	Alta	Treonina	Alta	Isoleucina	Baixa
<b>Suína</b>	Alanina	Baixa	Treonina	Alta	Isoleucina	Baixa
<b>Bovina</b>	Alanina	Baixa	Alanina	Baixa	Valina	Baixa

#### 2.2.3.2.2.1.2. Tipos de Insulina Segundo Perfil Farmacocinético

As insulinas podem ser classificadas segundo o perfil farmacocinético, baseada no tempo de ação: início, pico e duração (DELUCIA et al., 2007). As classes correspondem às insulinas de ação: ultra-rápida, rápida, intermediária, e prolongada.

##### 2.2.3.2.2.1.2.1. Insulina de Ação Ultra-Rápida

As insulinas de ação ultra-rápida são representadas pela *lispro*, *aspart* e *glulisina*, as quais são responsáveis por controlar a glicemia pós-prandial.

A lispro (Humalog®) foi a primeira insulina análoga de ação ultra-rápida disponível no comércio. O perfil de ação da lispro apresenta início dentro de 15 a 30 minutos, um pico entre 30 minutos a 2 horas, e duração de 3 a 4 horas (GOLAN et al., 2009; DELUCIA et al., 2007; GOODMAN & GILMAN, 2010).

A insulina aspart (Novorapid®) apresenta início de ação entre 10 a 20 minutos, pico dentro de 1 a 3 horas e duração de 3 a 5 horas (DELUCIA et al., 2007). Tanto a lispro como a aspart apresentam resultados semelhantes em relação ao controle dos níveis glicêmicos, com modesta melhora nos níveis de HbA1c, e além disso geram taxas mais baixa de hipoglicemia

noturna quando comparada com a insulina R (GOODMAN & GILMAN, 2010; HIRSCH, 2005; WANNMACHER, 2005).

A glulisina (Apidra®) é o análogo mais recente lançado no mercado. Apresenta perfil de ação com início entre 10 minutos a 15 minutos, pico entre 30 a 90 minutos, e duração de 3 a 4 horas (SBD, 2009). Há possibilidade de administração da glulisina junto à refeição ou até 20 minutos após, sendo necessário o ajuste de dose à quantidade e qualidade do alimento ingerido (WANNMACHER, 2005). O risco de hipoglicemia é baixo quando comparado com a insulina R (WANNMACHER, 2005; SBD, 2009).

#### **2.2.3.2.2.1.2.2. Insulinas de Ação Rápida**

A insulina de ação rápida consiste na *insulina Regular (R)*, a qual foi à primeira insulina a ser empregada e lançada no mercado (PIRES e CHACRA, 2008) e a *insulina semilenta*. Indicada para o controle da glicemia pós-prandial (SBD, 2009).

A insulina R é uma preparação que apresenta perfil de ação rápido, e estruturalmente idêntica à insulina endógena, porém com uma pequena adição de íons  $Zn^{2+}$  a fim de obter estabilidade (GOLAN et al., 2009). Há tendência em se agregar-se em hexâmeros, e a dissociação desses em monômeros constitui a etapa limitante da velocidade do processo de absorção. O início de ação da insulina R está entre 30 minutos e 60 minutos, com pico de ação entre 2 a 3 horas e duração de ação de 6 a 8 horas, quando utilizada por via subcutânea (GOODMAN & GILMAN, 2010; GOLAN et al., 2009). Apresenta indicação para o tratamento da cetoacidose diabética e também pode ser associada com insulina humana de ação intermediária ou com análogos basais, com o objetivo de manter o melhor perfil de homeostasia glicêmica (LEXICOMP ONLINE, 2011; SBD, 2009; PIRES e CHACRA, 2008).

Já a insulina semilenta consiste em uma preparação semicristalina ou “amorfa” com perfil de ação rápido. Apresenta início de ação de 1 a 2 horas, com pico entre 2 a 5 horas, e duração

de 8 a 12 horas. Tanto a insulina R como a semilenta são indicadas para controlar a glicemia pós-prandial ou hiperglicemias agudas (GOLAN et al., 2009).

### **2.2.3.2.2.1.2.3. Insulinas de Ação Intermediária**

As insulinas de ação intermediária são representadas pela *insulina NPH* e *insulina lenta*, sendo que ambas apresentam aspecto turvo (GOODMAN & GILMAN, 2010). A função dessas insulinas são normalizar a glicemia proporcionando uma secreção semelhante à insulina basal (GOODMAN & GILMAN, 2010; GOLAN et al., 2009).

A insulina NPH apresenta uma estrutura combinada com protamina e  $Zn^{2+}$  em um tampão fosfato, aonde a proteína protamina prolonga o tempo necessário para a absorção da insulina, devido à formação do complexo que se forma entre ela e a insulina. Assim, a insulina é liberada após a clivagem da ligação entre a protamina e a insulina por meio de enzimas proteolíticas (GOLAN et al., 2009). O início de ação ocorre entre 1 a 2 horas, com pico de 6 a 10 horas e duração de 14 a 18 horas (GOODMAN & GILMAN, 2010; DELUCIA et al., 2007). A NPH é muito utilizada dentre as insulinas em combinação com antidiabéticos orais no tratamento do DM2, pois apresenta capacidade de redução da HbA1c considerável (SBD, 2009; WANNMACHER, 2005).

Já a insulina lenta é uma mistura de insulina cristalizada (ultralenta), amorfa (semilenta) e zinco em uma suspensão contendo tampão acetato, que minimiza a solubilidade da insulina, gerando assim um perfil de absorção mais lento (GOODMAN & GILMAN, 2010; GOLAN et al., 2009). Apresenta um início, pico e duração de ação semelhante à insulina NPH (GOLAN et al., 2009).



#### 2.2.3.2.2.1.2.4. Insulinas de ação Prolongada

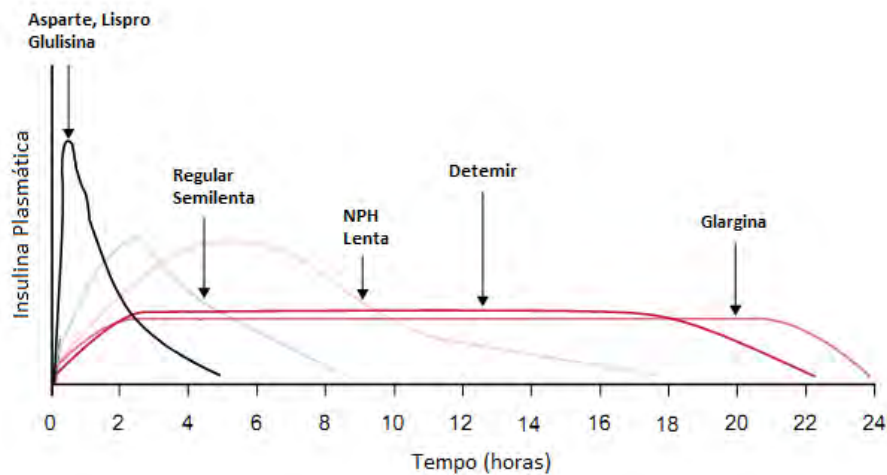
As insulinas de ação prolongada apresentam um perfil de absorção mais lento quando comparado com as insulinas intermediárias. São representadas pelas insulinas *ultralenta*, *glargina*, e *detemir*.

A insulina ultralenta possui uma adição maior de  $Zn^{2+}$  em relação à insulina lenta, com perfil de ação intermediário, cuja suspensão cristalina encontra-se também em tampão acetato. Tal formulação auxilia no retardo do início de ação, sendo esse pronunciado entre 4 a 6 horas, com pico de ação de 16 a 18 horas e duração de ação de 20 a 36 horas (GOLAN et al., 2009; GOODMAN & GILMAN, 2010).

A glargina (Lantus®) é um análogo da insulina que apresenta início de ação entre 4 a 6 horas, e duração de ação de 18 a 24 horas. A vantagem desse análogo é a não apresentação de pico de ação, tornando-o mais próximo de uma secreção basal de insulina. Por isso a glargina pode ser administrada uma vez ao dia (GOLAN et al., 2009; GOODMAN & GILMAN, 2010; DELUCIA et al., 2007). A glargina comparada com as insulinas NPH e ultralenta proporciona menores eventos hipoglicêmicos, e menor risco de hipoglicemia noturna (VALLA, 2010).

A detemir (Levemir®) é o análogo encontrado recentemente no Brasil (PIRES e CHACRA, 2008; DELUCIA et al., 2007). O início de ação da detemir é semelhante ao da glargina, e essa também não apresenta pico de ação, já a duração de ação total é de 20 horas (SBD, 2009; DELUCIA et al., 2007). A detemir apresenta uma vantagem adicional que é o menor ganho de peso, e maior redução na prevalência de hipoglicemia quando comparado com a insulina NPH (CHAPMAN e PERRY, 2005; WANNMACHER, 2005; PIRES e CHACRA, 2008).

Na Figura 3 e Tabela 3 seguem um resumo dos perfis de ação dos diferentes tipos de insulinas e seus análogos.



**Figura 3.** Perfil de Ação dos diferentes Tipos de Insulinas e seus Análogos. Fonte: Adaptado de PIRES e CHACRA, 2008.

**Tabela 3.** Perfil Farmacocinético das Insulinas.

Insulina Humana e análogos	Perfil Farmacocinético das Insulinas		
	Início de Ação	Pico de Ação	Duração de Ação
<i>Ultra- Rápida</i>			
<b>Lispro</b>	15 – 30 min	30min – 2h	3h – 4h
<b>Aspart</b>	10 – 20 min	1 – 3h	3h – 5h
<b>Glulisina</b>	10 – 15 min	30min – 90 min	3h – 4 h
<i>Rápida</i>			
<b>Regular (R)</b>	30min – 60 min	2h – 3 h	6h – 8 h
<b>Semilenta</b>	1h – 2h	2h – 5h	8h – 12h
<i>Intermediária</i>			
<b>NPH</b>	1h – 2h	6h – 10h	14h – 18h
<b>Lenta</b>	1h – 2h	6h – 10h	14h – 18h
<i>Prolongada</i>			
<b>Ultralenta</b>	4h – 6h	16h – 18h	20h – 36h
<b>Glargina</b>	4h – 6h	-	18h – 24h
<b>Detemir</b>	4h – 6h	-	20h

### 2.2.3.2.2. Diferenças Estruturais dos Análogos de Insulina

Observam-se diferenças estruturais entre os análogos de insulina (aspart, lispro, glargina e detemir) e a insulina humana. Essas diferenças podem ser derivadas de uma adição, substituição e/ou mudança de um ou mais aminoácidos na cadeia de insulina humana. Essas modificações podem promover diferenças no perfil de absorção. (VALLA, 2010; DELUCIA et al., 2007). Na Tabela 4 é possível observar todas as diferenças estruturais entre os análogos de insulina e a insulina humana.

#### ➤ **Análogos de ação rápida**

A lispro difere da insulina humana por meio de uma inversão na sequência de dois aminoácidos da cadeia B. Essa inversão favoreceu a disponibilidade da insulina na forma monomérica, facilitando assim sua absorção (DELUCIA et al., 2007).

Já na insulina aspart a modificação ocorreu por meio da substituição do aminoácido prolina pela asparagina na cadeia B da insulina, e da treonina pela alanina (DELUCIA et al., 2007). Isso favoreceu uma absorção duas vezes mais rápida quando comparada com a insulina humana, pois há maior disponibilidade da forma monomérica (VALLA, 2010).

A glulisina provém da substituição de dois aminoácidos da insulina humana, onde a lisina foi substituída por ácido glutâmico na posição 29 da cadeia B, e a asparagina pela lisina na posição 23 da cadeia B. Tal modificação permitiu rápida dissociação de hexâmeros em monômeros ativos de insulina (GOODMAN & GILMAN, 2010).

#### ➤ **Análogos de ação Lenta**

A glargina é um análogo da insulina, na qual envolve a substituição do aminoácido asparagina pela glicina na cadeia A, a fim de aumentar a estabilidade da molécula, e adição de duas argininas na cadeia B (DELUCIA et al., 2007; PIRES e CHACRA, 2008). Essas

modificações tornam o pKa da glargina mais neutro, apesar disso o pH levemente ácido gera no tecido subcutâneo a formação de microprecipitados, o que diminui a velocidade de absorção do sangue (PIRES e CHACRA, 2008; GOODMAN & GILMAN, 2010).

A detemir diferencia da insulina humana devido à substituição da treonina da posição 30 da cadeia B pelo ácido mirístico, o qual é um ácido graxo com função de se ligar à albumina de modo reversível tanto no interstício como no plasma, e isso promove um prolongamento da ação (PIRES e CHACRA, 2008; DELUCIA et al., 2007).

A Tabela 4 apresenta as diferenças estruturais entre as insulina humana e os análogos de insulina (DELUCIA et al., 2007; GOODMAN & GILMAN, 2010; NELSON e COX, 2006)

**Tabela 4.** Análogos de Insulina e a Diferença com a insulina humana na Composição de Aminoácidos da Estrutura.

Tipo de Insulina	Posição dos Aminoácidos e Característica de Solubilidade									
	A20	A21	B28	B29	B30	B31	B32			
<b>Humana</b>	Cis **	Asp **	Pro *	Lis **	Treo **	-	-			
<b>Aspart</b>	Cis **	Asp **	Asp **	Lis **	Ala *	-	-			
<b>Lispro</b>	Cis **	Asp **	Lis **	Pro *	Treo **	-	-			
<b>Glulisina</b>	Cis **	Asp **	Pro **	AG **	Treo **	-	-			
<b>Glargina</b>	Cis **	Gli *	Pro *	Lis **	Treo **	Arg **	Arg **			
<b>Detemir</b>	Cis **	Asp **	Pro *	Lis **	AM *	-	-			

Legenda: Cis: Cisteína; Asp: Asparagina; Gli: Glicina; Lis: Lisina; Pro: Prolina; Treo: Treonina; Ala: Alanina; Arg: Arginina; AM: Ácido Mirístico; AG: Ácido Glutâmico; \* = pouco solúvel ; \*\* = muito solúvel;

### 2.2.3.2.2.3. Reações Adversas da Insulina

A reação adversa mais frequente nos tratamento com utilização de insulinas é a hipoglicemia, a qual pode ser resultado de uma dose inapropriada, grande, ou de um

desequilíbrio entre o momento de ação da insulina e a ingestão de alimentos. Outro efeito adverso é o ganho de peso decorrente do acúmulo de calorias no tecido adiposo (GOLAN et al., 2009; GOODMAN & GILMAN, 2010).

A hipoglicemia constitui o principal risco, sendo possivelmente detectada em casos em que o nível plasmático de glicose está entre 60 a 80 mg/dL. Os sintomas em geral são sudorese, fome, parestesias, palpitações, tremor, e ansiedade. Já sintomas como, dificuldade de concentração, confusão, fraqueza, sonolência, sensação de calor, tontura, visão embaçada e perda de consciência tornam-se presentes diante de valores mais baixos de glicemia (GOODMAN & GILMAN, 2010).

### **2.3. Outras patologias relacionadas ao Diabetes Mellitus**

O DM é considerado uma síndrome metabólica, que pode promover consequências graves se não controlado. As principais complicações associadas ao não controle envolvem danos no coração, nos vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos (RANG et al., 2007; GOLAN et al., 2009; SBD, 2009).

A hipertensão arterial, dislipidemia e problemas trombóticos são condições clínicas que frequentemente se associam com o DM, e podem aumentar consideravelmente o risco de aparecimento de doenças cardiovasculares, complicações renais e retinopatia (SBD, 2009; OBRELI et al., 2009). Dessa forma, o tratamento dessas comorbidades torna-se muito importante, a fim de prevenir e minimizar o risco de aparecimento das complicações (SBD, 2009).

O tratamento da hipertensão arterial pode ser realizado como monoterapia ou combinação de anti-hipertensivos. Os medicamentos mais utilizados são: diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores do canal de cálcio e betabloqueadores. O principal objetivo do tratamento é o

controle dos níveis de pressão arterial, para obter máxima proteção contra o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e a progressão de nefropatia diabética (SBD, 2009).

Já o tratamento da dislipidemia visa reduzir o risco de desenvolvimento de doenças aterotromboembolíticas (doença arterial coronariana, vascular periférica, e cerebrovascular), e os fármacos mais utilizados para esse fim compreendem a classe das estatinas (SBD, 2009).

A aterosclerose acelerada observada no DM é atribuída, em parte, à hiper-reatividade das plaquetas. Devido a isso, é recomendado o tratamento com agentes antiplaquetários como, o ácido acetilsalicílico, o qual é capaz de atuar no estado pró-trombótico, tanto na prevenção primária como na secundária de doenças coronarianas (SBD, 2009).

## **2. 4. Prescrições Médicas**

A prescrição tem papel fundamental no tratamento medicamentoso, por ser um instrumento que contribui para o uso correto de medicamentos, uma vez que correlacionam informações da terapia para um determinado paciente (CRUCIOL-SOUZA et al., 2008). Além disso, a prescrição é o meio de comunicação que interliga os profissionais da saúde, auxiliando assim a promoção de uma dispensação e administração segura (CRUCIOL-SOUZA et al., 2008; MASTROIANNI, 2009).

A prescrição é o ato de definir o medicamento a ser consumido pelo paciente com a respectiva dosagem, duração do tratamento e orientação de uso. Tal ato é expresso mediante a elaboração de uma prescrição medicamentosa (receita) por um profissional legalmente habilitado conforme descrito nas Portarias GM/MS 3.916/98 e a SVS/MS 344/98.

O aviamento da prescrição médica só poderá ser realizado se essa estiver à tinta, em português, por extenso e de modo legível. Conter descrição do medicamento em nomenclatura oficial (Denominação Comum Brasileira (DCB)/ Denominação Comum Internacional (DCI) ou nome comercial), forma farmacêutica, apresentação e o modo de uso da medicação

(posologia, via de administração e duração do tratamento). E além dos dados do paciente como, nome completo e endereço residencial devem estar presentes dados referentes ao momento da prescrição (local e data) e ao profissional prescritor (assinatura do profissional, endereço do consultório e número de inscrição no respectivo conselho da profissão) de acordo com a Lei 5.991/73 e Decreto 7.4170/74.

Para que a prescrição médica seja aviada devem estar presentes outros critérios conforme descrito na Lei 9.787/99, Resolução da Diretoria Colegiada ANVISA n.º 16/2007 e Resolução do Conselho Federal de Farmácia n.º 357/2001 (BRASIL, 2008), como:

- A prescrição não deve conter rasuras e emendas;
- Adoção da DCB no âmbito do Sistema Único de Saúde, entretanto na ausência dessa utiliza-se a DCI. Nos serviços privados de saúde, a prescrição pode ser feita utilizando a DCB, DCI, ou o nome comercial;
- O prescritor deve manifestar por escrito se não deseja permitir a intercambialidade do medicamento de marca prescrito pelo genérico;
- Quantidade total de cada medicamento (número de comprimidos, drágeas, ampolas, envelopes) de acordo com a dose e duração do tratamento;
- Via de administração, intervalo entre as doses, dose máxima por dia e duração do tratamento. Em alguns casos pode ser necessário constar o método de administração (por exemplo, infusão contínua, injeção em bolus), cuidados a serem observados na administração (p.e., necessidade de injetar lentamente), horários de administração (nos casos de possível interação alimentar ou farmacológica, visando maior comodidade, adesão ou melhora do efeito terapêutico) ou cuidados de conservação (p.e., manter o frasco em geladeira).

- Não se abreviam formas farmacêuticas (comprimido ou cápsula, e não comp. ou cáp.), vias de administração (via oral ou via intravenosa, e não VO ou IV), quantidades (uma caixa e não 1cx) ou intervalos entre doses (“a cada 2 horas” e não 2/2h).
- Prescrever “se necessário” é um erro, pois o prescritor transfere, ilegalmente, a responsabilidade da prescrição ao paciente ou a quem deve administrar o medicamento, incentivando a automedicação;

A falta de informações sobre o medicamento e o seu modo de uso nas prescrições são responsáveis por grande parte dos erros de medicação (BENJAMIN, 2003; ROSA et. al., 2009), podendo ocasionar prejuízo terapêutico proveniente do tratamento inefetivo e inadequado (MASTROIANNI, 2009; ROSA et. al., 2009).

Um erro de medicação é qualquer evento evitável que pode causar ou conduzir à utilização de medicamento inadequada ou dano ao paciente de acordo com o Conselho Coordenador Nacional para a Comunicação de Medicamentos e Prevenção de Erros (NCC MERP).

No Canadá foi registrado um caso de erro de medicação que poderia ter sido evitado. O erro foi proveniente de uma falha na utilização da abreviatura de unidade “U” de uma prescrição de insulina, que foi confundida com o número zero. Tal erro favoreceu uma administração errada da dose de insulina que ocasionou uma lesão grave permanente no paciente (KOCZMARA et al., 2005).

A baixa legibilidade das prescrições, principalmente manuscritas, tem sido apontada como importante causa de falha na comunicação entre profissionais e um fator contribuinte para erros de medicação segundo Néri e cols. (2011).



Portanto é necessário que a prescrição médica apresente os critérios mencionados de forma clara e legível, garantindo assim que a dispensação seja efetuada corretamente e que o tratamento seja seguro e eficaz.

### **2. 4. 1. Triagem das Prescrições Médicas**

A Triagem Técnica das Prescrições Médicas (TTPM) é uma atividade desenvolvida na assistência farmacêutica com o objetivo principal de avaliar aspectos da PM, entre eles: segurança, aspectos legais, indicação de uso do medicamento, medicamentos prescritos e interação. Essa atividade pode ser exercida na farmácia clínica, na dispensação de medicamentos em farmácias públicas ou privadas e também na área de Atenção Farmacêutica.

A TTPM permite identificar prescrições que apresentam problemas no conteúdo prescrito, que podem comprometer a segurança do tratamento farmacológico, por ocasionar erros de medicação (CAVALHEIRO, 2011).

#### **2. 4. 1. 1. Classificação Anatômica Terapêutica Química\***

A categorização completa dos medicamentos prescritos presente na TTPM pode ser realizada através da classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC) (WHO, 2012).

“O sistema de classificação ATC foi desenvolvido sob a necessidade de se adotar uma classificação internacional uniforme para medicamentos. Trata-se de um instrumento recomendado pela OMS para a realização de estudos fármaco-epidemiológicos, como comparações de padrões de utilização dos medicamentos em diferentes contextos”. O código gerado é compreendido internacionalmente (BRASIL, 2010).

O sistema de classificação ATC está disposto em 5 níveis diferentes, de acordo com sítios de ação, características terapêuticas e químicas dos medicamentos. O nível 1 divide os medicamentos em 14 grupos anatômicos principais, conforme mostra a Tabela 5. O nível 2 e

3 divide-os por meio de subgrupos terapêuticos/farmacológicos. Já o nível 4 separa-os conforme subgrupo terapêutico/farmacológico/químico, e o nível 5 identifica a substância química propriamente dita (BRASIL, 2010; WHO, 2011b).

**Tabela 5.** Nível 1 da Classificação ATC

ATC	Grupos Anatômicos Principais
<b>A</b>	Aparelho digestivo e metabolismo
<b>B</b>	Sangue e órgãos hematopoiéticos
<b>C</b>	Sistema Cardiovascular
<b>D</b>	Dermatológicos
<b>G</b>	Sistema geniturinário e hormônios sexuais
<b>H</b>	Hormônios de uso sistêmico, excluindo hormônios sexuais
<b>J</b>	Anti-infetantes gerais para uso sistêmico
<b>L</b>	Antineoplásicos e agentes moduladores do sistema imunológico
<b>M</b>	Sistema Músculo esquelético
<b>N</b>	Sistema nervoso central
<b>P</b>	Produtos antiparasitários
<b>R</b>	Sistema respiratório
<b>S</b>	Órgãos dos sentidos
<b>V</b>	Vários

Fonte: BRASIL, 2010; WHO, 2011b.

Segue como ilustração da estrutura dos códigos da classificação ATC nos cinco níveis, a insulina humana NPH:

**A:** Metabolismo e Sistema Digestivo (1º nível, grupo anatômico principal);

**10:** Medicamentos usados no DM (2º nível, grupo terapêutico principal);

**A:** Insulina e Análogos (3º nível, subgrupo terapêutico);

**C:** Insulinas e Análogos para injeção, ação intermediária (4º nível, subgrupo químico/terapêutico);

**01:** Insulina Humana (5º nível, subgrupo de substância química);

Assim, de acordo com o sistema ATC, qualquer medicamento não associado que contenha insulina humana NPH será classificado pelo código **A10AC01**.

Os medicamentos são classificados de acordo com seu uso terapêutico principal, levando-se em conta o seu princípio ativo, sob o preceito básico de um único código ATC para cada formulação farmacêutica, isto é, com os mesmos ingredientes, doses e forma farmacêutica (BRASIL, 2010).

## **3. Objetivos**

### **3.1. Objetivo Geral**

Este estudo pretende avaliar as prescrições médicas de indivíduos com DM que realizam tratamento farmacológico com insulinas, através de Triagem Técnica das Prescrições, para checar eventuais problemas que possam afetar a segurança das receitas médicas.

### **3.2. Objetivos Específicos**

Pretendeu-se:

- Identificar o tipo e a origem das prescrições;
- Listar e classificar os medicamentos prescritos;
- Avaliar:
  - Problemas que afetem a segurança das prescrições médicas;
  - Possíveis interações medicamentosas entre os medicamentos prescritos;
  - Possíveis interações alimentares com os medicamentos prescritos;
  - Segurança da prescrição da insulina prescrita;

## **4. Metodologia e Casuística**

O presente Trabalho de Conclusão de Curso é parte integrante da pesquisa de doutorado “Desenvolvimento e avaliação de um protocolo de atenção farmacêutica intensiva com metodologia educacional de empoderamento para adultos com DM2 – estudo translacional fase 1” desenvolvido por Dr<sup>a</sup> Silvia Ferreira Lima Cavalheiro, sob orientação da Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Chung Man Chin, projetado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista sob número 22/2009.

### **4.1. Local de Estudo**

As prescrições médicas (PM) foram coletadas nos domicílios dos sujeitos da pesquisa e no Centro Brasileiro de Especialidades Oftalmológicas (CBEO).

### **4.2. População do Estudo**

Participaram do presente estudo adultos com DM2 que foram atendidos no desenvolvimento do protocolo de Atenção Farmacêutica (ATENFAR) e que possuíam prescrição de insulina.

### **4.3. Objeto do Estudo**

O objeto da pesquisa foram as PM. Todas as receitas apresentadas pelos pacientes foram fotografadas com máquinas digitais, modelo Sony Cyber-shot DSC-W320 - 14,1 megapixels, durante os atendimentos de ATENFAR. Tais máquinas permitiram ampliação das fotos para análise detalhada, quando estas eram difíceis de serem avaliadas.

#### **4. 4. Triagem Técnica das Prescrições Médicas (TTPM)**

O presente estudo transversal retrospectivo avaliou a segurança das prescrições contendo insulina através da TTPM.

A TTPM foi uma atividade exercida para avaliar aspectos da PM entre eles: segurança, aspectos legais, indicação de uso do medicamento, medicamentos prescritos e interação. Essa atividade foi considerada fundamental na execução do protocolo de ATENFAR (CAVALHEIRO, 2011).

Para a realização das análises das PM foi utilizado o instrumento específico desenvolvido por CAVALHEIRO (2011).

A Figura 4 (p. 44) apresenta o instrumento específico Triagem Técnica da Prescrição Médica utilizado no trabalho.

## TRIAGEM TÉCNICA DA PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nome do usuário de medicamento:		Sexo:	Idade:	Data da receita:	Receita No.:	
Tipo de prescrição:  M  manuscrita  D  digitada  O  outro			Origem da receita:  S  sistema público  P  sistema privado			
Medicamentos prescritos (Nome genérico)	Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC)	Observações:				
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
6.						
7.						
8.						
01  Existe algum problema que pode afetar a segurança da prescrição?					1  sim  0  não	01. <input type="checkbox"/>
Se sim, qual problema?						
02  Falta o Nome Completo do Paciente						02. <input type="checkbox"/>
03  Faltam outras informações do paciente (idade e/ou endereço)						03. <input type="checkbox"/>
04  Identificação inadequada do prescritor (sem nome ou carimbo, ou CRM, ou ilegível)						04. <input type="checkbox"/>
05  Não há endereço e/ou telefone do prescritor (ou da instituição onde trabalha) de forma a possibilitar contato em caso de dúvidas ou ocorrência de problemas relacionados ao uso de medicamentos prescritos						05. <input type="checkbox"/>
06  Não há assinatura						06. <input type="checkbox"/>
07  Não há data						07. <input type="checkbox"/>
08  Prescrição ilegível ou pouco legível						08. <input type="checkbox"/>
09  Prescrição confusa						09. <input type="checkbox"/>
10  Sendo prescrição do SUS não adotou o nome genérico						10. <input type="checkbox"/>
11  Prescrição não escrita por extenso ou uso de abreviaturas sobre a forma farmacêutica (cp, gts, comp) ou vias de administração (VO, IV, SC) ou quantidades (cx, fr, amp) ou intervalo de doses (h/h) ou "U" ao invés de "unidades"						11. <input type="checkbox"/>
12  Não escrito a concentração e/ou a quantidade total a ser fornecida de cada medicamento (número de comprimidos, drágeas, ampolas, envelopes, etc) de acordo com dose e duração do tratamento						12. <input type="checkbox"/>
13  Uso de zero depois da vírgula ou uso de decimais						13. <input type="checkbox"/>
14  Não escrito a dose e/ou via de administração do medicamento e/ou intervalo entre as doses						14. <input type="checkbox"/>
15  Não escrito a duração do tratamento						15. <input type="checkbox"/>
16  Não escrito horários de administração e/ou recomendações para melhorar o efeito terapêutico e/ou para evitar possíveis interações alimentar e/ou farmacológica, ou visando maior comodidade e/ou adesão						16. <input type="checkbox"/>
17  Há possível interação medicamento X medicamento de acordo com a literatura						17. <input type="checkbox"/>
18  Há possível interação medicamento X alimento de acordo com a literatura						18. <input type="checkbox"/>
19  Dose total/dia de medicamento acima da dose máxima/dia						19. <input type="checkbox"/>
20  Outros:						20. <input type="checkbox"/>
Triagem Técnica da prescrição realizada por:				CRF	DATA	

**Figura 4.** Instrumento para Triagem Técnica das Prescrições Médicas contendo insulina (CAVALHEIRO, 2011).

A construção do instrumento levou em consideração tanto aspectos legais, como farmacoterapêutico. O instrumento reúne indicadores que permitem checar eventuais problemas que afetem a segurança da PM como: ausência de identificação do paciente e do prescritor; ilegibilidade; presença de rasuras ou abreviaturas; ausência da data de prescrição; prescrição não escrita por extenso; ausência de informações a respeito da duração do tratamento, via de administração e horário de administração; e interações medicamentosas e alimentar (CAVALHEIRO, 2011). Além disso, informações sobre o tipo de prescrição (manuscrita, digitada ou outro), origem da receita (sistema público ou privado) e quantidade de medicamentos prescritos também foram checados.

No instrumento os medicamentos foram descritos pelo seu nome genérico e a sua Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC). E para cada PM foi realizada uma TTPM com o instrumento específico (Figura 4).

O instrumento de TTPM preenchido foi analisado em triplicata, sendo que a primeira e a segunda análise foram realizadas pela aluna com três dias de diferença entre elas. E quando não havia concordância entre os resultados da TTPM, uma terceira análise era realizada conjuntamente com especialista. Após avaliação das TTPM os dados foram tabulados e analisados qualitativamente e quantitativamente pelo programa Microsoft Excel® 2010.

#### **4. 4. 1. Identificação de indicadores que podem afetar as prescrições médicas**

Os indicadores que podem afetar a segurança das PM estão inseridos no instrumento TTPM (Figura 4).

Os itens 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16 são critérios exigidos pela legislação conforme descrito na Lei nº 5.991/73, Lei nº 9.787/99, Decreto nº 7.4170/74, RDC nº 16/2007 e RE nº 357/2001.

No item 8 do instrumento TTPM foi considerado como prescrição ilegível, aquela que apresentou pelo menos 50% das informações sobre o medicamento considerada impossível de entender o que está escrito. A prescrição classificadas como pouco legível foi aquela que apresentou 75% das informações, as quais não existiram certeza do entendimento de todas as palavras, números, abreviaturas e símbolos. Já a prescrição legível foi definida como aquela, que se conseguisse ler normalmente, sem problemas para entender o que estava escrito (AGUIAR et al., 2006).

Prescrição confusa, item 9, foi aquela que apresentou informações adicionais as que o médico prescreveu como, informações sobre a dispensação (carimbo do local de dispensação, data de retirada do medicamento, quantidade de comprimidos retirado, quantidade de seringas e agulhas dispensados), e/ou aquelas que apresentaram a informação de forma desordenada.

#### **4. 4. 1. 1. Interações medicamentosas**

As interações medicamentosas, abordadas no item 17 do instrumento, foram analisadas através das ferramentas Lexi-Interact<sup>TM</sup> e Lexi- Drugs<sup>®</sup> incluídas na base de dados Lexicomp<sup>TM</sup> Online da Editora Manole. Tal ferramenta permitiu avaliar a possibilidade de interação medicamentosa entre os medicamentos prescritos de cada prescrição. O P.R.-Vade-Mécum de medicamentos (2010/2011) também foi utilizado no estudo de interações medicamentosas. As informações a respeito da dose máxima permitida por dia foram obtidas tanto no Lexi-Drugs<sup>®</sup> como no P.R.-Vade-Mécum de medicamentos.

#### **4. 4. 1. 2. Interações entre o medicamento e o alimento**

As interações medicamento-alimento, abordadas no item 18 do instrumento, foram obtidas por meio da ferramenta Lexi- Drugs<sup>®</sup>, que informou a possibilidade de interação entre o medicamento e alimento, e a consequência no efeito terapêutico.



#### **4. 5. Análise estatística**

A análise estatística dos dados quantitativos e qualitativos foi realizada através do programa Microsoft Excel® 2010. A análise exploratória dos dados foi efetuada para caracterizar as PM. Toda análise estatística foi realizada com orientação da Dr<sup>a</sup>. Silvia Ferreira Lima Cavalleiro.

### **5. Resultados e discussões**

Nesta pesquisa foram analisadas 16 prescrições de 9 indivíduos com DM2, usuários de insulina atendidos no protocolo de ATENFAR (CAVALHEIRO, 2011).

#### **5. 1. Caracterização dos indivíduos**

Dos indivíduos envolvidos na pesquisa 55,6% (n= 5) foram homens. A idade média dos indivíduos foi de  $66 \pm 7$  [55 – 75] anos, e o tempo médio de diagnóstico de DM2 dos mesmos foi de  $20 \pm 10$  [4 – 32] anos.

#### **5. 2. Caracterização do tipo e origem das prescrições médicas**

Todas as receitas médicas analisadas foram provenientes do Sistema Único de Saúde (SUS) das cidades de Araraquara e Matão, sendo que todas foram manuscritas. A média de prescrições por indivíduos foi de  $2 \pm 1$  [1 – 4] prescrições.

### 5. 3. Listagem e categorização dos medicamentos prescritos

Na TTPM foi observada uma média de  $5 \pm 3$  [1 – 11] medicamentos prescritos por receita médica, sendo que 18,75% (n=3) das prescrições continham 4 medicamentos prescritos.

Todas as receitas médicas apresentaram prescrição de insulina intermediária (NPH). E não houve prescrição dos tipos de insulinas ultrarrápida, rápida e prolongada. Apesar das receitas médicas apresentarem somente a prescrição de insulina NPH, o SUS disponibiliza além da insulina NPH a insulina R, de acordo com a Portaria nº 2.583 de 2007, pois ambas estão incluídas na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME – 2012) e na Relação de Medicamentos Padronizados do município de Araraquara, obtida pela Secretária Municipal de Saúde de Araraquara. Dessa forma, o sistema público fornece mais uma opção terapêutica para o tratamento do DM2, visando assim às condições clínicas de cada paciente em particular (SBD, 2009), caso seja de interesse para o médico prescrever.

Além da insulina, os sujeitos da pesquisa apresentaram receitas contendo outros medicamentos prescritos. Dentre estes havia antidiabéticos orais, anti-hipertensivos, antitrombóticos, redutores do colesterol e outros. A prescrição de medicamentos para hipertensão, colesterol e agregação plaquetária demonstra a presença de comorbidades associadas ao DM. Um quadro clínico, que deve ser tratado com o intuito de reduzir o risco de aparecimento de doenças cardiovasculares, complicações renais e retinopatia diabética (SBD, 2009).

O número e a porcentagem de todos os medicamentos prescritos para os indivíduos com DM2 do estudo, e a classificação ATC nos cinco níveis estão descritos na Tabela 6.

**Tabela 6.** Classificação ATC dos medicamentos prescritos nas 16 receitas médicas

<b>Medicamento</b>	<b>Código ATC</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Insulina NPH	A10AC01	<b>16</b>	100
Metformina	A10BA02	<b>12</b>	75
Glibenclamida	A10BB01	<b>3</b>	18,75
Glimepirida	A10BB12	<b>2</b>	12,5
Ranitidina	A02BA02	<b>4</b>	25
Piridoxina (B6)	A11HA02	<b>1</b>	6,25
Cloreto de K <sup>+</sup>	A12BA01	<b>1</b>	6,25
Clopidogrel	B01AC04	<b>1</b>	6,25
AAS	B01AC06	<b>8</b>	50
Cilostazol	B01AC23	<b>2</b>	12,50
Propatilnitrato	C01DA07	<b>1</b>	6,25
Clonidina	C02AC01	<b>1</b>	6,25
Hidroclorotiazida	C03AA03	<b>3</b>	18,75
Furosemida	C03CA01	<b>5</b>	31,25
Espironolactona	C03DA01	<b>1</b>	6,25
Atenolol	C07AB03	<b>1</b>	6,25
Nifedipino	C08CA05	<b>3</b>	18,75
Captopril	C09AA01	<b>4</b>	25
Enalapril	C09AA02	<b>1</b>	6,25
Ramipril	C09AA05	<b>3</b>	18,75
Sivastatina	C10AA01	<b>1</b>	6,25
Levotiroxina	H03AA01	<b>2</b>	12,50
Diclofenaco	M01AB05	<b>1</b>	6,25
Alopurinol	M04AA01	<b>2</b>	12,50
Cinarizina	N07CA02	<b>1</b>	6,25

Fonte: \* Classificação ATC descrita na Tabela 5, p. 45 (WHO, 2012).

De acordo com a Tabela 6 o antidiabético oral metformina foi prescrito em 75% (n=12) das prescrições médicas. Já a glibenclamida e a glimepirida foram prescritas em 18,75% (n=3) e 12,5% (n=2) das prescrições respectivamente.

A análise dos resultados informou um número maior de prescrições envolvendo politerapia<sup>1</sup> para diabetes 87,5% (n=14) do que a monoterapia. A alta frequência da

---

<sup>1</sup> Politerapia é definida como a associação de dois ou mais medicamentos para o tratamento de uma determinada enfermidade (ALBA et al., 2007; RAMOS e SILVA, 2010).

politerapia também foi observada em um estudo realizado com pacientes na Colômbia, em que 52% dos pacientes com DM utilizavam mais de um medicamento para o tratamento do DM (ALBA, 2007).

As receitas médicas apresentaram prescrição de insulina concomitante com metformina em 56,25% (n=9) das prescrições. Em 18,75% (n=3) das PM havia prescrição de insulina contendo metformina e glibenclamida, e 12,5% (n=2) apresentaram prescrição de insulina com glimepirida. A presença da politerapia com antidiabéticos de diferentes modos de ação pode ser explicada pelo fato dos indivíduos com DM2 apresentarem diferentes mecanismos patológicos (GUIDONI, 2012). Além disso, o tratamento combinado da insulina com a metformina resulta em maior eficácia no controle glicêmico e menor risco de hipoglicemias noturnas (SBD, 2009). E a combinação da insulina com as sulfoniluréias pode reduzir o requerimento diário de insulina pelo paciente (SBD, 2009). Outro fator relevante que pode estar relacionado com o alto índice de prescrição de metformina e glibenclamida para o tratamento de DM2 é a inclusão desses medicamentos na RENAME e sua distribuição gratuita nos postos de saúde (RENAME, 2012).

A prescrição de medicamentos anti-hipertensivos foi observada em 50% das receitas médicas. Sendo que 43,75% (n= 7) apresentaram politerapia para o tratamento da hipertensão nos pacientes com DM2.

Os anti-hipertensivos mais prescritos nas 16 receitas médicas foram os diuréticos (56,25%, n=9) e os IECA (50%, n=8). Dentre os diuréticos a furosemida (31,25%, n=5) foi a mais prescrita, seguindo do IECA, captopril (25%, n=4).

O resultado obtido foi comparado ao resultado do estudo de Gontijo e colaboradores (2012), no qual a porcentagem das classes de fármacos anti-hipertensivos mais prescritos para pacientes com DM foram os IECA (51,3%) e os diuréticos (42,5%). Porém no estudo de

Gontijo e col. o número de IECA foi maior, podendo estar relacionado com a maior quantidade de pacientes com DM hipertensos (n= 80) inclusos no estudo.

A associação de IECA com diuréticos foi prescrita em 37,5% (n=6) das prescrições médicas. Tal associação é uma estratégia terapêutica eficaz, pois auxilia na obtenção dos níveis pressóricos ideais, auxiliando assim na redução de riscos cardiovasculares e no decréscimo da progressão de nefropatia, neuropatia e retinopatia diabética, de acordo com a literatura (SBD, 2009; SBC, 2010).

De acordo com a Tabela 6 (p. 51) a prescrição de medicamentos antiplaquetários observada foi de 68,75% (n=11) do total de prescrições. Sendo que o ácido acetilsalicílico (AAS) foi prescrito em 50% (n= 8) das receitas médicas. A alta incidência da prescrição do AAS está de acordo com a recomendação da Associação Americana de Diabetes, a qual sugere o uso de AAS, para homens acima dos 50 anos e mulheres acima de 60 anos, com hipertensão e dislipidemia associado ao DM, com o intuito de reduzir o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (ADA, 2010b).

A dislipidemia é outra comorbidade relacionada ao DM. A prescrição de medicamentos redutores do colesterol foi encontrada em uma das 16 receitas médicas. Apesar de ter encontrado apenas uma prescrição, estudos de Furtado e Polanczyk (2007) e Mooradian (2009) ressaltam que indivíduos com DM apresentam maior prevalência no aumento dos níveis de colesterol, quando comparado com indivíduos normais. A prevalência encontrada para pacientes com dois anos de diagnóstico de DM foi de 55%, em um estudo de coorte canadense envolvendo 2.473 pacientes com DM. No entanto, esta proporção aumentou para 66% após 15 anos de diagnóstico de DM (FURTADO e POLANCZYK, 2007).

A prescrição de medicamentos para outros tipos de problemas também foi observada. Porém, esses medicamentos podem descrever necessidades particulares de cada sujeito da pesquisa. Dentre esses medicamentos a ranitidina foi prescrita em 25% das PM. A

levotiroxina e o alopurinol em 12,5% (n=2), seguidos da prescrição de diclofenaco, cinarizina, cloreto de potássio e vitamina B6 que foram prescritos em 6,25% (n=1) do total de receitas médicas.

#### **5. 4. Avaliação dos problemas que afetam a segurança das prescrições médicas**

A Tabela 7 apresenta os problemas observados, que afetam a segurança das 16 prescrições avaliadas por meio do instrumento TTPM e a respectiva frequência desses.

Diante dos resultados obtidos, e demonstrados na Tabela 7 abaixo, observa-se que 100% das prescrições analisadas apresentaram comprometimento das variáveis de segurança.

Dentro dos indicadores analisados nas PM chamam atenção à ausência e/ou ilegibilidade de vários itens exigidos legalmente. Além do mais, observou que algumas prescrições apresentaram anotações da dispensação sobre a prescrição médica, presença de interações medicamentosas e medicamento-alimento. A observação dos resultados será detalhada e discutida nos itens 5. 4. 1 a 5. 4. 8 (p. 55 – 66).

**Tabela 7.** Resultado da análise das variáveis vinculadas a segurança das prescrições médicas

Variáveis de segurança das prescrições médicas	Resultados	
	n	%
1. Existe algum problema que pode afetar a segurança da prescrição	16	100
2. Falta o nome completo do paciente	1	6
3. Faltam outras informações do paciente (idade e/ou endereço)	16	100
4. Identificação inadequada do prescritor (sem nome ou carimbo, ou CRM, ou ilegível)	4	25
5. Não há endereço e/ou telefone do prescritor (ou da instituição onde trabalha) de forma a possibilitar contato em caso de dúvidas ou ocorrência de problemas relacionados ao uso de medicamentos prescritos	15	94
6. Não há assinatura	0	0
7. Não há data	2	13
8. Prescrição ilegível ou pouco legível	12	75
9. Prescrição confusa	3	19
10. Sendo prescrição do SUS não adotou nome genérico	9	56
11. Prescrição não escrita por extenso ou uso de abreviaturas sobre a forma farmacêutica (cp, gts, comp) ou vias de administração (VO, IV, SC) ou quantidades (cx, fr, amp) ou intervalo de doses (h/h) ou “U” ao invés de “unidades”	16	100
12. Não escrito a concentração e/ou a quantidade total a ser fornecida de cada medicamento (número de comprimidos, drágeas, ampolas, envelopes, etc) de acordo com dose e duração do tratamento	15	94
13. Uso de zero depois da vírgula ou uso de decimais	3	19
14. Não escrito a dose e/ou via de administração do medicamento e/ou intervalo entre as doses	9	56
15. Não escrito a duração do tratamento	11	69
16. Não escrito horários de administração e/ou recomendações para melhorar o efeito terapêutico e/ou para evitar possíveis interações alimentar e/ou farmacológica, ou visando maior comodidade e/ou adesão	11	69
17. Há possível interação medicamento x medicamento de acordo com literatura	11	69
18. Há possível interação medicamento x alimento de acordo com a literatura	14	88
19. Dose total/dia de medicamento acima da dose máxima/dia	1	6
20. Outros	7	44
20.1. Informações adicionais ao que está prescrito pelo médico, sobre a dispensação (carimbos, anotações, quantidades de seringas, comprimidos e ampolas retiradas)	6	38

#### 5. 4. 1. Ausência de informações dos pacientes

A falta do nome completo do paciente foi observada em 6% (n=1) das prescrições. Tal valor pode ser comparado com o obtido no estudo de Mastroianni (2009) realizado em Araraquara, em que 0,2 % de 1.335 prescrições apresentaram ausência do nome completo do

paciente. Além disso, foi observado que em 100% das prescrições analisadas havia ausência de outras informações sobre o paciente como, idade e endereço.

A ausência do nome completo do paciente na prescrição contribui para a ocorrência de troca de prescrições entre homônimos, possibilidade que pode ser evitada através da adequada identificação do paciente (NÉRI et al., 2011). Já a omissão de informações que localizam o paciente é muito descrita em estudos realizados em hospitais, onde se deve informar o leito e a clínica em que o paciente está internado (NÉRI et al., 2011; WEBER et al., 2012). Pois, no hospital há maior probabilidade de se realizar a farmacoterapia em paciente errado, ou ainda o paciente certo não receber a medicação no momento certo (NÉRI et al., 2011; WEBER et al., 2012).

Com isso a identificação completa do paciente é algo crucial para a segurança da farmacoterapia, uma vez que a falta de informações sobre o mesmo pode fazer com que seja administrado medicamento em um paciente errado (CARDINAL et al., 2012).

#### **5. 4. 2. Ausência de informações sobre o prescritor, local e data da prescrição**

A omissão e/ou apresentação de forma ilegível de informações do prescritor (nome completo, carimbo e número de inscrição no respectivo conselho) foi observada em 25% (n=4) das prescrições. No entanto, 100% das PM apresentaram a assinatura do prescritor.

A identificação completa do prescritor confere a receita validade legal, e quando essas informações estão ilegíveis ou omissas as prescrições não devem ser dispensadas ou cumpridas (NÉRI et al., 2011).

A falta do endereço e/ou telefone do prescritor ou da instituição onde este trabalha foi observada em 94% (n=15) das prescrições. Já a data de prescrição foi omitida em 13% (n=2). A ausência dos dados completos do prescritor e do local onde este trabalha compromete a



segurança da prescrição, pois interfere diretamente na comunicação nos casos de esclarecimentos de dúvidas ou ocorrência de problemas relacionados ao uso de medicamentos (NÉRI et al., 2011; CAVALHEIRO, 2011). Já a data é um dado que confere validade à prescrição e, além disso, o processo de dispensação é realizado baseado na duração do tratamento prescrito, partindo-se da data de prescrição. Portanto a omissão desta também pode comprometer a segurança da prescrição e ocasionar erros de medicação (WEBER et al., 2012; NÉRI et al., 2011; AGUIAR et al., 2006).

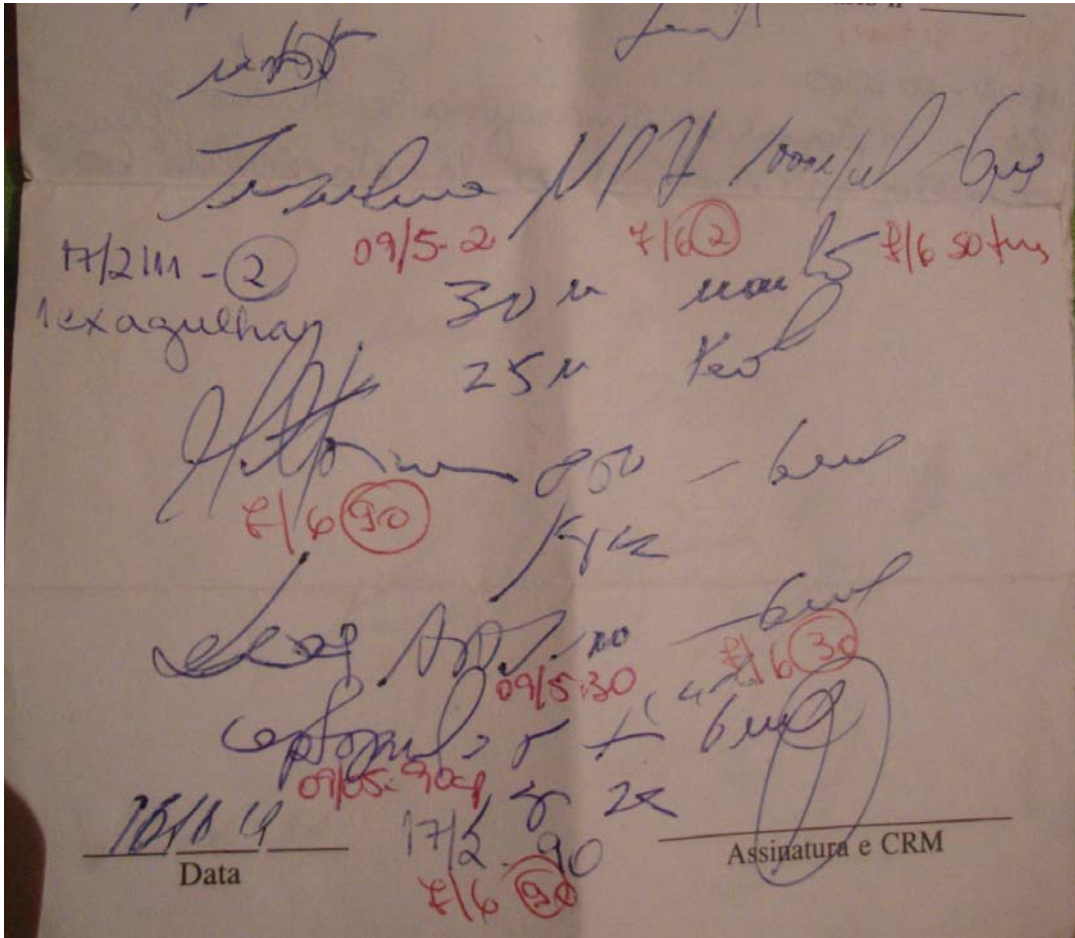
### **5. 4. 3. Ilegibilidade das prescrições**

No presente estudo 75% (n=12) das prescrições avaliadas apresentaram ilegibilidade. Sendo que, 19% (n=3) das prescrições foram consideradas como confusas.

É vetado ao médico prescrever de forma ilegível de acordo com o Código de Ética Médica, pois não importa quão precisa ou completa seja uma prescrição, se ela não puder ser lida e entendida pelo paciente (AGUIAR et al., 2006).

Para que haja uma redução no comprometimento da segurança das prescrições Weber e cols. (2012) sugere uma padronização do ato de prescrever e adoção da prescrição digitada. Além do mais, Mastroianni (2009) afirma que existem softwares desenvolvidos, que permitem apenas a emissão de prescrições completas com todos os campos e informações preenchidas, evitando assim falhas no processo de medicação.

Uma receita médica confusa compromete a segurança da prescrição, pois prejudica o entendimento do conteúdo que está prescrito, como pode ser observado na Figura 5 seguinte. A Figura 5 mostra anotações sobre a dispensação, em conjunto com as informações da estratégia terapêutica prescrita. O resultado é um aglomerado de informações, que podem confundir a leitura correta da terapêutica no momento da administração do medicamento pelo paciente.



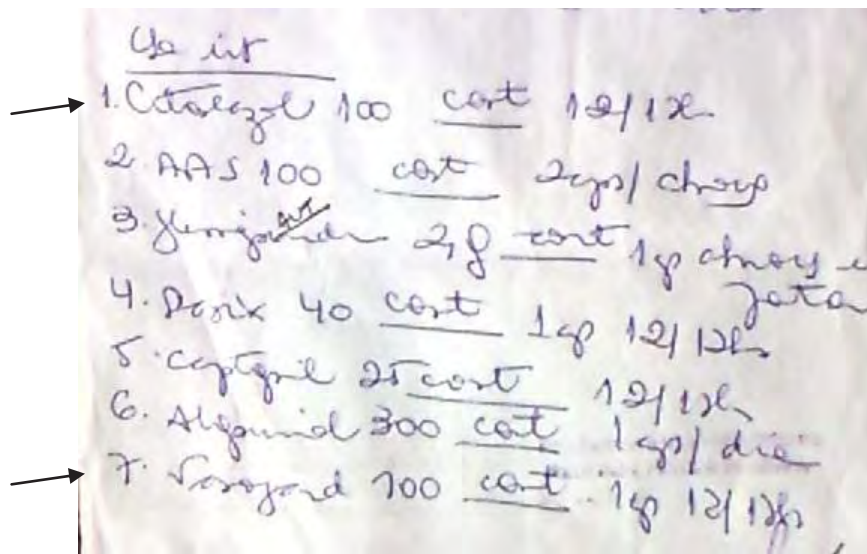
**Figura 5.** Foto de uma prescrição considerada confusa, cedida gentilmente por Dr<sup>a</sup> Silvia F. L. Cavalheiro.

A leitura das informações contidas na prescrição, Figura 5, é dificultada diante da ilegibilidade do conteúdo prescrito e da adição de anotações sobre a dispensação. Como o paciente pode estar seguro quanto à terapêutica prescrita, se ele não entende o que está escrito? Até mesmo um farmacêutico pode encontrar dificuldades para interpretar essa prescrição.

#### 5. 4. 4. Não adoção da denominação comum brasileira ou internacional

A porcentagem de prescrições que não adotaram a nomenclatura genérica foi de 56% (n=9). Sendo que, a utilização da nomenclatura genérica deve ser adotada em todas as prescrições provenientes do SUS de acordo com a legislação (BRASIL, 1999). A não

utilização da DCB ou DCI pode dificultar a identificação do medicamento em função da confusão entre os nomes comerciais e genéricos (SOUZA, 2012). Além disso, o prescritor pode se confundir e acabar prescrevendo o mesmo medicamento duas vezes, como pode ser observado na Figura 6.



**Figura 6.** Foto de uma prescrição contendo o mesmo princípio ativo duas vezes, cedido gentilmente pela Dr<sup>a</sup> Sílvia F. L. Cavaleiro.

Na receita médica da Figura 6, o prescritor pode ter se confundido, quando utilizou além da nomenclatura genérica (cilostazol) a comercial (Vasogard®) para o mesmo medicamento. O que acarretou na prescrição dupla do fármaco cilostazol. Isso pode resultar em um problema relacionado com o medicamento, podendo até ocasionar efeitos adversos por dose excessiva. Além disso, se o profissional dispensador não estiver preparado o suficiente, ele irá dispensar os dois medicamentos considerando-os como diferentes.

#### 5. 4. 5. Uso de abreviaturas na prescrição médica

A prescrição não escrita por extenso, utilizando abreviaturas sobre a forma farmacêutica, via de administração, intervalo de doses e unidade(s) foi observada em 100% das prescrições. O uso da abreviação para unidade “U” foi a mais utilizada.

A utilização de abreviaturas em prescrições médicas está entre as causas mais citadas de erros de medicação por seu potencial de confusão e falhas de comunicação (ROSA et al., 2009). Com isso organizações como, por exemplo: *American Society of Health-System Pharmacists* e *National Coording Council for Medication Error Reporting and Prevention* condena o uso de abreviaturas em prescrições (CARDINAL et al., 2012).

#### **5. 4. 6. Prescrição inadequada das variáveis relacionadas à farmacoterapia**

A informação da dose e/ou via de administração do medicamento, bem como os intervalos entre as doses não estavam presentes em 56% (n=9) das prescrições. Não houve recomendação dos horários de administração dos medicamentos em 69% (n=11) das prescrições, o que pode favorecer o aparecimento de possíveis interações (medicamento-medicamento e medicamento-alimento).

As informações a respeito da frequência/horário de administração é uma informação essencial da prescrição. Já que, a especificação do esquema terapêutico deve ser individualizada. Portanto, é fundamental a presença da frequência/horário de administração nas receitas, a fim de garantir a segurança da terapêutica prescrita e evitar a ocorrência de possíveis interações (CRUCIOL-SOUZA et al., 2008; WEBER et al., 2012). Além do mais, a presença destas informações é exigida legalmente (BRASIL, 1973).

A concentração e/ou quantidade total a ser fornecida de acordo com a dose e duração do tratamento foi ausente em 94% (n=15) das prescrições. Já a duração do tratamento não foi mencionada em 69% (n=11) das prescrições.

A ausência da concentração do medicamento pode ocasionar a administração de outras dosagens, caso haja mais de uma apresentação do mesmo fármaco. Assim, a segurança do tratamento torna-se comprometida podendo até ocorrer resultados negativos associados ao medicamento, por quantidade de dose ineficaz ou acima da tolerada.

### 5. 4. 7. Interação medicamentosa entre os medicamentos prescritos

Na TTPM foi observado que 69% das prescrições apresentaram possibilidade de interação medicamentosa de acordo com a literatura.

A presença de polifarmácia (uso de mais de cinco medicamentos) foi observada em 43,75% (n=7) das prescrições. Esse dado indica uma contribuição para o aparecimento de eventos adversos e/ou falha terapêutica, devido ao aumento da possibilidade de interações entre os fármacos (MELGAÇO et al., 2011; MOURA et al., 2007). As interações observadas estão apresentadas nas Tabelas 8, 9, 10 e 11.

#### 5. 4. 7. 1. Interação Medicamentosa entre a insulina NPH e os outros medicamentos prescritos

A Tabela 8 descreve a possibilidade de interação da insulina NPH com os outros medicamentos, bem como o possível efeito e a consequência final da interação.

**Tabela 8.** Possíveis interações medicamentosas com a insulina NPH prescrita observadas

Medicamentos (ATC)	Possível efeito	Consequência da Interação
Glimepirida (A10BB12)	Aumento da sensibilidade à insulina, gerando possível risco de hipoglicemia	Hipoglicemia
Glibenclamida (A10BB01)	Aumento do efeito terapêutico hipoglicemiante	
Atenolol (C07AB03)	Aumento da sensibilidade à insulina, gerando possível risco de hipoglicemia	
Captopril (C09AA01)	Aumento da sensibilidade à insulina, gerando possível risco de hipoglicemia	
Enalapril (C09AA02)	Risco de hipoglicemia	
Ramipril (C09AA05)	Aumento da sensibilidade à insulina, gerando possível risco de hipoglicemia	
Furosemida (C03CA01)	Redução do efeito hipoglicemiante, pois a hipocalcemia gerada por esse diurético reduz a resposta à insulina	Hiperglicemia
Hidroclorotiazida (C03AA03)	Redução do efeito hipoglicemiante	
Levotiroxina (H03AA01)	Risco de hiperglicemia	
Nifedipino (C08CA05)	Redução do efeito hipoglicemiante	
Diclofenaco (M01AB05)	Risco de hiperglicemia	
Clonidina (C02AC01)	Redução do efeito hipoglicemiante	

Dentro do estudo observou um número maior de prescrições contendo possibilidade de interação entre a insulina e os diuréticos. Os diuréticos podem antagonizar a ação da insulina, reduzindo a concentração sérica, ou ainda diminuindo a absorção desta, resultando em hiperglicemia como pode ser observado na Tabela 8. Porém, o tratamento da hipertensão associada ao DM2 utilizando diuréticos é recomendado pela SBD (2009). Assim, deve-se analisar o risco e o benefício deste tratamento para que a prescrição seja executada de forma segura.

Alguns estudos citam uma possível relação entre a depleção de potássio, causada por diuréticos tiazídicos, com a redução da sensibilidade à insulina e o aumento da resistência à insulina, porém os mecanismos envolvidos ainda não foram totalmente elucidados (Lexi-Interact<sup>TM</sup>; VERONÉS, 2008).

A associação racional da insulina com antidiabéticos orais visa à obtenção de níveis glicêmicos ideais em pacientes com a glicemia descontrolada, sem a necessidade de aumentar a dosagem de insulina (SBD, 2009). Assim, observa-se que algumas interações encontradas na literatura podem auxiliar na obtenção de resultados terapêuticos em determinados pacientes.

Algumas dessas interações podem ser minimizadas, quando há um planejamento do horário de administração desses medicamentos. O planejamento deve ser baseado no estudo farmacocinético e farmacodinâmico do fármaco isolado e ainda nas possibilidades de interações.

#### **5. 4. 7. 2. Interação Medicamentosa envolvendo os antidiabéticos orais prescritos**

As interações dos diabéticos orais com os outros medicamentos prescritos observadas, após a TTPM estão descritas na Tabela 9, a qual foi construída a partir de dados da literatura científica da base de dados LEXICOMP® (2012) e VADE-MÉCUM (2011).

**Tabela 9.** Possíveis interações medicamentosas com os antidiabéticos orais prescritos

Medicamento (ATC)	Possíveis interações	Possível efeito
	Medicamento (ATC)	
Glimepirida (A10BB12)	Ácido acetilsalicílico (B01BA06)	Hipoglicemia (efeito dependente da dose do AAS)*
	Captopril (C09AA01)	Hipoglicemia
	Furosemida (C03CA01)	Redução do efeito hipoglicemiante

\* Doses acima de 3g de AAS podem favorecer a interação.

Todas as prescrições que continham glimepirida prescrita concomitantemente com o AAS apresentaram dose de AAS abaixo da dose que favorece a interação. Diminuindo assim a ocorrência da possibilidade de interação entre os medicamentos.

A interação entre o captopril e a glimepirida resultando em hipoglicemia pode ser vantajoso no tratamento de alguns pacientes com DM2 (PR-Vade-Mécum®), que apresentam dificuldade em controlar a glicemia. Porém, é necessário observar e monitorar a glicemia frequentemente, avaliando assim a segurança frente à ocorrência de hipoglicemia.

#### **5. 4. 7. 3. Interação Medicamentosa envolvendo os anti-hipertensivos prescritos**

A observação de interações envolvendo os medicamentos anti-hipertensivos deve-se principalmente a associação entre esses medicamentos. Pois, atualmente reconhece-se a necessidade de associar medicamentos de diferentes classes terapêuticas, a fim de alcançar a normalização da pressão arterial (SANTOS et al., 2012). Entretanto, é importante que o clínico tenha em mente as potenciais interações entre os fármacos e as consequências esperadas. Pois assim, estas auxiliarão na execução de uma prescrição baseada nas ações terapêuticas mais seguras (SANTOS et al., 2012).

As possíveis interações medicamentosas envolvendo os anti-hipertensivos estão apresentadas na Tabela 10, a qual foi construída a partir de dados da literatura científica LEXICOMP® (2012) e VADE-MÉCUM (2011).

**Tabela 10.** Possíveis interações medicamentosas com anti-hipertensivos prescritos

Medicamentos (ATC)	Possíveis interações com	Possível efeito
	Medicamento (ATC)	
Clonidina (C02AC01)	Hidroclorotiazida (C03AA03)	Aumento do efeito hipotensor
	Enalapril (C09AA02)	
Furosemida (C03CA01)	AAS (B01AC06)	Redução do efeito diurético
	Alopurinol (M04AA01)	Aumento da concentração sérica do alopurinol
	Hidroclorotiazida (C03AA03)	Aumento do efeito hipotensor
Espironolactona (C03DA01)	Atenolol (C07AB03)	Aumento do efeito hipotensor
	Furosemida (C03CA01)	
	Cloreto de K <sup>+</sup> (A12BA01)	Aumento do risco de hipercalemia
	Captopril (C09AA01)	
Atenolol (C07AB03)	Furosemida (C03CA01)	Aumento do efeito hipotensor
	Captopril (C09AA01)	
Nifedipino (C08CA05)	Furosemida (C03CA01)	Aumento do efeito hipotensor
	Hidroclorotiazida (C03AA03)	
Captopril (C09AA01)	AAS (B01AC06)	Redução do efeito hipotensor
	Alopurinol (M04AA01)	Aumento das reações de hipersensibilidade ao alopurinol
	Cloreto de K <sup>+</sup> (A12BA01)	Aumento do risco de hipercalemia
	Furosemida (C03CA01)	Aumento do efeito hipotensor
Enalapril (C09AA02)	AAS (B01AC06)	Redução do efeito hipotensor
	Hidroclorotiazida (C03AA03)	Aumento do efeito hipotensor, principalmente hipotensão postural, e nefrotoxicidade
Ramipril (C09AA05)	Furosemida (C03CA01)	Aumento do efeito hipotensor
	Hidroclorotiazida (C03AA03)	
	Nifedipino (C08CA05)	
	AAS (B01AC06)	Redução do efeito hipotensor

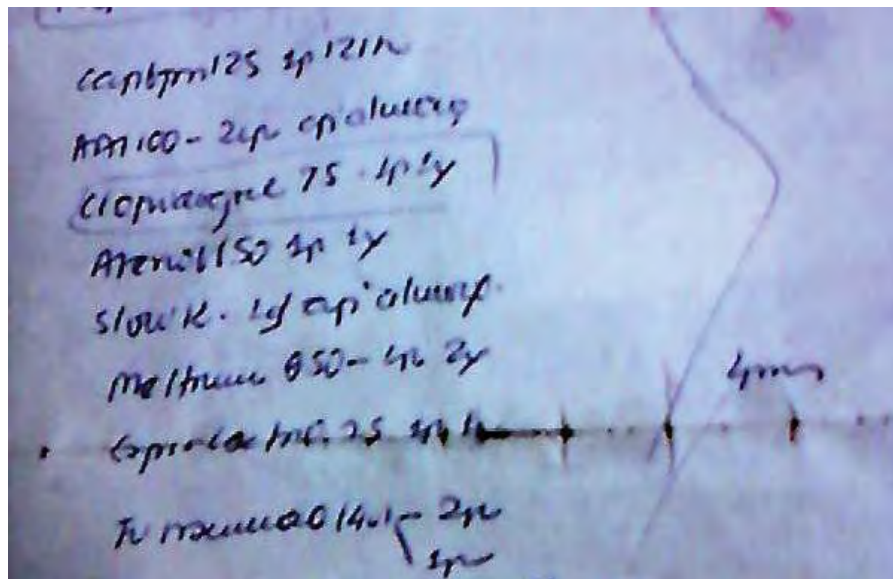
As interações descritas na Tabela 10 foram encontradas em destaque na literatura, e estão apresentadas de acordo com a interação encontrada na análise de cada prescrição.

As interações mais observadas no estudo foram entre os IECA e os diuréticos, sendo que a hipotensão é o possível efeito terapêutico dominante. No entanto, esse efeito é esperado



como resultado desta associação, devido ao efeito sinérgico. Neste caso, o prescritor pode ter buscado tal efeito para a eficácia do tratamento da hipertensão, porém a possibilidade dos riscos específicos não deve ser descartada no momento da prescrição (AMARAL e PERASSOLO, 2012).

Uma das receitas médicas apresentou uma prescrição de medicamentos, a qual deve ser destacada, como pode ser observado na Figura 7.



**Figura 7.** Foto da prescrição contendo possibilidade de interação medicamentosa. Cedida gentilmente por Dr<sup>a</sup> Silvia F. L. Cavalheiro.

Na receita acima a suplementação mineral de cloreto de potássio pode estar relacionada com um efeito adverso da furosemida. Pois, a furosemida pode aumentar a depleção de  $K^+$ , uma vez que aumenta a depleção do seu íon contrabalanceador magnésio (LEXI-DRUGS®; GOLAN et al., 2009). Porém, ao analisar a receita médica por completo, a prescrição da suplementação de  $K^+$  pode ter sido equivocada. Uma vez que o risco de hipercalemia pode ser aumentado quando ocorre associação entre o captopril, espironolactona e cloreto de  $K^+$ . A hipercalemia pode acarretar efeitos cardíacos potencialmente fatais (GOLAN et al., 2009). Portanto, é necessário um estudo melhor do caso para que a prescrição da suplementação seja segura e não aumente o quadro de hipercalemia.

#### 5. 4. 7. 4. Interação Medicamentosa entre os antiagregantes plaquetários e os outros medicamentos prescritos

A Tabela 11 apresenta as interações medicamentosas envolvendo os antiagregantes plaquetários nas prescrições analisadas, de acordo com a literatura científica (LEXICOMP®, 2012;VADE-MÉCUM, 2011).

**Tabela 11.** Possíveis interações medicamentosas com os antiagregantes plaquetários prescritos

Medicamentos (ATC)	Possíveis interações com	Possível efeito
	Medicamentos (ATC)	
Clopidogrel (B01AC04)	AAS (B01AC06)	Aumento da resposta antiagreganteplaquetária. Risco de hemorragia
	Ranitidina (A02BA02)	
AAS (B01AC06)	Cilostazol (B01AC04)	

Diante dos resultados obtidos é necessário um cuidado ao prescrever a associação destes medicamentos. Pois, de acordo com a literatura o efeito aditivo da associação entre os antiagregantes plaquetários pode aumentar o risco de ocorrer sangramento. No entanto, a literatura também menciona que o benefício de redução da mortalidade cardiovascular obtido pela associação dos antitrombóticos é superior ao risco de hemorragia em grupos selecionados (GOLAN et al, 2009). Porém, ao prescrever esses medicamentos deve-se levar em conta a possibilidade dos eventos adversos decorrentes da interação e avaliar as condições individuais em que se encontra cada paciente.

#### 5. 4. 8. Interação alimentar entre os medicamentos prescritos

A TTPM permitiu observar que 88% das prescrições (n=16) apresentavam possibilidade de interação fármaco-alimento de acordo com dados da literatura (Lexi-Drugs®). A Tabela 12 aborda as possíveis interações e o respectivo efeito farmacológico.

**Tabela 12.** Possíveis interações entre os medicamentos prescritos e os alimentos

Medicamentos (ATC)	Possível efeito com os alimentos
Insulina (A10AC01)	Desvia potássio do meio extracelular para intracelular e conseqüentemente reduz a concentração sérica de potássio. Possibilidade de hipocalcemia (redução da concentração sérica de potássio), que se não for tratada pode ocasionar arritmia ventricular, paralisia respiratória e até mesmo morte
Metformina (A10BA02)	Redução da absorção da metformina
Hidroclorotiazida (C03AA03)	Redução da concentração do fármaco
Furosemida (C03CA01)	Redução dos níveis séricos
Espironolactona (C03DA01)	Aumento da absorção
Atenolol (C07AB03)	Redução da concentração sérica do atenolol
Nifedipino (C08CA05)	Redução dos níveis séricos, e se tomado com toranja aumento dos efeitos colaterais vasodilatadores.
Captopril (C09AA01)	Redução da concentração sérica. Dietas ricas em potássio podem ocasionar hipercalemia severa. Interação com alimentos que apresentam propriedade hipotensora, por exemplo, alho.
Enalapril (C09AA02)	
Ramipril (C09AA05)	
Cilostazol (B01AC23)	Alimentos gordurosos e suco de toranja podem aumentar a concentração do fármaco
Sinvastatina (C01AA01)	Redução dos níveis séricos de sinvastatina
Levotiroxina (H03AA01)	Redução dos níveis séricos do fármaco

A interação alimentar envolvendo a insulina pode resultar em um quadro de hipocalcemia, conforme descrito na Tabela 12. Este resultado também pode responder um possível quadro de hipocalcemia, envolvendo a suplementação de  $K^+$ , abordado na prescrição ilustrada pela Figura 7 (p. 64). Em que, a possibilidade de hipocalcemia foi interpretada como um dos efeitos adversos da furosemida. Assim, entende-se que um possível quadro de hipocalcemia pode ser devido aos efeitos conjugados da insulina e da furosemida.

Nas prescrições de metformina a recomendação do horário de administração após as refeições foi encontrada em 31,25% (n=5) das PM. Esta recomendação reduz a possibilidade

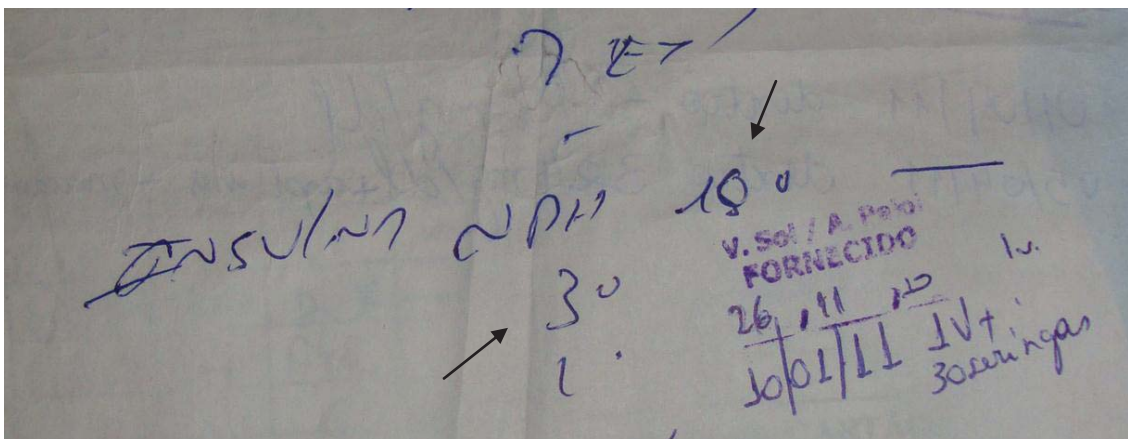
de interação entre o alimento e o medicamento, melhorando assim os resultados da farmacoterapia.

A prescrição de levotiroxina apresentou indicação de administração do fármaco em jejum. Diante dessa informação, a possibilidade de redução da absorção do fármaco é reduzida e o tratamento torna-se eficaz.

Assim, para que a prescrição seja segura e não comprometa a eficácia da farmacoterapia ela também deve apresentar uma recomendação do horário de administração dos medicamentos. Além disso, a indicação de quais tipos de alimentos que devem ser evitados, durante o tratamento com o determinado fármaco, tornará a prescrição mais completa e segura.

### 5. 5. Avaliação da segurança da insulina prescrita

Todas as receitas médicas de insulina apresentaram prescrição com uso de abreviaturas da unidade (“U”) ou unidade internacional (“UI”). Sendo que, muitas vezes tal sigla poderia ser erroneamente confundida por um zero, ocasionando uma interpretação de uma dosagem 10 vezes maior do que a prescrita de insulina, o que compromete a segurança na administração desse medicamento (ROSA et al., 2009; NÉRI et al., 2011; BENETOLI, 2011). Como pode ser observado na Figura 8.



**Figura 8.** Parte de uma das prescrições que apresenta o uso da abreviatura “U”, a qual pode ser confundida por um zero. Foto cedida gentilmente por Dr<sup>a</sup> Silvia F. L. Cavalheiro.

Diante da prescrição (Figura 8), pode-se questionar qual a real dosagem prescrita. De acordo com o que está prescrito a dosagem pode ser 3 unidades, ou ainda 30 unidades, caso o prescritor tenha omitido o termo unidade (“U”). Nesta prescrição a dosagem não está clara, ela está “confusa”. Além disso, ao rasurar a informação relacionada com a dosagem do tipo de insulina NPH, o prescritor gerou diversas possibilidades de interpretações sobre a quantidade de unidades a ser administrada, podendo ser 10, 100, 15 ou 150 unidades. Ou ainda, o prescritor pode ter escrito a concentração que deve ser fornecida, 100 unidades/ml. Tendo em vista, que o posto de saúde distribui insulina humana NPH 100 unidades/ml, de acordo com a Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUNE), fornecida pela Secretária da Saúde de Araraquara.

Outra observação importante, que compromete a segurança da prescrição de insulina (Figura 8, p. 67) é a presença do carimbo de dispensação sob as informações da terapêutica prescrita. A presença do carimbo interfere na leitura do que está prescrito, podendo resultar em uma possível interpretação equivocada da farmacoterapia (NÉRI et al., 2011). Erros na leitura podem ocasionar problemas para a administração segura da insulina (GIMENES, 2009).

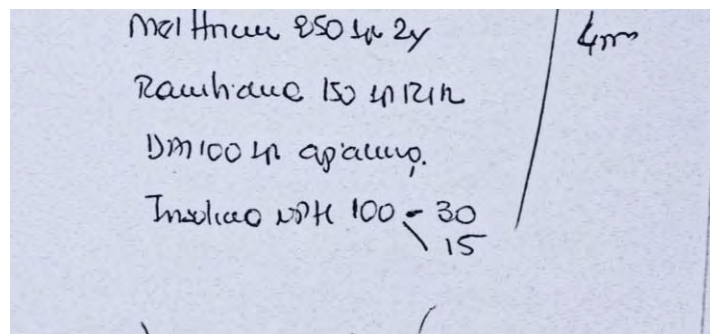
Com o intuito de minimizar esses problemas o uso de abreviatura foi proibido, de acordo com o Decreto nº 20.931/32. Além do mais, o uso de “U” para unidade está inserido na relação de abreviaturas proibidas pela *Join Commission on the Accreditation of Health Care Organizations* (GAUNT e COHEN, 2007; NÉRI et al., 2011).

O controle do processo de dispensação poderia ser realizado anexando uma folha à prescrição. Esta folha deveria conter os dados do paciente em conjunto com as informações a respeito do quanto foi dispensado e o que foi dispensado. Assim, não haveria comprometimento da segurança das prescrições, principalmente das de insulina. Tendo em vista que, a insulina é um medicamento considerado como potencialmente perigoso, devido

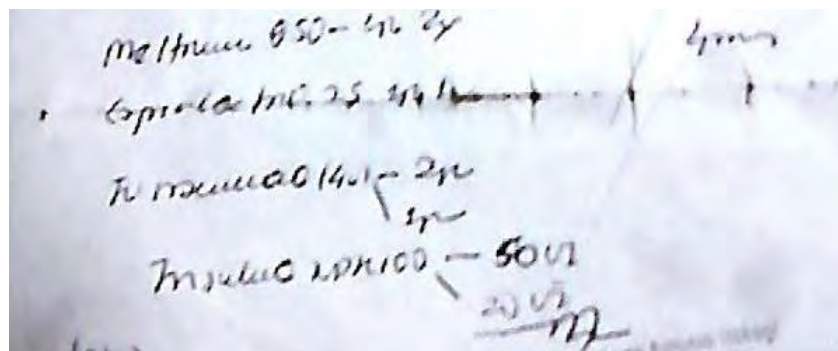
aos riscos decorrentes de um possível quadro de hipoglicemia severa (ROSA et al., 2009; SBD, 2009). Algumas sedes de distribuição de medicamentos já apresentam um modelo semelhante ao mencionado, caso que foi observado durante o estágio.

A ausência do horário de administração da insulina na prescrição pode induzir um erro de medicação sério, por exemplo, na Figura 9 não há especificação do horário de administração da insulina. Com isso, o paciente pode vir a administrar 30 unidades pela manhã e 15 unidades à tarde, ou 30 no período da tarde e 15 unidades à noite. Diante disso, o objetivo de controlar a glicemia torna-se dificultado, pois a não clareza do horário pode provocar a administração de uma dose de insulina, que não condiz com a quantidade real necessária, acarretando assim em consequências como, hiperglicemia e/ou hipoglicemia.

As Figuras 8 e 9 apresentam prescrições de insulina com o horário de administração ausente.



**Figura 9.** Parte de uma das prescrições que apresenta ausência do horário de administração de insulina. Foto cedida gentilmente por Dr<sup>a</sup> Silvia F. L. Cavalheiro.



**Figura 10.** Parte de uma prescrição que apresenta ausência do horário de administração de insulina. Foto cedida gentilmente por Dr<sup>a</sup> Silvia F. L. Cavalheiro.

A ausência do horário de administração das doses de insulina observado nas Figuras 8 e 9 (p. 69) comprometem a eficácia do regime terapêutico, que pode gerar um tratamento inefetivo e inadequado. Além de, transferir a responsabilidade do tratamento para o paciente, tal situação interfere diretamente na segurança da prescrição (MASTROIANNI, 2009; GIMENES, 2009).

A prescrição deve conter todas as informações sobre o modo de usar o medicamento (via de administração, horário/frequência da administração, dosagem e duração de tratamento), pois esta é um documento, que orientará o paciente, ou o cuidador, no momento da administração e o farmacêutico, que é o responsável pela dispensação. Qualquer ausência ou ilegibilidade dessas informações comprometem a segurança da prescrição e consequentemente do tratamento do paciente.

## **6. Conclusão**

O presente estudo encontrou, através da TTPM, problemas que pudessem comprometer a segurança das prescrições de insulina em todas as receitas médicas analisadas. Os problemas envolviam ausência de informações exigidas legalmente, utilização de abreviaturas e presença de possíveis interações (medicamentosas e alimentar), os quais podem ocasionar erro de medicação, afetando assim a eficácia do tratamento com a insulina, e também colocando em risco a vida do paciente com DM, que necessita de insulina.

Com esse estudo piloto verificou a necessidade de mais estudos, que envolvessem a segurança da prescrição de insulina, os quais já estão em andamento.

## 7. Referências Bibliográficas

ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, vol. 33, supplement 1, January 2010 (a).

ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. **Diabetes Care**, v. 33, n. 6, p. 1395-1402, 2010(b).

ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes-2011. **Diabetes Care**, vol.3, supplement 1, January 2011.

AGUIAR, G.; SILVA, L. A.; FERREIRA, M. A. Ilegibilidade e ausência de informação nas prescrições médicas: fatores de risco relacionados a erros de medicação. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, vol. 19, n. 2, p. 84-91, 2006.

ALBA, J. E.; ESCOBAR, J. C.; ESCOBAR, G. M. Patrones de prescripción de antidiabéticos em um grupo de pacientes colombianos. **Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health**, v. 22, n. 2, p. 124-131, 2007.

AMARAL, D. M.; PERASSOLO, M. S. Possíveis interações medicamentosas entre os anti-hipertensivos e antidiabéticos em participantes do grupo HIPERDIA de Parobé, RS (uma análise teórica). **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 1, p. 99-105, 2012.



ARAÚJO, P. T.; UCHÔA, S. A. Avaliação da qualidade da prescrição de medicamentos de um hospital de ensino. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 1, n. 16, p. 1107-1114, 2011.

BENETOLI, A. et al. Abreviaturas perigosas e descrições inadequadas de dose em prescrições de medicamentos. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar Serviço de Saúde de São Paulo**, v. 2, n. 1, p. 10-14, 2011.

BENJAMIN, D. Reducing medication erros and increasing patient safety: case studies in clinical pharmacology. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 43, p.768-83, 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada ANVISA n.º 16, de 02 de março de 2007. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 05 de março de 2007. Disponível em: <<http://www.interfarma.org.br/site2/images/Site%20Interfarma/Informacoesdosetor/RE/Registro/2007/RDC%2016-07.pdf>>. Acesso em: 06 de mai. 2012.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informe da SNVS: Informações sobre segurança da pioglitazona (Actos®). **Sociedade Brasileira de Diabetes**, setembro 2010. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/sala-de-noticias/noticias-nacionais/1514>>. Acesso em: 16 de abr. 2012.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Victoza (liraglutida): Anvisa esclarece questões sobre indicação e segurança do medicamento. Informe SNVS/Anvisa/Novig/GFARM nº 07, de 06 de setembro de 2011. Disponível em: <<http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/j3Q>>. Acesso em: 16 de abr. 2012.

BRASIL. Lei n.º 5.991, de 17 de dezembro de 1973. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 19 de dezembro de 1973. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/lei\\_5991\\_73.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/lei_5991_73.htm)>. Acesso em: 06 de maio, 2012.

BRASIL. Lei n.º 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 10 de fevereiro de 1999. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/legis/leis/9787\\_99.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/leis/9787_99.htm)>. Acesso em: 06 de maio, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Formulário Terapêutico Nacional 2008: Rename 2006. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/multimedia/paginacartilha/docs/FTN.pdf>>. Acesso em: 06 de maio, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)**. 7ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 250p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/anexos\\_rename\\_2012\\_pt\\_533\\_11\\_06\\_2012.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/anexos_rename_2012_pt_533_11_06_2012.pdf)>. Acesso em: ago. 2012.

BRASIL. Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 12 de maio de 1998. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/344\\_98.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/344_98.htm)>. Acesso em: 06 de maio, 2012.(a)

BRASIL. Portaria GM/MS nº 3.916 de 30 de outubro de 1998. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 10 de novembro de 1998. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/portaria\\_3916\\_98.pdf](http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/portaria_3916_98.pdf)>. Acesso em: 06 de maio, 2012. (b)

BRASIL. Portaria MS nº 2.583 de 10 de outubro de 2007. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 15 de outubro de 2007. Disponível em: <[http://www.saude.al.gov.br/sites/default/files/portaria2583\\_10\\_10\\_2007.pdf](http://www.saude.al.gov.br/sites/default/files/portaria2583_10_10_2007.pdf)>. Acesso em: 03 de set. 2012.

BRASIL. Resolução do Conselho Federal de Farmácia n.º 357, de 20 de abril de 2001. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 27 de abril de 2001. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/97/resolucao357.pdf>>. Acesso em: 06 de maio, 2012.

CARDINAL, L. S. et al. Caracterização das prescrições medicamentosas em unidade de terapia intensiva adulto. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 24, n. 2, p. 151-156, 2012.

CARVALHEIRA, J. B.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M.J. Vias de sinalização da Insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, vol. 46, n. 4, 2002.

CAVALHEIRO, S. F. Tese de Doutorado: Desenvolvimento e avaliação de um protocolo de atenção farmacêutica intensiva com metodologia educacional de empoderamento para adultos com Diabetes Mellitus tipo 2 – estudo translacional fase 1. **Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unesp: Araraquara**, 2011. 201f.

CHAPMAN, T. M.; PERRY, C. M. Spotlight on insulin detemir in type 1 and 2 diabetes mellitus. **Bio drugs**: v. 19, n. 1, p. 67-69, 2005.

CRUCIOL-SOUZA, J. M.; THOMSON, J. C.; CATISTI, D. G. Avaliação de prescrições medicamentosas de um hospital universitário brasileiro. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 32, n. 2, p. 188-196, 2008.

DELUCIA, R. et al. **Farmacologia Integrada**. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2007. p. 603-615.

FURTADO, M. V.; POLANCZYK, C. A. Prevenção cardiovascular em pacientes com diabetes: revisão baseada em evidências. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v. 51, n. 2, 2007.

GAUNT, M. J.; COHEN, M. R. **Error-prone abbreviations and dose expressions**. In: American Pharmacists Association. *Medican errors*. 2ed. Washington, p. 153-171, 2007.

GENUTH, S. Type 1 diabetes mellitus. Revisado por Cavalcanti, E. **ACP Medicine**, 2008, p. 1-19. Disponível em: <[http://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/4497/diabetes\\_melito\\_tipo\\_1.htm](http://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/4497/diabetes_melito_tipo_1.htm)>. Acesso em: 17 de abr. 2012.

GIMENES, F. R. et al. Influência da redação da prescrição médica na administração de medicamentos em horários diferentes do prescrito. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 22, n. 4, p. 380-384, 2009.

GOLAN, D. E. et al. **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia**. 2ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 952p.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 1460-1487p.

GONTIJO, M. F., et al. Uso de anti-hipertensivos e antidiabéticos por idosos: inquérito em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Rio de Janeiro: **Caderno de Saúde Pública**, v.28, n. 7, p. 1337-1346, 2012.

GUIDONI, C. M. et al. Prescription patterns for diabetes mellitus and therapeutic implications: a population-based analysis. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**: v. 56, n. 2. p. 120-127, 2012.

HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 987-1004, 2011.

HIRSCH, I. B. Insulin analogs. **The New England Journal of Medicine**, v. 325, p. 174-183, 2005.

IDF (International Diabetes Federation). One adult in ten will have diabetes by 2030. 5ed. **Diabetes Atlas**, 2011. Disponível em: <<http://www.idf.org/media-events/press-releases/2011/diabetes-atlas-5th-edition>>. Acesso em: 30 de mar. 2012.

KOCZMARA, C.; JELINCIC, V.; DUECK, C. Dangerous abbreviations: “U” can make a difference! **Dynamics**, v. 16, n. 3, p. 11-15, 2005.

KUMAR, V. et al. **Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 8ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 1140-1148p.

LEXICOMP ONLINE. **Monografia da Insulina R**. Barueri: Editora Manole. Disponível em: <<https://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline>>. Acesso em: 30 de out. 2011.

LEXICOMP ONLINE. **Base de dados sobre medicamentos: Lexi-Drugs®**. Barueri: Manole, 2012. Disponível em: <<https://online.lexi.com/lco/action/drugid>>. Acesso em: 26 de jul. 2012.

MACEDO, G. et al. Diabetes Mellitus Tipo 2: Insulinização. **Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina: Projeto Diretrizes**, 2011. 14p.

MALERBI, D. As glitazonas: o avesso do avesso. [S.l.]: SBD, 2011. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/colunistas-da-sbd/diabetes-hoje/1893-as-glitazonas>>. Acesso em: 16 de abr. 2012.

MASTROIANNI, P. C. Análise dos aspectos legais das prescrições de medicamentos. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 2, p. 173-176, 2009.

MELGAÇO, T. B. et al. Polifarmácia e ocorrências de possíveis interações medicamentosas. Belém: Universidade Federal do Pará, Faculdade de Farmácia, 2011.

MOORADIAN, A. D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. **Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism**, v. 5, n. 3, p. 150-159, 2009.

MORALES, L.M. Liraglutida em diabetes tipo 2: selección de pacientes y guia clínica para su utilización. Elsevier Doyma: **Semergen**, v. 36, 4p., 2010.

MOURA, C. S.; RIBEIRO, A. Q.; MAGALHÃES, S. M. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições médicas do hospital das clínicas da universidade federal de minas gerais (Brasil). **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 4, p. 596-601, 2007.

NCCMERP – NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION. What is a medication Error? Disponível em: <<http://www.nccmerp.org/aboutMedErrors.html>>. Acesso em: 06 de maio 2012.

NELSON, L. D.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de lehninger**. 4.ed. São Paulo: Sarvier, 2006. 874-887p.

NÉRI, E. D. et al. Erros de prescrição de medicamentos em um hospital brasileiro. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 3, p. 306-314, 2011.

OBRELI, N. P.; FRANCO, W. P.; CUMAN, R. K. Avaliação da farmacoterapia anti-hipertensiva em pacientes diabéticos atendidos no sistema único de saúde (SUS) na rede municipal de saúde de Salto Grande, SP. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 3, p. 323-329, 2009.

PENILDON, S. et al. **Farmacologia**. 7ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2006. 1369p.

PIRES, A. C.; CHACRA, A. R. A evolução da insulinoterapia no Diabetes Melito Tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 52, n. 2. p. 268-278, 2008.

RAMOS, C. C.; SILVA, D. A. Prevalência da politerapia a partir da avaliação de prescrições médicas. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 1, n. 1, 2010.

RANG, P. H. et al. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 397-409p.

ROSA, M. B.; PERINI, E.; ANACLETO, T. A.; NEIVA, H. M.; BOGUTCHI, T. Erros na prescrição hospitalar de medicamentos potencialmente perigosos. **Revista Saúde Pública**, v. 43, n. 3, p. 490-498, 2009.

SANTOS, J. C.; JUNIOR, M. F.; RESTINI, C. B. Potenciais interações medicamentosas identificadas em prescrições a pacientes hipertensos. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v.10, n. 4, p. 308-317, 2012.

SBC – SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, supl. 1, p. 1-51, 2010.

SBD – SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009**. 3.ed. Itapevi, SP, 2009. 400p.



SBD – SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Algoritmo para o tratamento do Diabetes tipo 2:** Posicionamento Oficial da SBD, nº 3, jul. 2011.

SBD – SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. São 12 milhões de diabéticos no Brasil. SBD, 2012. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/sala-de-noticias/2116-sao-12-milhoes-de-diabeticos-no-brasil>>. Acesso em: 03 de set. 2012.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.701.

SOUZA, J. M. et al. Avaliação dos indicadores de prescrição e da demanda atendida de medicamentos no sistema único de saúde de um município do sul do estado de santa catarina. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 1, p. 107-113, 2012.

STRIPPOLI, G. F. et al. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II para prevenir la progresión de la nefropatía diabética. La Biblioteca Cochrane Plus, n. 4, 2008. 10p.

VALLA, V. Therapeutics of Diabetes Mellitus: Focus on Insulin Analogues and Insulin Pumps. **Experimental Diabetes Research**, 2010. 14p.

VERONÉS, L. L.; SIMÕES, M. J. N. Análise da prescrição de medicamentos de pacientes hipertensos atendidos pelo SUS da rede municipal de saúde de Rincão- SP. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 29, n.1, p. 45-51, 2008.

WANNMACHER, L. Novas Insulinas: qual a real vantagem?. Brasília: **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**, vol. 2, n. 8, p. 1-6, 2005.

WEBER, D.; BUENO, C. S.; OLIVEIRA, K. R. Análise das prescrições medicamentosas de um hospital de pequeno porte do noroeste do estado do rio grande do sul. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n.1, p. 139-145, 2012.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Media centre. **Diabetes**. Fact sheet, n.312, 2011. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>>. Acesso em: 30 de mar. 2012. (a)

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 14ed. Oslo, 2011. 286p.(b)

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. ATC/ DDD index 2012. **WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology**. Disponível em: <[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)>. Acesso em: jul. 2012.