

Gonçalo da Silva Pacheco

A Farmacogenómica no tratamento da Diabetes

Orientador: Professor Doutor João Guilherme Costa

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

Lisboa

2020

Gonçalo da Silva Pacheco

A Farmacogenómica no tratamento da Diabetes

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias no dia 15 de junho de 2020, perante o júri nomeado pelo Despacho de Nomeação nº 68/2020 de 20 fevereiro de 2020 com a seguinte composição:

Presidente:

Prof. Doutor Luís Monteiro Rodrigues

Arguente:

Prof^a. Doutora Ana Sofia Fernandes

Orientador:

Prof. Doutor João Guilherme Costa

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2020

Resumo

A diabetes é uma doença que está relacionada com a história familiar, estilo de vida, tipo de dieta e idade. É uma patologia complexa, com várias classificações e uma etiologia ainda por compreender totalmente. É um dos problemas de saúde pública mais graves, registando-se num espaço de 27 anos o aumento do número de pessoas diagnosticadas com diabetes em 250 milhões e estima-se que daqui a 25 anos esse número irá aumentar para 130 milhões. O número de diabéticos que estão por diagnosticar é muito elevado, representando cerca de 44% dos doentes. As complicações que resultam da diabetes são uma das maiores preocupações associadas a esta doença e assim, torna-se muito importante identificá-las e intervir.

Atualmente, as opções terapêuticas para a diabetes tipo 2 não são muito variadas. Existem várias combinações que podem ser prescritas consoante as patologias concomitantes dos doentes. Os fármacos mais utilizados são a metformina e a associação de metformina com inibidores da DPP-4.

A farmacogenómica é uma área muito importante que utiliza a informação genética, de forma a otimizar os tratamentos farmacológicos, procurando aumentar a eficácia e a segurança dos mesmos. A farmacogenómica está intimamente associada com a medicina personalizada e com o desenvolvimento de novos fármacos, através da utilização de diversas ferramentas e de biomarcadores, em busca de polimorfismos genéticos relevantes que estejam relacionados com a doença ou com a terapêutica.

Apesar dos progressos significativos relacionados com a aplicação da farmacogenómica na diabetes, esta é ainda uma área de investigação emergente que depende da colaboração entre instituições académicas, privadas, agências reguladoras e da indústria farmacêutica.

Palavras-chave: Diabetes, Farmacogenómica, Polimorfismos, Eficácia, Segurança

Abstract

Diabetes is a disease that is related to family health history, lifestyle, type of diet and age. It is a complex pathology, with numerous classifications and an etiology yet to be fully understood. It's one of the most serious public health problems, with a 250 million in the number of people diagnosed with diabetes in 27 years and it is estimated that in 25 years this number will increase to 130 million. The number of undiagnosed diabetics is very high, reaching 44% of patients. The complications that result from diabetes are one of the major concerns associated with this disease and therefore, it becomes very important to identify them and to interfere.

Currently, the available therapeutic options for type 2 diabetes are not very varied. There are several therapeutic combinations that can be prescribed based on the patient's concomitant diseases. The most used drugs are metformin and the association of metformin with DPP-4 inhibitors.

Pharmacogenomics is a very important area that uses the genetic information in order to optimize pharmacological treatments, by seeking the increase of the efficacy and safety. Pharmacogenomics is closely associated with personalized medicine and with the development of new drugs, through the use of various tools and biomarkers, looking for relevant genetic polymorphisms that are related with the disease or with therapy.

Despite significant progress related to the application of pharmacogenomics in diabetes, this is still an emerging field that depends on collaboration between academic and private institutions, regulatory agencies and the pharmaceutical industry.

Keywords: Diabetes, Pharmacogenomics, Polymorphisms, Efficacy, Safety

Lista de Abreviaturas

ABCC8 – ATP-binding cassette subfamily C member 8

ADA – Associação Americana de Diabetes

ADME – Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção

AIM – Autorização de introdução no mercado

AMPK – Monofosfato-adenosina proteína cinase ativada

AQP2 – Aquaporina 2

ATP – Trifosfato de adenosina

CAD – Cetoacidose diabética

CYP2C9 – Citocromo P450 2C9

CYP2C8 – Citocromo P450 2C8

DGS – Direção Geral de Saúde

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DPP-4 – Dipeptidil peptidase 4

EHH – Estado hiperosmolar hiperglicémico

GADA – Anticorpos de glutamato descarboxilase

GCG – Gene codificador de proglucagon

GLP-1 – Glucagon *like peptide-1*

GLUTs – Transportadores de glicose

GSV – Vesículas de armazenamento dos GLUTs

GWAS – *Genome-wide Association Studies*

HbA1c – Hemoglobina glicada

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HGP – Projeto Genoma Humano

IBPs – Inibidores da bomba de prótons

IMC – Índice de massa corporal

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde

INSEF – Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico

INSR – Recetor de insulina

ITLN1 – Omentina

KCNJ11 – Potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 11

Kir6.2 – Retificador interno de potássio 6.2

L-GPC – Linoleo-glicerofosfocolina

MARD – Diabetes moderada relacionada com a idade

MATE1 – *Multidrug and toxin extrusion transporter-1*

MATE2 – *Multidrug and toxin extrusion transporter-2*

MOD – Diabetes moderada relacionada com obesidade

MODY – *Maturity-Onset Diabetes of the Young*

NFATC2 – Fator nuclear de células T ativadas dependentes de calcineurina

NOS1AP – Proteína adaptadora de óxido nítrico sintase 1

OMS – Organização Mundial de Saúde

OCT1 – Transportador orgânico de cationes 1

OCT2 – Transportador orgânico de cationes 2

P53 – Gene supressor de tumores

PPAR γ – Recetor gama ativado por proliferadores peroxissomas

PTGO – Prova de tolerância à glucose oral

RAS – Oncogene *rat sarcoma virus*

RCM – Resumo das características do medicamento

RNA – Ácido Ribonucleico

SAID – Diabetes autoimune grave

SGLT2 – Co-transportador de sódio-glucose 2

SIDD – Diabetes grave com deficiência em insulina

SIRD – Diabetes grave com insulinoresistência

SLC22A1 – *Solute carrier family 22 member 1*

SLC22A2 – *Solute carrier family 22 member 2*

SLC47A1 – *Solute carrier family 47 member 1*

SNP – *Single nucleotide polymorphisms*

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SUR1 – Subunidade dos recetores-1 de sulfonilureias

TCF7L2 – Fator de transcrição *7-like 2*

WNT – *Wingless related integration site*

Índice

1. A Diabetes	11
1.1. Fisiopatologia.....	11
1.2. Classificação	14
1.3. Epidemiologia	16
1.4. Fatores de risco	19
1.5. Diagnóstico	19
1.6. Complicações da diabetes	21
1.7. Tratamento Farmacológico	22
1.7.1. Insulina	22
1.7.2. Antidiabéticos não insulínicos.....	23
1.7.3. Associações de antidiabéticos	25
2. Farmacogenómica	27
2.1. Conceitos Gerais	27
2.2. Variabilidade genética	27
2.3. Single Nucleotide Polymorphism (SNP)	28
2.4. Genome-Wide Association Studies (GWAS).....	29
2.5. Biomarcadores	29
2.6. Aplicações na investigação e no desenvolvimento de novos fármacos	32
3. Trabalho Experimental.....	39
4. Conclusão	48
5. Bibliografia.....	50
6. Apêndices	58
6.1. Apêndice I.....	58

Índice de Figuras

Figura 1 - Interação dinâmica entre o pâncreas e o fígado na manutenção da homeostasia da glicemia	13
Figura 2 - Número de pessoas com diabetes a nível mundial por região em 2017 e o número estimado para 2045	17
Figura 3 - Prevalência da diabetes e relação com a obesidade	18
Figura 4 - Algoritmo do tratamento em diabéticos sem Doença Cardiovascular Aterosclerótica, Doença Renal Crónica ou Insuficiência Cardíaca	26

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Participantes do estudo distribuídos por idade.....	39
Gráfico 2 - Participantes do estudo distribuídos por género.	40
Gráfico 3 - Frequência do controlo da glicemia dos participantes do estudo.	40
Gráfico 4 - Participantes do estudo distribuídos por tipo de diabetes.	41
Gráfico 5 - Participantes do estudo distribuídos pelo IMC.	41
Gráfico 6 - Tratamento farmacológico atual dos participantes.	42
Gráfico 7 - Tratamento farmacológico inicial dos participantes.	42
Gráfico 8 - Complicações diabéticas reportadas pelos participantes	43
Gráfico 9 - Participantes com complicações associadas à Diabetes.....	43
Gráfico 10 - Terapêutica concomitante prescrita dos participantes.	44
Gráfico 11 - Idade de diagnóstico da diabetes dos participantes.....	44
Gráfico 12 – Graus de parentesco dos familiares com diabetes dos participantes.....	45
Gráfico 13 - Presença de historial familiar de diabetes dos participantes.....	45
Gráfico 14 - Local habitual onde os participantes realizam a medição da glicemia.	46
Gráfico 15 - Complicações do tratamento farmacológico da diabetes dos participantes.....	46

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Valores de referência da glicemia para o diagnóstico da diabetes.	20
Tabela 2 - Características farmacocinéticas dos vários tipos de insulina.	23
Tabela 3 - Mecanismo de ação e substâncias ativas das diferentes classes terapêuticas dos antidiabéticos não insulínicos.	24
Tabela 4 - Diferentes tipos de biomarcadores, a sua definição e exemplos	30
Tabela 5 - Aplicações da farmacogenômica em diferentes fases de investigação e desenvolvimento de fármacos	32
Tabela 6 - Exemplos dos genes com maior interesse e evidência genética na diabetes tipo 2	35

1. A Diabetes

1.1.Fisiopatologia

A diabetes ou *Diabetes Mellitus* é uma doença metabólica crônica, que apresenta múltiplas etiologias e é caracterizada por valores elevados crônicos de glicose no sangue (hiperglicemia) (IDF, 2017). Esta alteração surge a partir de distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, que normalmente seriam degradados em glicose. Normalmente, a glicose após chegar à corrente sanguínea e, com a ajuda da insulina, fornece energia às células do organismo e a restante é armazenada (Holesh & Martin, 2019).

A diabetes tem várias classificações, relacionadas com as suas diferentes etiologias. Estas podem estar relacionadas com a destruição progressiva ou autoimune, e perda da função devido à sobre utilização das células β (beta) dos ilhéus de Langerhans do pâncreas. O desenvolvimento da diabetes pode estar igualmente relacionado com a resistência dos tecidos à insulina, defeitos genéticos ou patologias concomitantes (Cersosimo, Triplitt, Solis-Herrera, Mandarino, & DeFronzo, 2018).

Relativamente à diabetes tipo 2, existem fatores de risco genéticos que podem levar à sua hereditariedade. Estão descritas diversas variantes genéticas, estando a de maior importância localizada no gene *TCF7L2* (fator de transcrição *7-like 2*), que está associada a um aumento de 30% do risco de diabetes tipo 2 (Carlsson, 2019).

Outros aspetos que influenciam o desencadeamento da diabetes tipo 2 são estilos de vida não saudáveis, dietas desajustadas e as suas consequências, sendo a obesidade o fator com maior impacto, e outros fatores ambientais (Carlsson, 2019).

Neste tipo de diabetes, a resistência que é desenvolvida contra a insulina tem maior impacto nos músculos, fígado e tecido adiposo (Cersosimo et al., 2018). O músculo esquelético é o principal órgão responsável pela libertação de glicose pós-prandial e é severamente afetado pela resistência à insulina. No fígado, a resistência à insulina manifesta-se pela produção excessiva de glicose hepática em jejum, devido à falta de supressão da gliconeogénese e da glicogenólise. No tecido adiposo, temos um transporte da glicose mediado por insulina e uma capacidade de absorção lipídica diminuídos e mecanismos de supressão da lipólise e de inflamações defeituosos o que resulta numa elevada concentração sistémica de ácidos gordos livres e de citocinas (Javeed & Matveyenko, 2018).

Alguns dos sintomas característicos da diabetes são: polidipsia, poliúria, polifagia, visão turva, perda de peso, fadiga, glicosúria, dormência nas extremidades dos membros e sistema imunitário enfraquecido (IDF, 2017).

A insulina é uma hormona endócrina produzida pelas células β pancreáticas que reduz os níveis de glicose no sangue, através da ligação e ativação aos recetores de insulina (INSR) (Petersen & Shulman, 2018). Esta ligação provoca a fosforilação das tirosinocinases de vários substratos de recetores de insulina no interior da célula e também a translocação de transportadores de glicose (GLUTs). Os GLUTs encontram-se armazenados em vesículas (GSV) na membrana plasmática, onde irá ocorrer a sua fusão (Vargas & Carrillo Sepulveda, 2018). Isto permite a passagem da glicose da corrente sanguínea para o interior das células através de difusão facilitada (Betts et al., 2017; McCulloch, 2014; Petersen & Shulman, 2018).

A insulina também estimula o fígado no armazenamento de glicose na forma de glicogénio ou triglicéridos, favorece a síntese de proteínas, inibe a função de enzimas envolvidas na glicogenólise (estimulação da lipólise no fígado) e gliconeogénese (conversão de glicogénio e aminoácidos em glicose) e promove a conversão de glicose a energia, sob a forma de ATP (Trifosfato de adenosina) (Betts et al., 2017).

O glucagon é uma hormona produzida pelas células α (alfa) do pâncreas, mas com um efeito fisiológico contrário ao da insulina, ou seja, vai aumentar os níveis plasmáticos de glicose. Isto acontece nomeadamente em situações de hipoglicemia, através da glicogenólise e da gliconeogénese, tendo também outros efeitos no metabolismo de aminoácidos e de ácidos gordos (cetogénese) (Betts et al., 2017).

A glicose é um monossacarídeo, que é proveniente da transformação dos hidratos de carbono dos alimentos ingeridos pelo nosso organismo e tem uma função muito importante no fornecimento de energia aos tecidos e músculos (Holesh & Martin, 2019).

Qualquer pessoa, não apenas os diabéticos, está sujeita diariamente a diferenças na concentração plasmática de glicose, pois a glicemia tende a aumentar depois das refeições e a diminuir durante o período em que não existe ingestão de alimentos (Baynest, 2015). Apesar destas oscilações, o organismo dispõe de um sistema de regulação complexo, baseado nas hormonas referidas anteriormente, que previnem situações de hiperglicemia e de hipoglicemia, mantendo as concentrações adequadas de glicose e assegurando a homeostasia do organismo. Na figura 1 esquematiza-se resumidamente este sistema homeostático:

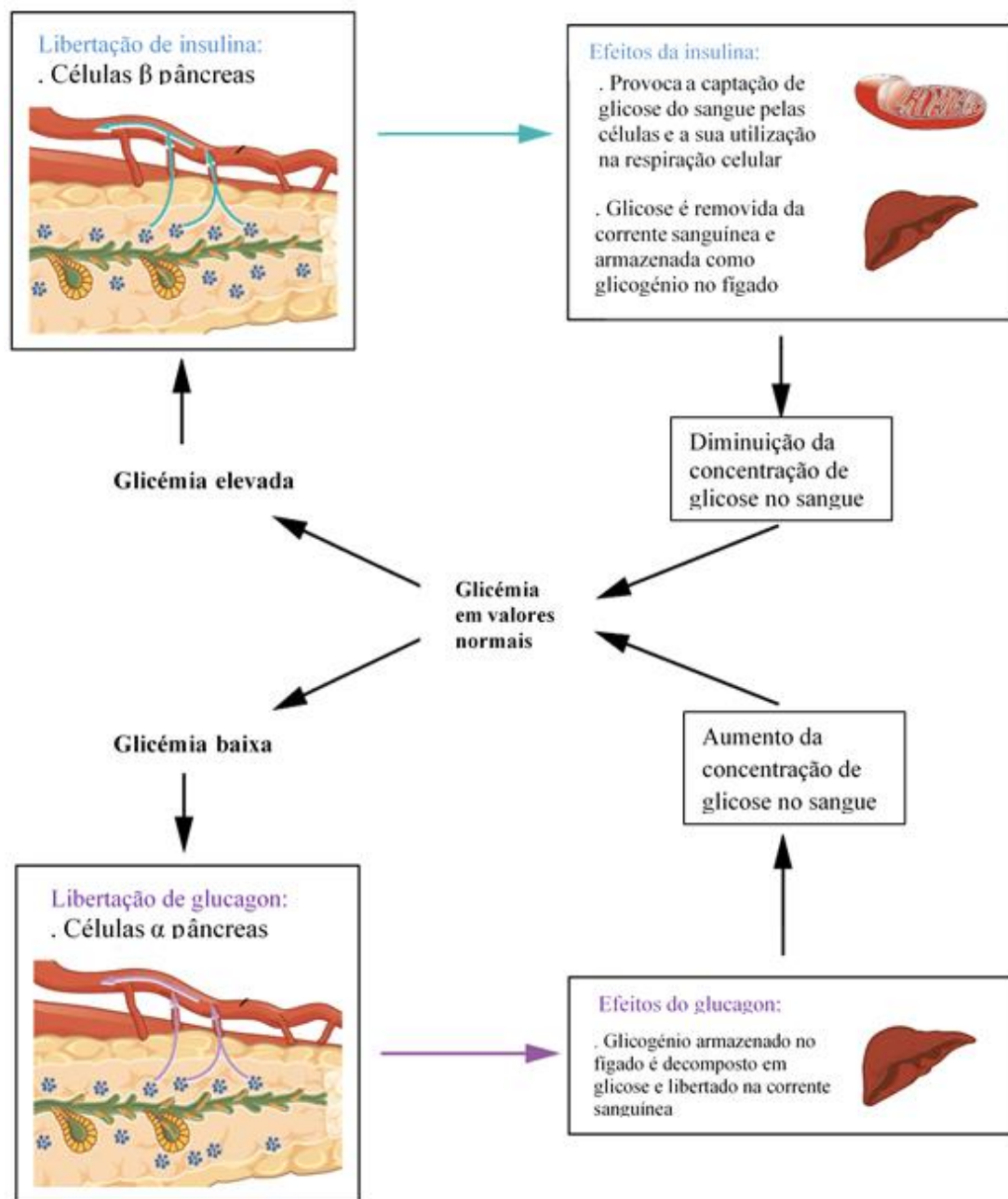


Figura 1 - Interação dinâmica entre o pâncreas e o fígado na manutenção da homeostasia da glicemia (Betts et al., 2017).

Nas situações onde o nível de glicose no sangue aumenta, como por exemplo após uma refeição, a secreção de insulina pelas células β é estimulada, aumentando assim a sua concentração. Este aumento vai promover a glicogénese e a glicólise com consequente conversão de glicose para a sua forma de armazenamento, o glicogénio (Betts et al., 2017).

Por outro lado, quando o nível plasmático de glicose diminui, são iniciados mecanismos de regulação que envolvem uma resposta hormonal diferente. Inicialmente, a secreção de insulina pelas células β decresce, de modo a impedir o transporte da glicose para fora da corrente sanguínea, mas se a glicemia continuar a descer para valores ainda mais baixos, desencadeiam-se mecanismos específicos para auxiliar a normalização da glicemia (Barreiro, 2015).

Uma vez que os diabéticos apresentam defeitos na produção e/ou na eficácia da insulina, o organismo não consegue utilizar este sistema de regulação eficazmente, deixando de estar em homeostasia (Skyler et al., 2017).

1.2.Classificação

A classificação da diabetes globalmente aceite estabelece a existência de quatro tipos clínicos etiologicamente distintos: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional e outros tipos específicos de diabetes (ex: diabetes monogénica) (Punthakee, Goldenberg, & Katz, 2018). No entanto, segundo um estudo realizado recentemente, a diabetes parece contemplar outros subgrupos, dividindo-se em: diabetes autoimune grave (SAID), diabetes grave com deficiência em insulina (SIDD), diabetes grave com insulinoresistência (SIRD), diabetes moderada relacionada com obesidade (MOD) e diabetes moderada relacionada com a idade (MARD) (Ahlqvist et al., 2018).

A SAID foi caracterizada por se desencadear numa idade mais precoce, em pessoas com um índice de massa corporal (IMC) baixo, controlo da glicemia anormal, deficiência de insulina e presença de anticorpos de glutamato descarboxilase (GADA). A SIDD é considerada idêntica à SAID, com a exceção de não haver a presença de GADA. A SIRD foi avaliada em pessoas com elevada resistência à insulina e com valores elevados de IMC. A MOD foi predominante em pessoas com obesidade, mas sem apresentarem resistência à insulina. A MARD, com semelhanças à MOD, estava presente em doentes de idade mais avançada e com problemas mais ligeiros no controlo da glicemia (Ahlqvist et al., 2018).

A diabetes tipo 1 é mais rara que a diabetes tipo 2 e que a diabetes gestacional, correspondendo a 5-10% de todos os casos de diabetes e é, em regra, mais comum na infância e na adolescência, podendo também aparecer na idade adulta (Lucier & Weinstock, 2019; WHO, 2018). Uma das primeiras manifestações é a cetoacidose, provocando insulinopenia absoluta, passando a insulinoaterapia a ser indispensável para assegurar a sobrevivência (APDP, 2014). Na maioria dos casos, a destruição das células dá-se por um mecanismo autoimune, pelo que se pode denominar por diabetes tipo 1 autoimune (Oberg et al., 2016). Em alguns casos, não se consegue verificar a existência do processo imunológico, passando a denominar-se por diabetes tipo 1 idiopática (American Diabetes Association, 2018).

A diabetes tipo 2 é a forma mais frequente de diabetes, é clinicamente silenciosa na maioria dos casos e é diagnosticada frequentemente em exames de rotina ou no decurso de uma hospitalização. A diabetes tipo 2 apresenta uma insulinopenia relativa, com um grau de insulinoresistência muito variável (Oberg et al., 2016).

Este tipo de diabetes, corresponde a cerca de 90% de todos os casos e, muitas vezes, encontram-se igualmente presentes outros sinais como obesidade, principalmente intra-abdominal, hipertensão arterial e dislipidemia, nomeadamente valores elevados de triglicéridos e colesterol HDL diminuído. Este tipo de diabetes está altamente associado com a história familiar (genética), idade avançada, obesidade e sedentarismo. É mais comum em pessoas do sexo feminino, especialmente nas mulheres com situações prévias de diabetes gestacional e de etnia latina, africana e indígena americana (Baynest, 2015).

A diabetes gestacional corresponde a qualquer grau de anomalia do metabolismo da glicose verificado, pela primeira vez, no início ou durante a gravidez no segundo ou terceiro trimestres (DGS, 2011). As grávidas podem apresentar as complicações da diabetes tipo 1 e tipo 2. Geralmente esta situação é resolvida pós-parto, no entanto as mulheres que apresentem esta condição devem ser seguidas clinicamente e reavaliadas, no sentido de reclassificar o tipo de diabetes, uma vez que estão mais predispostas a desenvolver diabetes (Barreiro, 2015; Baynest, 2015; Oberg et al., 2016).

Os outros tipos específicos de diabetes, não se enquadram em nenhuma das categorias anteriores, correspondendo a situações menos comuns de diabetes mellitus, desencadeada por processos etiopatogénicos identificados, como fibrose cística, pancreatite, acromegalia, Síndrome de Down, infeções virais, e através de químicos ou fármacos (NDSS, 2019).

A diabetes MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*) corresponde a uma condição genética de elevada penetrância, caracterizada por uma manifestação precoce em pessoas abaixo dos 25 anos de idade e com transmissão autossômica dominante determinada em pelo menos três gerações (Sociedade portuguesa diabetologia, 2015).

1.3.Epidemiologia

A diabetes consiste num grave problema de saúde pública, pois cada vez existem mais casos novos, especialmente de diabetes tipo 2 (Cho et al., 2018; Observatório da Diabetes, 2016a; Programa Nacional para a Diabetes, 2017; WHO, 2018).

A nível mundial, o número de indivíduos com diabetes aumentou de 108 para 451 milhões, desde 1980 a 2017, ou seja, mais do quádruplo em 37 anos e foi estimado que em 2045, irá aumentar para cerca de 693 milhões (Cho et al., 2018). A Organização Mundial de Saúde (OMS) concluiu que a diabetes é a oitava principal causa de morte, muito devido a níveis altos de glicemia, aumento do risco de doenças cardiovasculares e outras complicações associadas (WHO, 2018). É também uma das quatro principais doenças não transmissíveis, para a qual foi proposto como objetivo global, a redução de 25% da mortalidade prematura em 2025 (IDF, 2017).

A epidemiologia garante-nos informação relevante em relação a vários aspetos, como a história da doença, a prevalência, a incidência, a morbilidade e a mortalidade em diversas populações afetadas. A avaliação destes dados possibilita que a população seja alertada e instruída com o objetivo de prevenir esta doença. Para além disto, permite também fazer uma identificação da origem da doença, de possíveis medidas de prevenção e de desenvolvimento de políticas de promoção da saúde (Baynest, 2015; Martins, 2015).

A principal razão do desencadeamento da diabetes está relacionada com o estilo de vida que a população pratica, em especial nos países em desenvolvimento. O crescimento populacional e o seu envelhecimento, estilos de vida cada vez menos saudáveis, caracterizados por dietas inadequadas, inatividade física, sedentarismo e, consequentemente, o aumento da prevalência de obesidade, são responsáveis pelo aumento da incidência da diabetes (Nano, 2018).

Apesar do diagnóstico clínico geral da diabetes tipo 2 ser realizado com mais frequência em adultos, nos últimos 20 anos foi observado um aumento significativo na população pediátrica e, dependendo da população, entre 8% a 45% de todos os novos casos de

diabetes tipo 2 são diagnosticados em crianças. A prevalência da diabetes tipo 2 na população pediátrica é superior no sexo feminino e a idade média de desencadeamento situa-se entre os 12 e os 16 anos (Baynest, 2015; Cho et al., 2018).

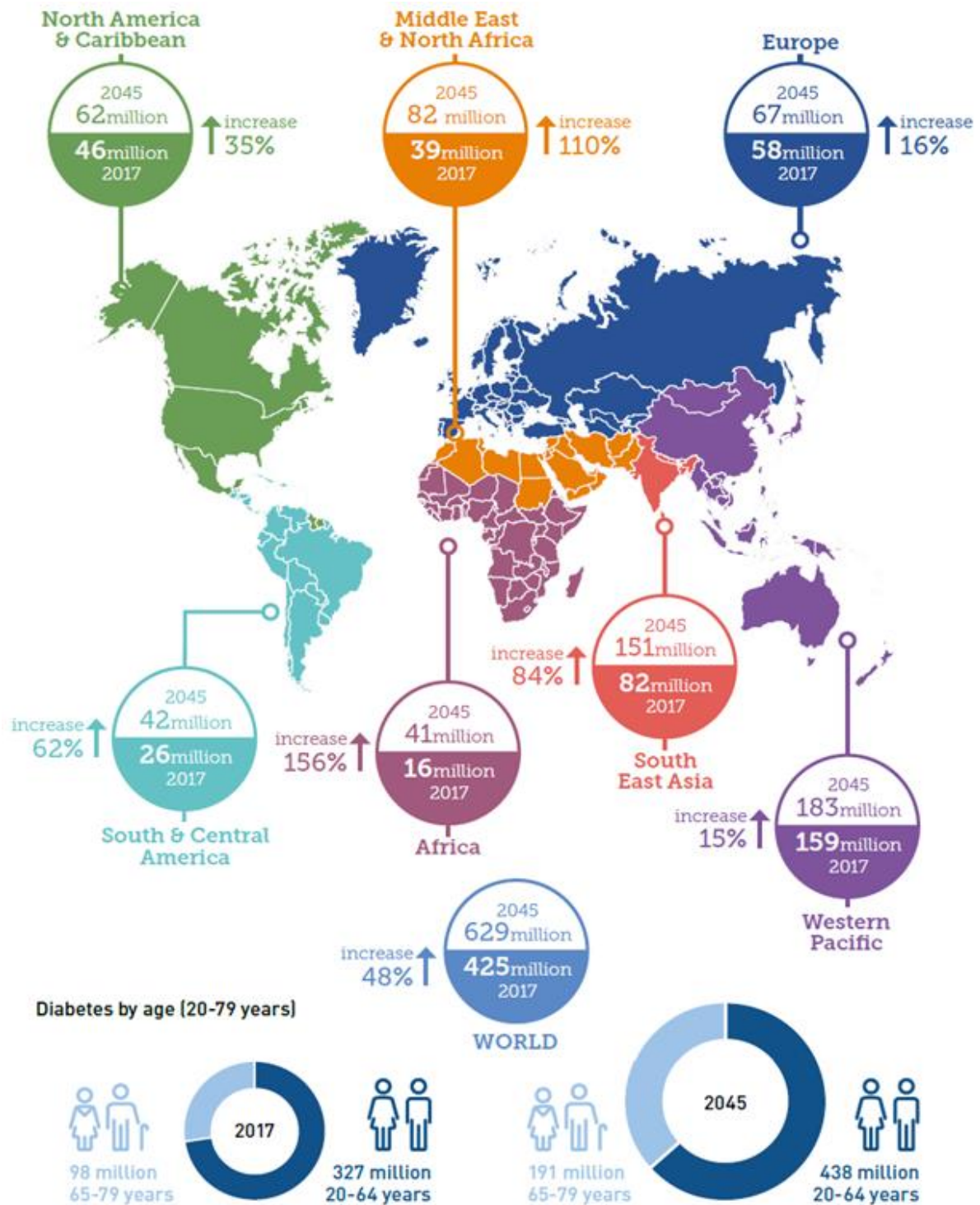


Figura 2 - Número de pessoas com diabetes a nível mundial por região em 2017 e o número estimado para 2045 (IDF, 2017).

Em Portugal, a prevalência da diabetes tipo 2 é muito elevada, sendo uma das mais elevadas da Europa. Esta varia nas diversas regiões de Portugal. Através da avaliação de dados de 2015 sabe-se que cerca de 1 milhão de portugueses têm diabetes, 56% diagnosticados e 44% não diagnosticados (Observatório da Diabetes, 2016a). Verificou-se que é na região do Alentejo (11,3%) onde a prevalência é maior e a mais baixa na região do Algarve (7,7%). É importante realçar que também é na região do Alentejo que se encontra a prevalência mais elevada de obesidade e a menor regista-se na região do Algarve (Programa Nacional para a Diabetes, 2017).

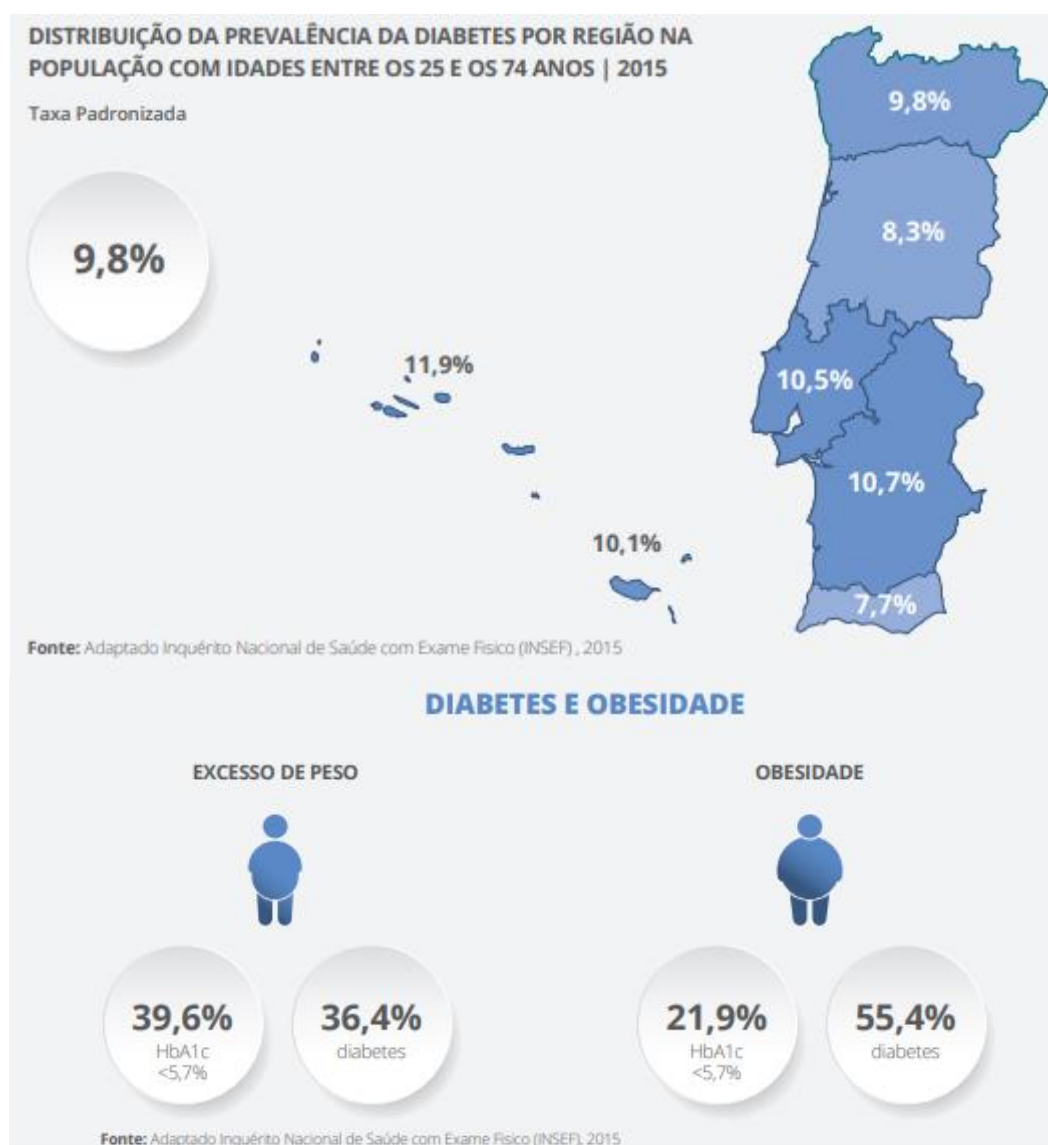


Figura 3 - Prevalência da diabetes e relação com a obesidade (Programa Nacional para a Diabetes, 2017; INSEF, 2015)

1.4.Fatores de risco

Como referido anteriormente, existem alguns fatores de risco ligados à diabetes, que podem ser modificáveis ou não modificáveis, ou seja, uns podem ser controlados de modo a diminuir o desencadeamento da doença (como a obesidade e estilo de vida) e os outros são independentes do comportamento da pessoa (componente genética) (National Centre for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2017; NIDDK, 2016).

Nos fatores de risco associados à diabetes tipo 2, os mais impactantes são a obesidade, a alimentação (dieta e nutrição pobre em frutas, vegetais, cereais integrais, fibras e alto consumo de gorduras e de refrigerantes açucarados) (IDF, 2017), estilo de vida, hipertensão arterial, níveis de colesterol e triglicéridos anormais, idade (a partir dos 40 anos o risco aumenta), resistência à insulina, historial familiar, fatores genéticos e etnia (National Centre for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2017; NIDDK, 2016).

1.5.Diagnóstico

Estima-se que em Portugal cerca de 44% das pessoas com diabetes estejam por diagnosticar, sendo por isso, o diagnóstico precoce de pacientes com diabetes ou pré-diabetes, uma das grandes prioridades a ter em conta, de modo a se poder intervir nos doentes antes de estes desenvolverem complicações (Baynest, 2015; Programa Nacional para a Diabetes, 2017).

O diagnóstico é realizado através da avaliação dos valores de glicemia. A medição pode se realizada com uma amostra de sangue capilar, como realizado nas farmácias ou através de análises clínicas (Punthakee et al., 2018).

É importante destacar que o diagnóstico só pode ser realizado por um médico, no entanto os farmacêuticos têm um papel muito importante na informação e alerta aos utentes com fatores de risco, devendo deste modo encaminhá-los para o médico. Apenas um valor de glicemia anormal não significa que o indivíduo seja diabético, deve-se confirmar sempre com uma segunda análise após 1 ou 2 semanas (Cho et al., 2018; DGS, 2011; Lipscombe et al., 2018).

A glicemia pode ser avaliada em jejum (mais comum e com valores mais precisos), através da recolha de uma amostra sanguínea, após pelo menos 8 horas sem ingestão de

calorias ou através de uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO) ou ainda pelo teste da hemoglobina glicada (HbA1c) (Martins, 2015).

A avaliação aleatória da glicemia também requer uma recolha de sangue, mas pode ser feita a qualquer instante, independentemente da última vez que houve ingestão de calorias e requer sempre uma análise posterior de sintomas e sinais característicos da diabetes (American Diabetes Association, 2018).

A PTGO consiste na medição da glicemia em jejum, seguida da ingestão de uma solução de glicose de concentração conhecida, após a qual se realizam novas determinações da glicemia às 0, 1 e 2 horas (DGS, 2011).

O teste da hemoglobina glicada, não requer jejum. Este mede a percentagem de glicose ligada à hemoglobina, indicando a média do valor da glicemia dos últimos 2-3 meses, o que permite assim monitorizar o controlo da diabetes de uma forma mais homogênea (Sehrawat et al., 2018).

Os valores de referência da diabetes indicados pela OMS, pela Associação Americana de Diabetes (ADA) e pela Direção Geral de Saúde (DGS) são quase todos coincidentes, com a exceção do teste da hemoglobina glicada (DGS, 2011; IDF, 2017; WHO, 2018):

Tabela 1 - Valores de referência da glicemia para o diagnóstico da diabetes (Nano, 2018; Punthakee et al., 2018; Saúde, 2011).

Análise	Valores		
	Normal	Pré-diabetes	Diabetes
Glicemia em jejum	< 100 mg/dL (5.6 mmol/L)	100-125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L)	≥ 126 mg/dL (7 mmol/L)
Glicemia ocasional			≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)
PTGO	< 140 mg/dL (7.8 mmol/L)	140-199 mg/dL (7.8-11.0 mmol/L)	≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)
HbA1c	< 5,7%	5,7-6,4 %	≥ 6,5 % (adultos)

1.6. Complicações da diabetes

Uma das características com impacto mais negativo da diabetes são as suas complicações, que resultam de um mau controlo da doença e que podem provocar hospitalizações frequentes e mortes precoces.

Estas complicações estão divididas em agudas e crónicas. As agudas são constituídas pela hiperglicemia e hipoglicemia, acidose láctica, cetoacidose diabética (CAD), estado hiperosmolar hiperglicémico (EHH), convulsões ou perda da consciência e infeções. As complicações crónicas estão divididas em microvascular e macrovascular, sendo que as microvasculares são muito mais prevalentes (Harding, Pavkov, Magliano, Shaw, & Gregg, 2019). Nas complicações microvasculares incluem-se a retinopatia, neuropatia e nefropatia, enquanto nas complicações macrovasculares temos patologias cardiovasculares como a doença arterial coronária, a qual pode levar a angina de peito ou a enfarte agudo do miocárdio, doença arterial periférica, acidente vascular cerebral, encefalopatia e pé diabético, doença cardíaca reumática, entre outras (American Diabetes Association, 2018).

A retinopatia diabética é um estado onde os capilares da retina estão perturbados devido à hiperglicemia crónica e provoca alterações ao nível da visão, como visibilidade limitada ou mesmo cegueira (IDF, 2017; Papatheodorou, Banach, Bekiari, Rizzo, & Edmonds, 2018).

A neuropatia diabética está relacionada com sintomas de confusão, dormência, prurido e desconforto nos pés. São um grupo de perturbações que afetam o funcionamento normal do sistema nervoso e são as complicações mais comuns. Diabéticos com esta complicação eventualmente desenvolvem pé diabético, que consiste na associação de uma úlcera com a neuropatia, doença arterial periférica e risco de infeção aumentado (Aleem et al., 2018; IDF, 2017).

A nefropatia nos diabéticos é representada pela destruição de tecidos renais que provoca a presença de proteínas plasmáticas na urina (proteinúria). A fase inicial da nefropatia é caracterizada pelo ligeiro aumento de excreção de albumina pela urina (microalbuminúria). A evolução desta nefropatia leva a outros sintomas e a uma diminuição da taxa de filtração glomerular (TFR) (American Diabetes Association, 2018b; Papatheodorou et al., 2018).

Para além destas complicações, existem outras que não se enquadram nas que foram mencionadas anteriormente, como doenças da mucosa oral, resistência diminuída contra

infecções e complicações relacionadas com a gravidez em mulheres com diabetes. Os diabéticos têm um risco mais elevado de desenvolver hiperplasia gengival, inflamação das gengivas (periodontite), candidíase, xerostomia, disfunção salivar, líquen plano e cáries, quando a glicose não é controlada (Midwood & Hodge, 2018).

Em mulheres grávidas com diabetes, existe maior probabilidade de surgirem malformações congénitas, morte fetal, pré-eclampsia, eclampsia, macrosomia, distocia de ombro e problemas durante o parto (IDF, 2017).

1.7.Tratamento Farmacológico

Neste capítulo está focado na terapêutica farmacológica na área da diabetes, ou seja, os diferentes tipos de insulinas e os antidiabéticos não insulínicos.

Em 2017 os antidiabéticos não insulínicos foi o grupo terapêutico que apresentou maior encargo ao Sistema Nacional de Saúde (SNS) e as insulinas o quarto no mercado ambulatorio, sendo que estes dois grupos terapêuticos combinados foram responsáveis por cerca de 22% das despesas do SNS (Apifarma, 2019).

1.7.1. Insulina

A insulina constitui a base da terapêutica farmacológica da diabetes tipo 1 e apresenta um papel fundamental na regulação dos hidratos de carbono, lípidos e do metabolismo proteico, podendo também, eventualmente, ser um recurso terapêutico em doentes diabéticos tipo 2 (Petersen & Shulman, 2018). A insulina é considerada como opção de tratamento quando estão presentes sintomas graves, evidências de cetoacidose, valores de HbA1c superiores a 9%, na gravidez e quando a medicação antidiabética não insulínica está contraindicada ou não apresenta os resultados esperados (Upadhyay et al., 2018).

Uma vez que a insulina é inativada pelas enzimas gastrointestinais, a sua administração é efetuada, maioritariamente, por via intravenosa ou por perfusão contínua ou pelas vias subcutânea ou intramuscular (Donner, 2019).

Em Portugal, segundo a Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde I.P. (INFARMED), a insulina é classificada de acordo com a duração de ação em: ação

curta, ação intermédia e ação prolongada (Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde - INFARMED, 2016).

As insulinas que apresentam uma duração de ação mais duradora são formuladas de modo a permitir uma dissolução mais gradual, quando administrada por via subcutânea, através de processos de cristalização (combinação com iões metálicos como o zinco) ou de fixação sobre uma proteína (protamina), o que lhe garante uma ação mais longa do que as insulinas anteriores (Beals et al., 2019). Existem ainda pré-misturas de insulinas designadas por insulinas bifásicas, que resultam da mistura de insulina de curta duração de ação com insulinas de ação intermédia (Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde - INFARMED, 2016).

Tabela 2 - Características farmacocinéticas dos vários tipos de insulina (Association, 2019; Beals et al., 2019; Donner, 2019; Islam & Zito, 2019; MedStar Health, 2018).

Tipo	Início de ação	Concentração máxima	Duração de ação
Ação curta			
Glulisina	12-25 min	30-90 min	4-5 horas
Lispro	15-30 min	30-70 min	2-5 horas
Aspártico	16-20 min	1.5-2 horas	5-7 horas
Aspártico	10-20 min	40-50 min	3-5 horas
Humana	15-30 min	53 min	2 horas
Ação intermédia			
NPH	1-2 horas	5-7 horas	10-24 horas
NPH	30 min	4-12 horas	24 horas
Ação prolongada			
Glargina	1-2 horas	_____	>24 horas
Degludec	30-60 min	>12 horas	>42 horas
Glargina	6 horas	12-20 horas	36 horas
Detemir	3-4 horas	6-8 horas	6-24 horas

1.7.2. Antidiabéticos não insulínicos

Este grupo de fármacos é o mais utilizado no tratamento da diabetes tipo 2, através do controlo da glicose e da prevenção de complicações, sendo que a metformina é o fármaco

de primeira linha, desde que não existam contraindicações ou intolerâncias (Hao et al., 2019). Os fármacos hipoglicemiantes, de qualquer tipo, não devem ser administrados durante a gravidez ou aleitamento, apenas a insulina é indicada nestas situações, sempre com cuidado e com acompanhamento rigoroso da grávida.

Este grupo é dividido em vários subgrupos: Biguanidas e Tiazolidinedionas (glitazonas), Sulfonilureias e Meglitinidas (glinidas), Inibidores da α -glicosidase intestinal, Inibidores do SGLT2 (co-transportador 2 de sódio-glicose), Agonistas da GLP-1 (peptídeo glucagon-like) e Inibidores da DPP4 e Associações de antidiabéticos (Lipscombe et al., 2018).

Tabela 3 - Mecanismo de ação e substâncias ativas das diferentes classes terapêuticas dos antidiabéticos não insulínicos ((Cavaiola & Pettus, 2017); Duarte et al., 2018; Lipscombe et al., 2018; Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde - INFARMED, 2016).

Classes	Mecanismo de ação	Substâncias ativas
Sulfonilureias e Meglitinidas (Glinidas)	. Inibição dos canais de potássio dependentes de ATP . ↑ secreção da insulina endógena	. Glibenclamida . Gliclazida . Glimepirida . Glipizida . Nateglinida . Repaglinida
Biguanidas	. ↓ gliconeogénese hepática . ↑ sensibilidade da insulina periférica no músculo . ↓ absorção gastrointestinal de glicose	. Metformina
Tiazolidinedionas	. Ativação do fator de transcrição dos PPAR γ . ↑ sensibilidade da insulina hepática e periférica . ↑ armazenamento de glucose . ↑ funcionalidade das células β	. Pioglitazona
Inibidores da α-glicosidase intestinal	. ↓ absorção de hidratos de carbono pelo intestino	. Acarbose . Miglitol
Inibidores da DPP-4	. ↑ GLP-1 e GIP . ↑ secreção de insulina . ↓ secreção de glucagon	. Alogliptina . Linagliptina . Sitagliptina . Vildagliptina
Agonistas da GLP-1	. ↑ secreção de insulina induzida por glicose . ↓ libertação de glucagon . ↑ tempo de esvaziamento gástrico . ↓ apetite (↑ sensação de saciedade)	. Exenatido . Liraglutido . Dulaglutido
Inibidores do SGLT2	. ↑ excreção de glicose e sódio pela urina . ↓ reabsorção renal de glicose . ↓ glicose	. Canagliflozina . Dapagliflozina . Empagliflozina

Legenda: ↑- aumento; ↓- diminuição

1.7.3. Associações de antidiabéticos

A terapêutica combinada inicia-se quando a monoterapia não demonstra resultados positivos e quando os doentes apresentam valores de glicemia e HbA1c elevados. Os fármacos associados devem ter mecanismos de ação complementares e devem atingir vários defeitos fisiopatológicos específicos, tendo sempre em conta as comorbilidades e patologias concomitantes dos doentes (Trujillo, 2018).

Atualmente, a terapia farmacológica de 1ª linha é a metformina, quando não existem situações de efeitos adversos. Inicia-se com a monoterapia de metformina e se não for eficaz num período de 3 a 6 meses, associa-se a um 2º fármaco e, caso seja necessário, procede-se ainda a outra associação de metformina com outros dois antidiabéticos. As opções com maior potencial, são fármacos das seguintes classes: sulfonilureias, tiazolidinediona (glitazona), inibidores da DPP-4, inibidores do SGLT2 e agonistas da GLP-1 (especialmente quando estão presentes doenças cardiovasculares) e insulina basal (Duarte et al., 2018).

Quando os doentes apresentam doença cardiovascular Aterosclerótica ou insuficiência renal, as associações devem ter sempre em conta esse fator, de modo a que a associação reduza a probabilidade de eventos cardiovasculares, morte cardiovascular ou progressão da doença renal. Outros fatores a ter em consideração para doentes isentos das patologias mencionadas anteriormente são:

- Eficácia
- Risco de hipoglicemia
- Efeito no peso
- Efeitos adversos cardiovasculares
- Progressão da doença renal crónica
- Custo
- Via de administração
- Outros efeitos adversos (Trujillo, 2018).

As associações de antidiabéticos mais utilizadas são as de metformina com inibidores da DPP-4, sendo também uma das terapêuticas mais utilizadas, como a sitagliptina e vidagliptina. E também metformina com sulfonilureias como a glibenclamida, apesar de nos últimos anos se notar uma diminuição no seu (ARS Norte, 2019; Observatório da Diabetes, 2016b).

ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL, CONTROLE DO PESO CORPORAL, AUMENTO DA ATIVIDADE FÍSICA, EDUCAÇÃO TERAPÊUTICA
A1c ≥ 9% »» considerar terapêutica dupla
A1c ≥ 10%; glicemia ≥ 300mg/dl; doente marcadamente sintomático »» considerar terapêutica com insulina

Monoterapia farmacológica inicial

	Metformina
Eficácia (↓HbA1c)	alta
Hipoglicemia	baixo risco
Peso	neutro/perda
Efeitos secundários	GI/acidose láctica
Custos	baixos

Caso não seja atingido um **valor alvo de HbA1c** individualizado decorridos 3 a 6 meses, prosseguir para associação de 2 fármacos (ordem não denota qualquer preferência específica – escolha do 2º fármaco dependente de fatores específicos da pessoa com diabetes e/ou da doença)

Terapêutica dupla

	Metformina + Sulfonilureia	Metformina + Glitazona	Metformina + Inibidor DPP4	Metformina + Inibidor SGLT2	Metformina + Agonistas do rGLP-1	Metformina + Insulina (basal)
Eficácia (↓HbA1c)	alta	alta	intermédia	intermédia	alta	muito alta
Hipoglicemia	risco moderado	baixo risco	baixo risco	baixo risco	baixo risco	risco alto
Peso	ganho	ganho	neutro	perda	perda	ganho
Efeitos secundários	hipoglicemia	edema, IC, Fx's	raros	GU, desidratação	GI	hipoglicemia
Custos	baixos	baixos	altos	altos	altos	variáveis

Caso não seja atingido um **valor alvo de HbA1c** individualizado decorridos 3 a 6 meses, prosseguir para associação de 3 fármacos (ordem não denota qualquer preferência específica – escolha do 2º fármaco dependente de fatores específicos da pessoa com diabetes e/ou da doença)

Terapêutica tripla

	Metformina + Sulfonilureia	Metformina + Glitazona	Metformina + Inibidor DPP4	Metformina + Inibidor SGLT2	Metformina + Agonistas do rGLP-1	Metformina + Insulina (basal)
	+ Glitazona	+ Sulfonilureia	+ Sulfonilureia	+ Sulfonilureia	+ Sulfonilureia	+ Glitazona
ou	i-DPP4	ou i-DPP4	ou Glitazona	ou Glitazona	ou Glitazona	ou i-DPP4
ou	i-SGLT2	ou i-SGLT2	ou i-SGLT2	ou i-DPP4	ou i-SGLT2	ou i-SGLT2
ou	arGLP-1	ou arGLP-1	ou Insulina	ou arGLP-1	ou Insulina	ou arGLP-1
ou	Insulina	ou Insulina		ou Insulina		

Caso não seja atingido um **valor alvo de HbA1c** individualizado decorridos 3 a 6 meses, com a terapêutica tripla: 1) nas pessoas tratadas com uma associação tripla oral, passar à terapêutica injetável (GLP-1 ou insulina); 2) nas pessoas tratadas com arGLP-1, adicionar insulina basal; 3) nas pessoas tratadas com insulina basal em titulação ótima, adicionar arGLP-1 ou insulina prandial. Nas pessoas refratárias considerar adicionar glitazona ou i-SGLT2.

Terapêutica injetável em associação

	Metformina + Insulina Basal + Insulina Prandial ou Agonistas do rGLP-1
--	---

Legenda: i-DPP4 - inibidor da DPP-4; Fx - fraturas ósseas; GI - gastrointestinal; arGLP-1 - agonista dos receptores do GLP-1; i-SGLT2 - inibidor dos SGLT2; IC - insuficiência cardíaca; GU - genito-urinárias.

Figura 4 – Algoritmo do tratamento em diabéticos sem Doença Cardiovascular Aterosclerótica, Doença Renal Crónica ou Insuficiência Cardíaca (Duarte et al., 2018)

2. Farmacogenômica

2.1. Conceitos Gerais

Em abril de 2003, com a sequenciação do genoma humano e com a revelação de 20500 genes humanos, através do *Human Genome Project* (HGP), emergiu uma nova era na medicina baseada na genética humana, a catalogação dos polimorfismos mais comuns, da sua aplicabilidade genética e de estudos farmacogenômicos (NHGRI, 2018).

Os termos farmacogenética e farmacogenômica são muitas vezes usados como sinônimos, apesar de terem significados ligeiramente diferentes. A farmacogenética refere-se às alterações ou variações específicas de um gene e do modo como estas se refletem na resposta terapêutica num indivíduo (Ginsburg, Willard, & David, 2017). O termo farmacogenômica resulta da combinação de farmacologia e genômica e é essencialmente o estudo de como variações no genoma humano podem afetar a resposta farmacológica. Esta estuda ainda o reflexo de mutações nas proteínas ou no RNA e a descoberta e desenvolvimento de aplicações clínicas (Center for Genetic Education, 2015).

A farmacogenômica tem como objetivo a identificação de variações genéticas que alteram a resposta aos fármacos, que modificam a farmacocinética e farmacodinâmica dos mesmos, e também das possíveis reações adversas que se poderão desencadear, de modo a desenvolver fármacos mais eficazes, seguros e em doses personalizadas (Kaye et al., 2019; Lister Hill National Center for Biomedical Communications, 2019).

2.2. Variabilidade genética

A variação da resposta à terapêutica farmacológica é um dado adquirido e pode ser devida a fatores ambientais, interações entre fármacos ou consequência de patologias concomitantes. No entanto, estes fatores não são resposta para grande parte dessas variações e é aí que as características genéticas podem afetar a resposta ao fármaco (Brito, 2015).

As alterações na sequência do DNA, provocadas por mutações, são o que causa a variabilidade genética e, consequentemente, a diversidade humana. Uma mutação é definida como uma alteração da sequência de DNA que não surge frequentemente na população. Um polimorfismo é assim mutação mais comum entre a população, uma vez que, para ser considerado polimorfismo, o alelo tem de se expressar em mais de 1% da população. Se o

polimorfismo se localizar numa zona codificante ou reguladora do DNA, poderão ocorrer alterações no fenótipo, como a alteração da expressão de um gene responsável pelo metabolismo de fármacos (Sabater Tobella, 2018).

Ambos podem surgir devido à exposição a radiação ionizante, a agentes mutagénicos ou devido a infeções de vírus e também através de erros na replicação do DNA ou na divisão celular. Estas situações levam a uma prevalência de um alelo, considerado normal, e de um alelo raro e anormal provocado pela mutação (Francis S. Collins, M.D., 2018b).

2.3. Single Nucleotide Polymorphism (SNP)

Os “*single nucleotide polymorphisms*” ou polimorfismos de nucleótido simples (SNPs) são o tipo mais comum de variação genética presente na população, onde existe uma troca de um único nucleótido. Neste tipo de variação genética pode existir uma transição, que é a troca de uma purina por outra purina, ou então pode existir uma transversão que é a troca de uma base purina por uma pirimidina ou vice-versa. As transições são mais prevalentes que as transversões uma vez que as enzimas de reparação do DNA reconhecem com maior facilidade um erro de replicação devido a transversões (Lister Hill National Center for Biomedical Communications, 2019).

O genoma humano é composto por 3 biliões de pares de bases de DNA e os SNPs ocorrem a uma frequência de 1 em cada 300 bases, o que quer dizer que existem sensivelmente 10 milhões de SNPs no genoma humano. Já foram descobertos mais de 100 milhões de SNPs nas diferentes populações do mundo e estas variações sempre que ocorrem diretamente no gene ou na região reguladora adjacente a um gene, apresentam uma maior alteração na sua função (Lister Hill National Center for Biomedical Communications, 2019).

A maioria dos SNPs não têm impacto no fenótipo, apesar de alguns poderem ser aplicados como marcadores biológicos para localizar genes associados a doenças, de modo a estudar a genética de um indivíduo e a suscetibilidade a certas patologias (Deng, Zhou, Fan, & Yuan, 2017; Edwards, Forster, Chagné, & Batley, 2007).

2.4. Genome-Wide Association Studies (GWAS)

Os "Genome-wide Association Studies" (GWAS) são estudos e investigações genéticas com o objetivo de encontrar associações entre certas patologias e variações genéticas específicas. Estes estudos são realizados em várias pessoas doentes e não doentes, através de métodos de "scan" do genoma, onde são depois comparadas as diferenças desses genomas, de modo a encontrar SNPs e marcadores genéticos, associados à doença em análise, que possam ajudar a desenvolver estratégias para detetar, tratar e prevenir a mesma (Francis S. Collins, M.D., 2018a).

Em 2017, mais de 150 marcadores genéticos estavam associados a patologias como o cancro, a diabetes tipo 2, as dislipidemias, a esclerose múltipla e a psoríase devido aos GWAS. Foram também identificados vários marcadores associados à alteração da resposta aos fármacos (Ginsburg et al., 2017). Em relação às limitações dos GWAS, estes requerem múltiplos testes, a seleção dos participantes com vários requisitos, revelação de associações que realmente não existem (falsos positivos), identificam partes do genoma que têm um impacto muito pequeno no desenvolvimento da doença, não consideram possíveis fenómenos de interação génica, como o fenómeno de epistasia (Tam et al., 2019).

2.5. Biomarcadores

Os biomarcadores são indicadores biológicos quantificáveis que são utilizados para avaliar objetivamente e com precisão, o funcionamento normal de processos biológicos ou patológicos (por exemplo, a expressão de genes, os níveis de certas proteínas ou modificações da atividade elétrica cerebral). Os biomarcadores também medem a resposta da intervenção terapêutica e alterações mensuráveis a nível molecular, celular, bioquímico, fisiológico e comportamental (EMA, 2016; U.S. Food and Drug Administration, 2019).

A forma mais predominante dos biomarcadores é a molecular e estes podem ser ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, moléculas pequenas, entre outras. Estes podem fornecer informação sobre várias funções do organismo, do diagnóstico e prognóstico de doenças, previsão da eficácia e segurança do tratamento (EuroSciCon, 2019).

A descoberta de novos biomarcadores requer uma correta identificação, com informação quantitativa em tempo real de modo a se entender evidentemente quais as proteínas que estão significativamente alteradas em resposta à doença (EuroSciCon, 2019).

Numa fase mais precoce na identificação de novos biomarcadores, a investigação depende de técnicas de espectrofotometria de massa para realizar uma análise comparativa imparcial das alterações das condições saudáveis das condições patológicas. Devido à possibilidade da existência de falsos positivos, são posteriormente utilizadas novamente técnicas de espectrofotometria de massa mais quantitativas e direcionadas, como o enriquecimento com péptidos com imunoafinidade (Brody, 2016; Jokerst & Gambhir, 2015).

Na tabela 4 estão representados os diferentes tipos de biomarcadores e as suas respetivas definições.

Tabela 4 - Diferentes tipos de biomarcadores, a sua definição e exemplos (EMA, 2016;(Kraniotou, Karadima, Bellos, & Tsangaris, 2018); (Wigger et al., 2017); U.S. Food and Drug Administration, 2019).

Biomarcadores		Exemplos
Suscetibilidade/Risco	Indicam o potencial para o desenvolvimento de doença ou de uma condição médica num indivíduo saudável	Marcadores genéticos como <i>RAS</i> e <i>p53</i> na avaliação da susceptibilidade ou risco para ter cancro
Diagnóstico	Detetar ou confirmar a presença de doenças ou estados patológicos	Glicose ou HbA1c para identificar pessoas com diabetes tipo 2
Monitorização	Avaliação do estado da doença ou de evidências de exposição a fármacos ou agentes ambientais	Glicose e HbA1c na avaliação do tratamento anti hiperglicémico
Prognóstico	Avaliam a probabilidade de situações clínicas, recorrência ou progressão da doença em doentes diagnosticados	Omentina (ITLN1) e Oxitocina, na avaliação de possível desenvolvimento de complicações relacionadas com distúrbios metabólicos

Predição	Identificam indivíduos com maior probabilidade de desenvolver efeitos positivos ou negativos, relativamente à exposição a um fármaco ou agente ambiental	Alterações no microbiota intestinal e medição da combinação de linoleo-glicerofosfolina (L-GPC), ácido alfa-hidroxitúrico e ácido oleico numa amostra de sangue em jejum, aumentam o risco de desenvolver diabetes tipo 2 e de desenvolver resistência à insulina, respetivamente
Resposta	Demonstram uma reação biológica à exposição de um fármaco ou agente ambiental	Carga viral ou HbA1c, na avaliação da resposta ao tratamento antirretroviral e anti hiperglicémico, respetivamente
Segurança	Medidos antes ou depois de uma exposição a um fármaco ou a um agente ambiental para indicar a presença ou extensão da toxicidade como efeito adverso	Creatinina e potássio séricos, para avaliar a nefrotoxicidade e o tratamento com anti-hipertensores, respetivamente

Legenda: RAS – oncogene RAS (*rat sarcoma virus*); p53 – gene supressor de tumores p53

Os biomarcadores têm um papel importante quando se fala em medicina personalizada. Estes são ferramentas essenciais que acabarão por viabilizar este tratamento individual específico, garantindo a terapêutica certa para cada doente, na dose certa, no momento certo. Este tipo de abordagem vai possibilitar diagnósticos mais precisos, minimização do risco de toxicidade, aumento da eficácia do tratamento e a consequente redução dos seus custos (EuroSciCon, 2019).

2.6. Aplicações na investigação e no desenvolvimento de novos fármacos

Um fármaco para poder ser colocado no mercado tem primeiro de passar por várias etapas de investigação e de desenvolvimento. Apenas uma pequena percentagem desses medicamentos chegam a obter uma autorização de introdução no mercado (AIM), menos de 10% na Europa e cerca de 14% nos Estados Unidos da América (Dowden & Munro, 2019; Hale, 2018).

Os principais processos ligados ao desenvolvimento de novos tipos de terapêutica estão relacionados com a identificação e caracterização do alvo onde o fármaco vai exercer a sua ação, e da avaliação e otimização da eficácia, segurança, farmacocinética e farmacodinâmica (Yin & Vandell, 2019).

A farmacogenómica pode ser adaptada de modo a melhorar a competência no processo de desenvolvimento de fármacos através da:

- Validação de alvos genómicos mais diversos e de melhor qualidade;
- Eliminação de alvos terapêuticos e de candidatos a medicamento sem potencial na primeira fase do desenvolvimento;
- Redução da duração dos ensaios clínicos através da facilitação para apresentar resultados de eficácia e segurança com maior detalhe e rigor;
- Otimização do perfil risco-benefício dos fármacos em populações específicas;
- Investigação e identificação de variações genéticas raras que apresentem uma forte ligação a fenótipos relevantes, de modo a descobrir potenciais candidatos a medicamento;
- Utilização de biomarcadores (Roden et al., 2019; Yin & Vandell, 2019).

Tabela 5 - Aplicações da farmacogenómica em diferentes fases de investigação e desenvolvimento de fármacos (Yin & Vandell, 2019).

Fase do desenvolvimento	Aplicações
Identificação do alvo terapêutico	▪ Identificação de alvos promissores ▪ Caracterização do gene codificador do alvo ▪ Avaliação da variabilidade do alvo

Ensaio de toxicidade	▪ Identificação de biomarcadores de segurança ▪ Fornecimento de potenciais indicadores de segurança ou de sinais de alerta
Farmacocinética e Farmacodinâmica	▪ Explicação da variabilidade interindividual na farmacocinética ▪ Seleção dos participantes ▪ Melhor compreensão de populações de outras etnias ▪ Ajuste da dose e do seu intervalo
Segurança	▪ Critério de seleção dos pacientes ▪ Análise de efeitos adversos através de testes farmacogenómicos ▪ Identificação de doentes com elevado risco de apresentarem efeitos adversos ou tóxicos

Na fase 1 de ensaios clínicos, pretende-se traçar um perfil farmacocinético - ADME do fármaco, determinar a sua segurança, a margem terapêutica e possíveis efeitos adversos, bem como a existência de fatores extrínsecos e intrínsecos que poderão afetar todos estes pontos (Chen et al., 2018).

O genótipo é um fator intrínseco importante e de grande relevância para a farmacogenómica, uma vez que através da identificação de relações genótipo-fenótipo em fases precoces permite a verificação de polimorfismos específicos na farmacocinética e explicar assim a intervariabilidade na resposta aos fármacos (Yin & Vandell, 2019).

Os efeitos de polimorfismos relacionados com a ADME em enzimas ou em funções de transportadores podem ter um impacto muito significativo, de tal forma que são desenvolvidas e implementadas *guidelines*, sobre a dosagem baseadas no genótipo, que são incluídas no resumo das características do medicamento (RCM). Alguns exemplos incluem a relação de algumas subfamílias do citocromo P450 com alguns fármacos: CYP2C9 e a varfarina; CYP2C19 e o clopidogrel e CYP2D6 e a atomoxetina (Yin & Vandell, 2019).

Apesar de se reconhecer cada vez mais o impacto do genótipo na farmacocinética, as variações genéticas também podem afetar a farmacodinâmica dos medicamentos. Alguns

polimorfismos em alvos terapêuticos específicos, como por exemplo em recetores acoplados à proteína G, canais iónicos e moléculas sinalizadoras, podem contribuir para a variabilidade dos efeitos farmacodinâmicos (Chen et al., 2018; Dowden & Munro, 2019).

Alguns exemplos com maior importância sobre a relação da variabilidade genética com a farmacodinâmica na terapêutica da diabetes tipo 2, incluem as proteínas transportadoras da metformina OCT1 (*organic cation transporter-1*), OCT2 (*organic cation transporter-2*) e MATE1 (*multidrug and toxin extrusion transporter-1*), codificadas pelos genes altamente polimórficos *SLC22A1* (*solute carrier family 22 member 1*), *SLC22A2* (*solute carrier family 22 member 2*) e *SLC47A1* (*solute carrier family 47 member 1*), respetivamente (Lam, Duggirala, Jenkinson, & Arya, 2019). Os polimorfismos nestes genes estão relacionados com o *uptake*, clearance renal e o efeito de redução dos valores de HbA1C da metformina. Uma função reduzida do transportador *SLC22A1* diminui o influxo de metformina. Nos genótipos homozigotos T/T c.808 do gene *SLC22A2* apresentam uma clearance renal mais reduzida e no gene *SLC47A1*, o polimorfismo rs2289669 G>A provoca uma diminuição dos valores de HbA1C, que é maior por cada cópia do alelo A (Lam et al., 2019).

A implementação dos recursos da farmacogenómica na investigação e no estudo da farmacodinâmica dos fármacos pode otimizar a estrutura dos ensaios clínicos ou o critério de seleção dos participantes, de modo a reduzir efeitos adversos e aumentar a taxa de sucesso (Yin & Vandell, 2019). Se certos genótipos forem conhecidos e os seus efeitos nos fármacos forem previsíveis em fases precoces, algumas estratégias podem ser mais tarde usadas de modo a assegurar a representação de um genótipo apropriado. Mesmo depois de o medicamento já se encontrar no mercado, o desenvolvimento clínico pode continuar, com o objetivo de otimizar a terapêutica individual (Yin & Vandell, 2019).

A farmacogenómica pode assim prever efeitos adversos ou identificar doentes em risco de efeitos adversos. Temos o caso do grupo farmacológico das sulfonilureias, as quais são metabolizadas pelo citocromo P450 2C9, codificada pelo gene *CYP2C9* e que quando se trocam os aminoácidos arginina com cistina e a isoleucina com leucina, originam-se os alelos mutantes *CYP2C9*2* e *CYP2C9*3*, respetivamente. Ambas estas variantes são caracterizadas como metabolizadores lentos e os doentes que apresentem o alelo *CYP2C9*3* demonstram um maior risco de situações graves de hipoglicemia, sendo o *CYP2C9* um bom alvo para a identificação de diabéticos com uma predisposição a hipoglicemias induzidas pelas sulfonilureias (Lam et al., 2019; Srinivasan, Yee, & Giacomini, 2018).

Tabela 6 - Exemplos dos genes com maior interesse e evidência genética na diabetes tipo 2 (Lam et al., 2019; Mannino, Andreozzi, & Sesti, 2019).

Fármaco ou Terapêutico	Grupo	Gene	SNP	Proteína	Impacto
METFORMINA					
		<i>SLC22A1</i>	rs72552763	OCT1	↓ uptake
		<i>SLC22A2</i>	rs316019	OCT2	↓ clearance
		<i>SLC47A1</i>	rs2289669	MATE1	↓ níveis HbA1C
		<i>SLC47A2</i>	rs12943590	MATE2	↑ resposta
		<i>ATM</i>	rs11212617	ATM	↑ resposta
SULFONILUREIAS					
		<i>CYP2C9</i>	rs1799853	CYP2C9	↑ efeitos adversos
		<i>KCNJ11</i>	rs5219	Kir6.2	↑ resposta
		<i>ABCC8</i>	rs757110	SUR1	↑ resposta
		<i>TCF7L2</i>	rs7903146	Via de sinalização WNT	↓ resposta
TIAZOLIDINEDIONAS					
		<i>PPARG</i>	rs1801282	PPAR γ	↓ risco diabetes ↑ resposta
		<i>CYP2C8</i>	rs11572080 rs10509681	CYP2C8	↑ efeitos adversos
		<i>NFATC2, AQP2, SLC12A1</i>			↑ efeitos adversos

Legenda: ↑- aumento; ↓- diminuição; *SLC22A1* – Solute carrier family 22 member 1; *SLC22A2* – Solute carrier family 22 member 2; *SLC47A1* – Solute carrier family 47 member 1; *SLC47A2* – Solute carrier family 47 member 2; *CYP2C9* – citocromo P450 2C9; *CYP2C8* – citocromo P450 2C8; *KCNJ11* – Potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 11; *ABCC8* – ATP-binding cassette subfamily C member 8; *TCF7L2* – fator de transcrição 7-like 2; *PPAR γ* - Recetor gama ativado por proliferador peroxissoma; *SUR1* – subunidade dos recetores-1 de sulfonilureias extracelulares; *WNT* – Wingless-related integration site; *Kir6.2* – Retificador interno de potássio 6.2; *NFATC2* – fator nuclear de células T ativadas dependente de calcineurina; *AQP2* – Aquaporina 2; *SLC12A1* – Solute carrier family 12 member 1

Em relação à metformina, o *ATM* é um gene reparador do DNA, que também está envolvido nas vias de sinalização da insulina, disfunção das células β , ativação da AMPK e é essencial na ação farmacológica da metformina. O alelo menos comum (C) do SNP rs11212617 do *ATM* está associado a uma resposta mais eficaz ao tratamento com metformina. Indivíduos homozigotos portadores do alelo C apresentam uma taxa de sucesso três vezes superior (valores de HbA1c iguais ou inferiores a 7% em 18 meses) no tratamento com metformina, comparando com os não portadores do alelo C (Lam et al., 2019).

O gene *TCF7L2* codifica um grupo de fatores de transcrição de alta mobilidade, controla a transcrição do gene proglucagon (*GCG*) nas células endócrinas do intestino através da via de sinalização WNT (*Wingless-related integration site*). Por sua vez, o *GCG* codifica a hormona GLP-1, que está presente na regulação da glicose. As variantes no *TCF7L2* podem induzir diabetes tipo 2, através da regulação da expressão de *GCG* e dos níveis plasmáticos de GLP-1 (Huang, Liao, Huang, Chen, & Sun, 2018). Uma das variantes do *TCF7L2* com maior relevância terapêutica, é o SNP rs7903146. Esta é usada como determinante da resposta ao tratamento farmacológico das sulfonilureias, onde se verificou que os indivíduos homozigóticos para o alelo T em rs7903146, apresentam uma probabilidade de menos 73% de sucesso no tratamento com essa classe terapêutica (Srinivasan et al., 2018). Nas sulfonilureias temos ainda outros dois genes com alguma importância, o *ABCC8* e o *KCNJ11*. O *ABCC8* codifica um membro da família C dos transportadores *ATP-binding cassette*, que tem como função a modulação de transportadores de subunidades formadoras de poros dos canais de KATP (Kir6.2) e que quando se combinam formam complexos de canais KATP. O *ABCC8* também codifica o recetor 1 das sulfonilureias (SUR1) (Mannino, Andreozzi, & Sesti, 2019). Alguns dos SNPs em *ABCC8* estão associados à variabilidade interindividual na resposta ao tratamento das sulfonilureias. O SNP rs757110, onde há a troca de alanina com serina na posição 1369 do SUR1 no exão 33, provocando o aumento da sensibilidade da ligação das sulfonilureias para a zona A do SUR1, aumentando a eficácia dos fármacos com afinidade para este recetor (Ebid, Ehab, Ismail, Soror, & Mahmoud, 2019). O *KCNJ11* (*potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 11*) codifica as anteriormente mencionadas Kir6.2, que estão designadas para regular a excreção de insulina dependente de glicose. Em vários estudos, foi observado que o polimorfismo rs5219 está presente com mais frequência em indivíduos com uma secreção de insulina comprometida (Mannino et al., 2019). Outros genes que estão relacionados com a falha na resposta à terapêutica das sulfonilureias e que poderão também ter alguma importância são o substrato-1 do recetor de insulina (*IRS1*),

proteína adaptadora de óxido nítrico sintase 1 (*NOS1AP*) e *CDKAL1*, onde são observados tratamentos com sulfonilureias com taxas de insucesso até 30% (Lam et al., 2019).

As tiazolidinedionas são metabolizadas pelo CYP2C8, têm associados efeitos adversos, alguns de maior gravidade, como o edema e a insuficiência cardíaca congestiva. O edema ocorre a uma frequência muito significativa, entre 2-28% das pessoas que fazem o tratamento com pioglitazona desencadeiam edema (Upadhyay et al., 2018). Um dos objetivos que dos estudos clínicos é a identificação de determinantes genéticos da farmacocinética, farmacodinâmica e de efeitos adversos das tiazolidinedionas. No entanto, em comparação com a metformina ou mesmo com as sulfonilureias, os estudos farmacogenéticos das tiazolidinedionas têm sido menos promissores, uma vez que estes se concentram num número limitado de potenciais genes e polimorfismos (Mannino et al., 2019). Os polimorfismos mais estudados associados às tiazolidinedionas são o rs11572080 e o rs10509681 em CYP2C8*3. Foi demonstrado que os portadores da variante CYP2C8*3 apresentam uma *clearance* oral mais elevada e um tempo de semi-vida menor de pioglitazona, em comparação com os portadores da forma selvagem ou *wild-type* - homozigotos CYP2C8*1. Dito isto, o CYP2C8*3 funciona como um alelo catalisador do metabolismo das tiazolidinedionas, provocando uma diminuição da exposição de pioglitazona no plasma entre 25-35% (Lam et al., 2019).

O gene *PPARG* codifica membros da subfamília dos recetores ativados por proliferadores de peroxissomas dos recetores nucleares (PPARs). Existem três subtipos de PPARs alfa, beta e gama, sendo que são os recetores gama que são codificados pelo gene *PPARG*. Os *PPAR γ* são reguladores da diferenciação dos adipócitos e funcionam como sensores de lípidos (Genetics Home Reference, 2019b).

O polimorfismo mais comum no gene *PPARG* é o rs1801282, este está associado à diminuição do risco da incidência de diabetes tipo 2 e tem sido a variante mais estudada em termos de avaliação da eficácia da pioglitazona. Os portadores do alelo 12Ala evidenciam uma maior eficácia do tratamento com pioglitazona, em relação aos níveis de glicose no sangue, valores de HbA1c e de triglicéridos (Lam et al., 2019; Mannino et al., 2019).

Outros polimorfismos, que poderão ter potencial na previsão de efeitos adversos, especialmente o edema, no tratamento com pioglitazona, situam-se nos genes *NFATC2* (fator nuclear de células T ativadas dependente de calcineurina-2), *AQP2* (aquaporina-2) e *SLC12A1* (co-transportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$) (Genetics Home Reference, 2019c, 2019a; Srinivasan et al., 2018).

Através de vários estudos, conseguiu-se desenvolver um modelo de previsão, que inclui dados como a idade, sexo, e polimorfismos de *AQP2* e *SLC12A1*, de modo a realizar uma avaliação do risco de edema associado ao tratamento com tiazolidinedionas em pacientes com diabetes tipo 2 (Lam et al., 2019).

3. Trabalho Experimental

No âmbito da presente dissertação de Mestrado, realizou-se um questionário (Apêndice I) a utentes diabéticos, que tomaram conhecimento sobre este estudo e no qual aceitaram participar de forma voluntária. Este questionário foi realizado na “Farmácia Hortas da Silva” de Torres Vedras, Maceira, no período entre 1 de Maio e 31 de Agosto de 2019. Neste estudo participaram 27 utentes. Este trabalho experimental teve como objetivo a recolha de dados relativos a pessoas com diabetes, de modo a avaliar e estudar a história familiar da doença, assim como as suas complicações e o seu tratamento farmacológico.

Após a análise e tratamento dos resultados obtidos com o questionário, verificou-se que relativamente às idades dos doentes, este estudo teve apenas um participante com idade inferior a 39 anos (3.7%), 21% dos participantes estão entre os 40 e os 59 anos de idade e 75,3% têm mais de 60 anos (Gráfico 1).

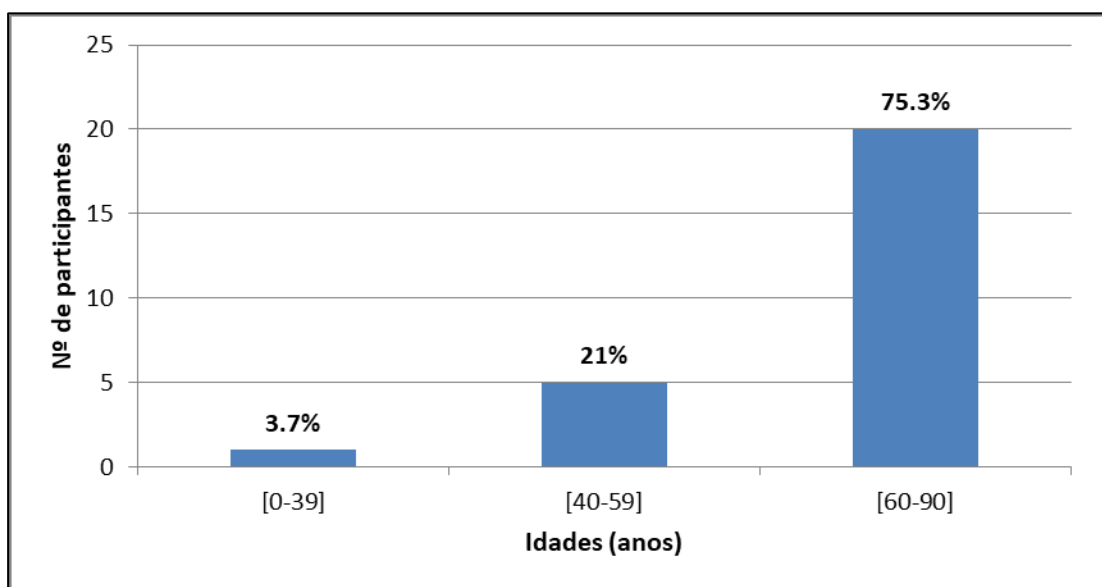


Gráfico 1 - Participantes do estudo distribuídos por idade.

Estes resultados apresentam ligeiras diferenças relativamente aos dados obtidos pelo Observatório Nacional da Diabetes, sendo que a mais relevante é o facto de não contemplar doentes com mais de 79 anos, deixando uma grande parte da população fora desta equação (Observatório da Diabetes, 2016a).

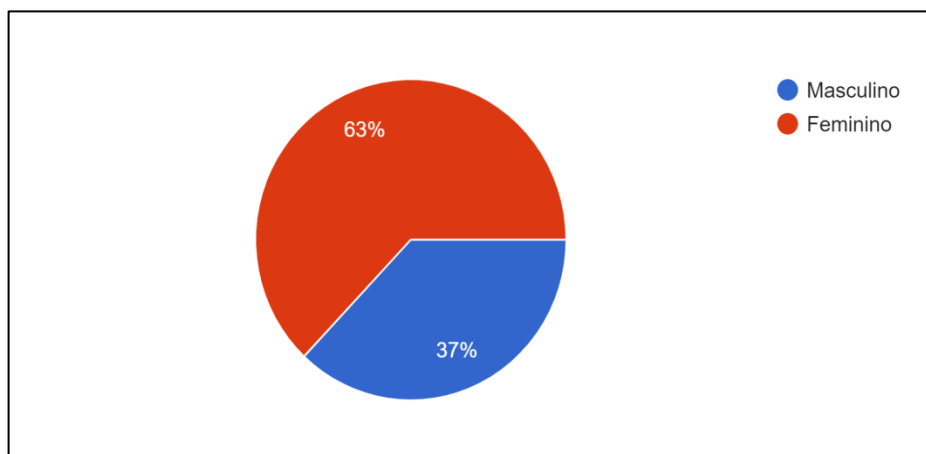


Gráfico 2 - Participantes do estudo distribuídos por género.

O que é observado nacionalmente e mesmo no resto da Europa, é uma a prevalência da diabetes ligeiramente superior nas mulheres em comparação com os homens (Observatório da Diabetes, 2016a). Neste estudo, ao contrário do que seria esperado, o número de participantes do género feminino é significativamente maior que os participantes masculinos (Gráfico 2).

Segundo os resultados deste estudo em relação ao controlo da glicemia, a grande maioria dos doentes apresenta os níveis controlados e os restantes demonstram algumas situações de hiperglicemia ou hipoglicemia. Comparando com os dados do Observatório Nacional da Diabetes, existe uma ligeira diferença, sendo ela a pequena percentagem de doentes com os valores de glicose muito elevados (Observatório da Diabetes, 2016a).

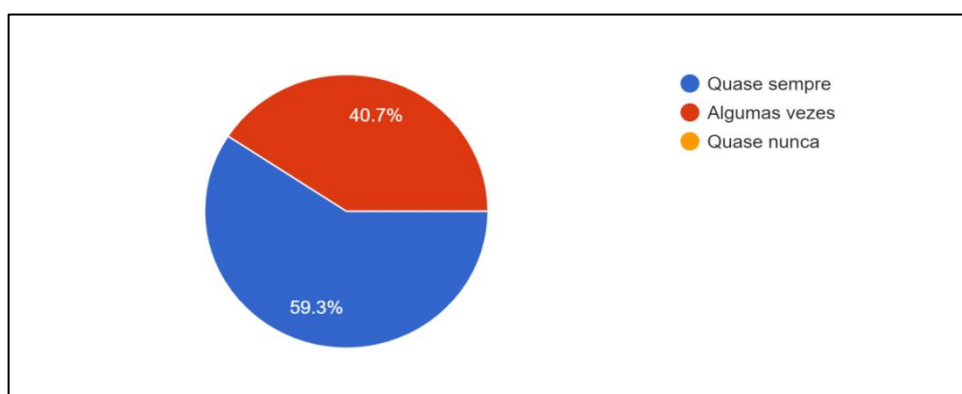


Gráfico 3 - Frequência do controlo da glicemia dos participantes do estudo.

Apesar da amostra do estudo ser pequena, a relação entre as percentagens da prevalência do tipo de diabetes é muito semelhante com os dados da DGS. Neste estudo verificou-se que 96,3% dos doentes apresentavam diabetes tipo 2 e que 3,7 % tinham diabetes tipo 1 (Gráfico 4). Segundo os dados da DGS, 3,1% dos diabéticos são do tipo 1 e 96,9% são do tipo 2 (Programa Nacional para a Diabetes, 2017).

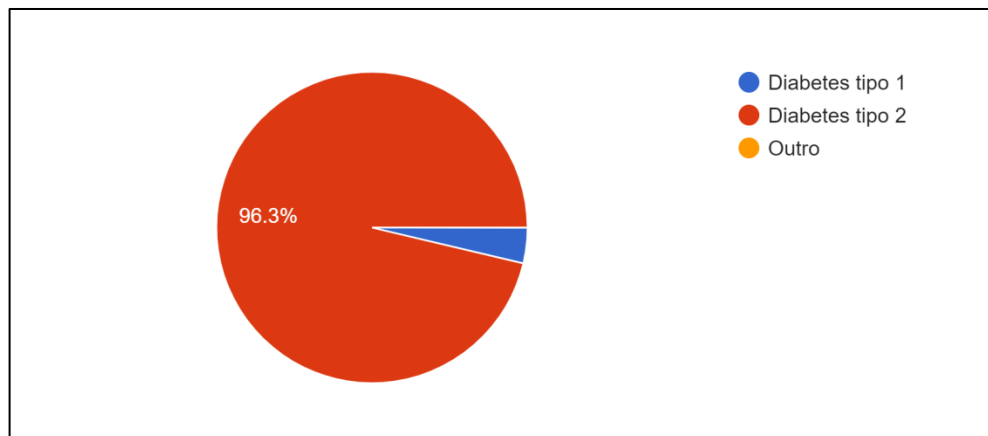


Gráfico 4 - Participantes do estudo distribuídos por tipo de diabetes.

Em relação ao IMC, o expectável seria a existência de uma relação direta deste com o aumento da prevalência da diabetes. Os resultados obtidos não estão em concordância com essa relação, uma vez que 73,3% dos doentes apresentavam um IMC inferior a 25, 22,9% um IMC entre 25 e 30 e apenas 3,8% um valor igual ou superior a 30 (Gráfico 5).

Ao contrário dos resultados aqui obtidos, os dados apresentados pelo Observatório Nacional da Diabetes sugerem essa relação entre o IMC e a diabetes, pois apresentam um maior número de diabéticos com um valor de IMC superior a 30 (Observatório da Diabetes, 2016a).

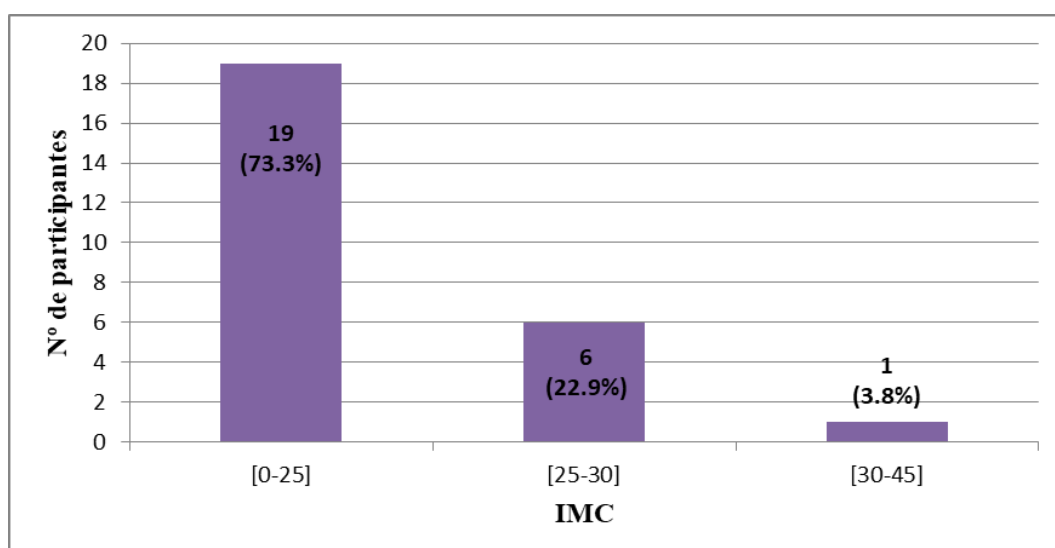


Gráfico 5 - Participantes do estudo distribuídos pelo IMC.

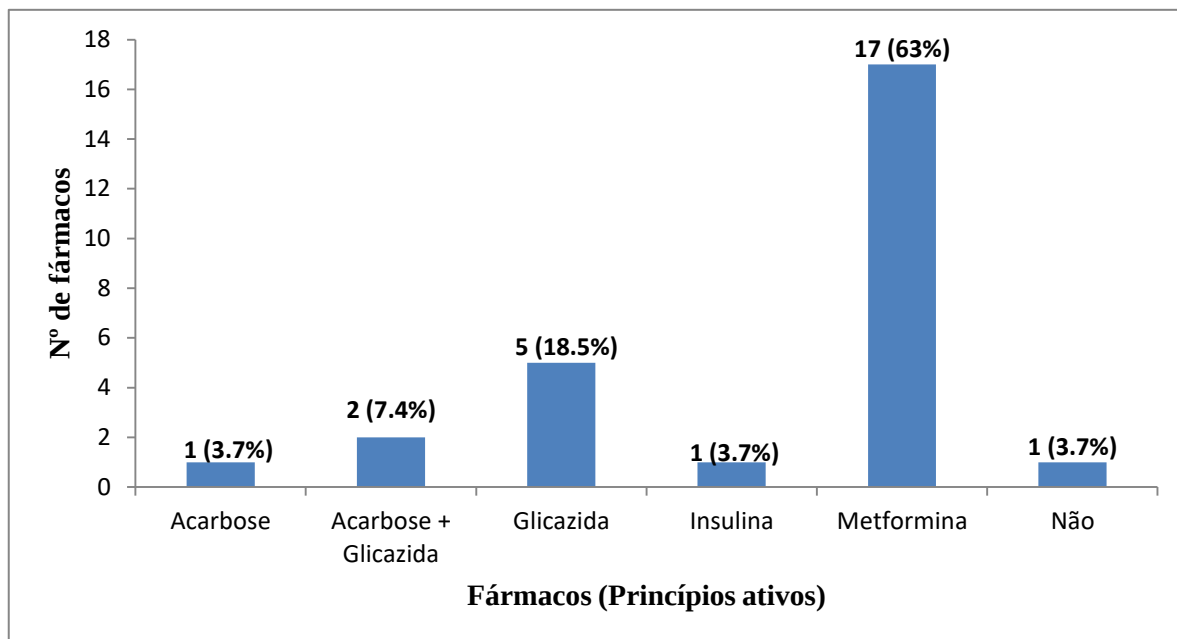


Gráfico 7 - Tratamento farmacológico inicial dos participantes.

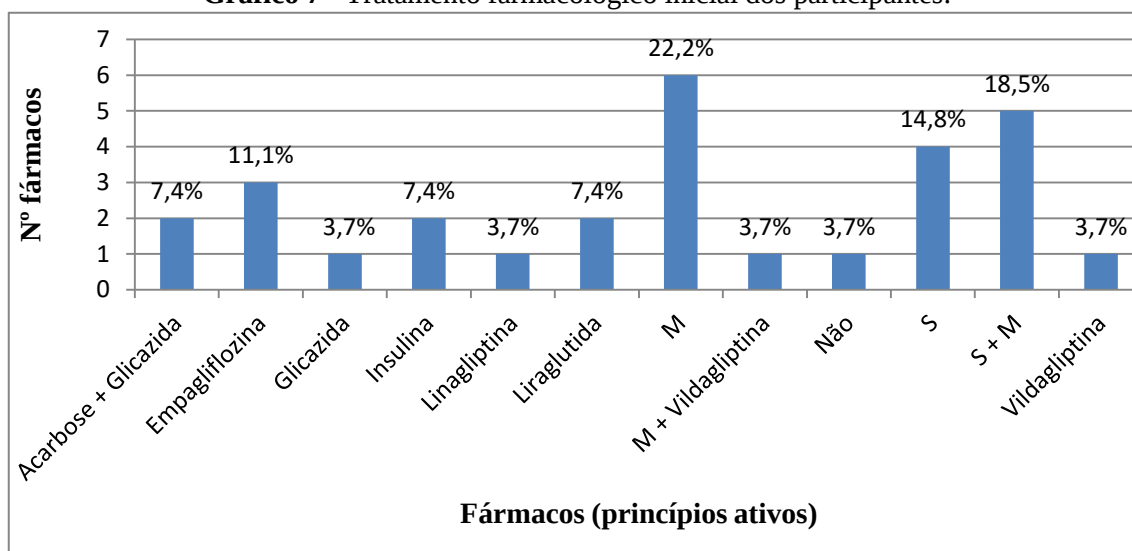


Gráfico 6 - Tratamento farmacológico atual dos participantes.

Legenda: **M** – Metformina; **S** – Sitagliptina; **S+M** – Sitagliptina + Metformina

Relativamente ao tratamento farmacológico dos doentes diabéticos que participaram neste estudo, verificou-se que as três opções terapêuticas mais utilizadas são a metformina (M), a sitagliptina (S) e a combinação de metformina com sitagliptina, respetivamente (Gráfico 6 e 7).

Os dados reportados pelo INFARMED, assemelham-se aos resultados deste estudo, demonstrando que as três opções mais utilizadas são a metformina, a combinação de metformina com sitagliptina e as sulfonilureias, respetivamente (Manuel Boavida et al., 2017).

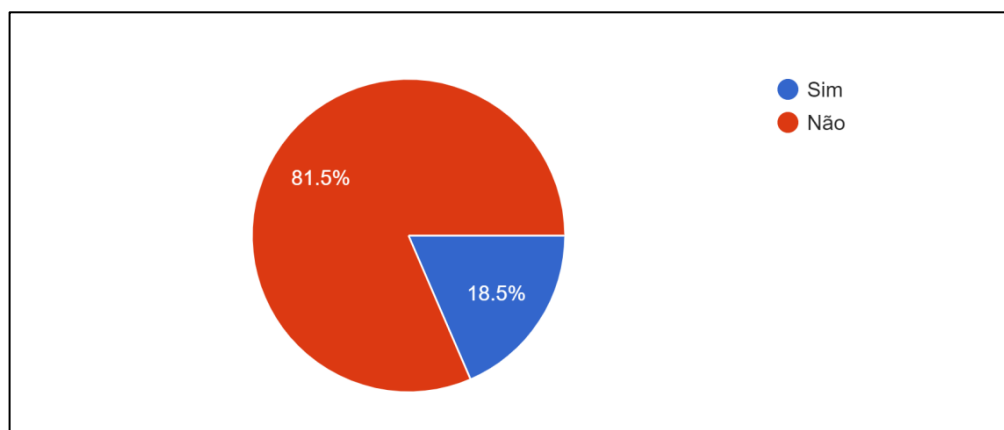


Gráfico 9 - Participantes com complicações associadas à Diabetes.

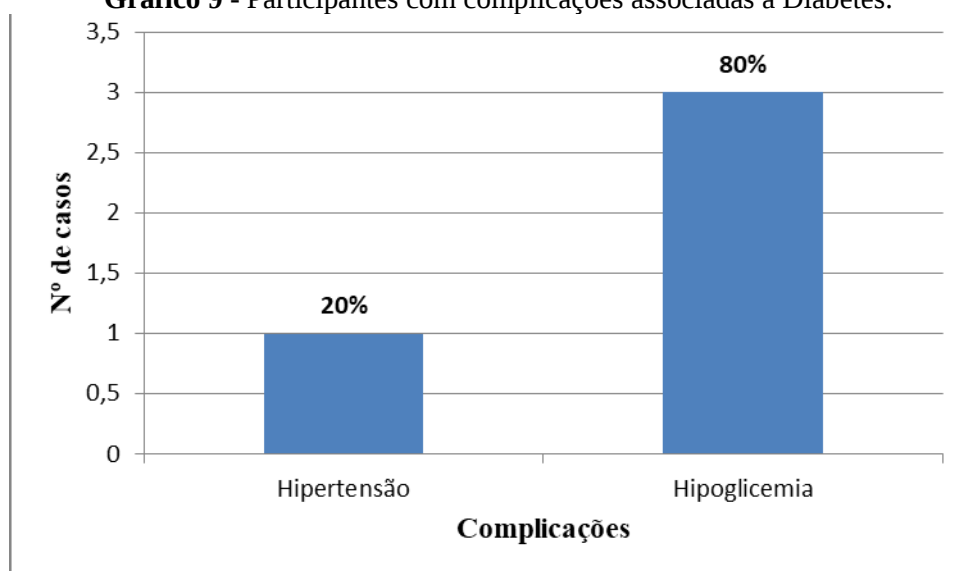
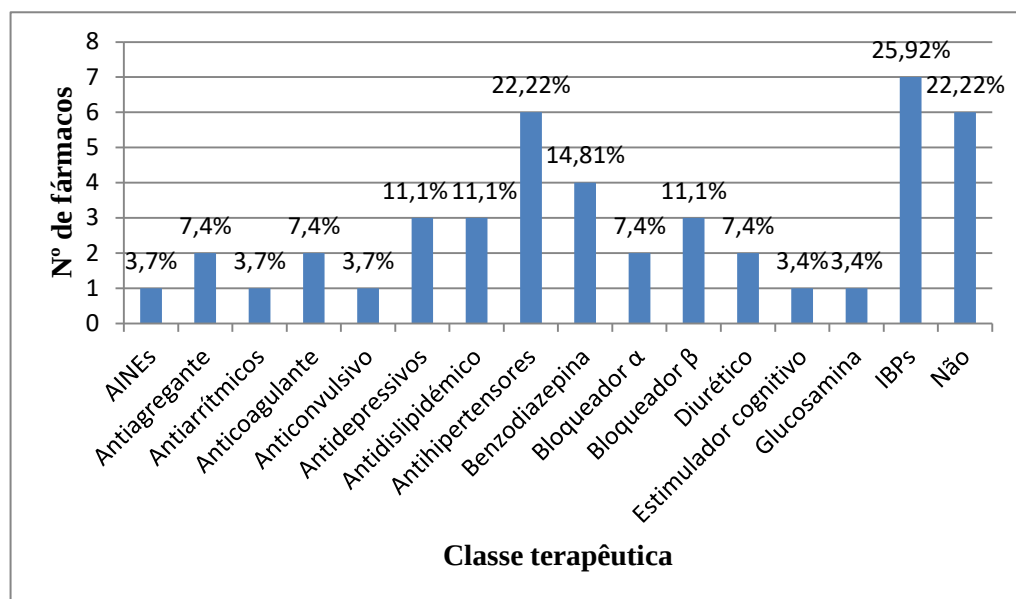


Gráfico 8 - Complicações diabéticas reportadas pelos participantes

Segundo os dados do Observatório Nacional da Diabetes, o número de casos de diabéticos com complicações e que foram hospitalizados ou tinham consulta registrada diminuiu significativamente, sendo as complicações mais frequentes as alterações circulatórias periféricas, cetoacidose, manifestações renais e oftálmicas, respectivamente (Observatório da Diabetes, 2016a).

Em comparação com o estudo em causa, 18,5% dos participantes deste estudo afirmaram terem tido ou terem à data da realização do questionário, complicações, nomeadamente hipoglicemias e hipertensão arterial (Gráfico 9).



A medicação adjuvante que os diabéticos deste estudo mais tomam são os inibidores da bomba de prótons (IBP's), anti-hipertensores e benzodiazepinas, sendo que aproximadamente 22% não realizava qualquer tratamento farmacológico regular concomitantemente (Gráfico 10).

Segundo a Apifarma, os fármacos mais prescritos na diabetes tipo 2 relacionados com outras patologias são os anti-hipertensores (75,5%), os antidislipídicos (56,3%), os antitrombóticos (37,1%) e os de prevenção ou tratamento da nefropatia (30%) (Apifarma, 2010).

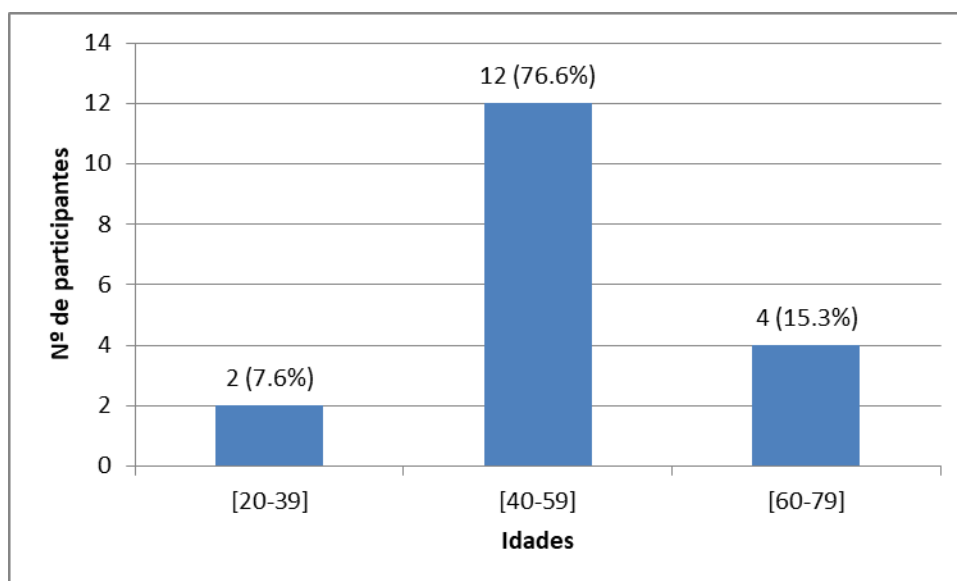


Gráfico 11 - Idade de diagnóstico da diabetes dos participantes.

Em relação à idade do diagnóstico, a média neste caso foi de 50 anos. Dos [20-39] anos apenas 7,6% foram diagnosticados com diabetes, dos [40-59] anos 76,6% e dos [60-79] anos 15,3% (Gráfico 11).

Segundo um estudo que utilizou dados obtidos nos serviços de saúde primários, nomeadamente através de médicos de clínica geral e familiar, o diagnóstico era mais frequente em idades mais avançadas, no intervalo de [65-74] anos e de [55-64] anos, representando 28,2% e 25,6% dos novos casos no ano de 2015, respetivamente (de Sousa-Uva et al., 2016).

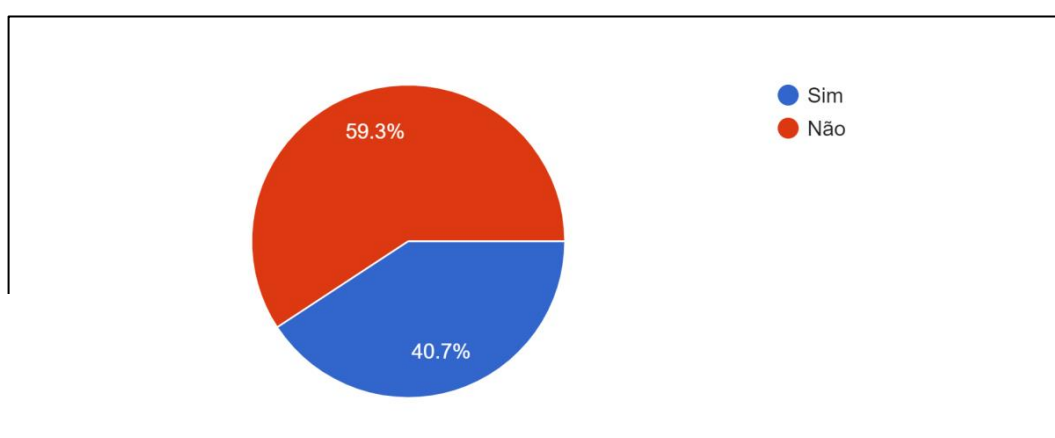


Gráfico 13 - Presença de historial familiar de diabetes dos participantes.

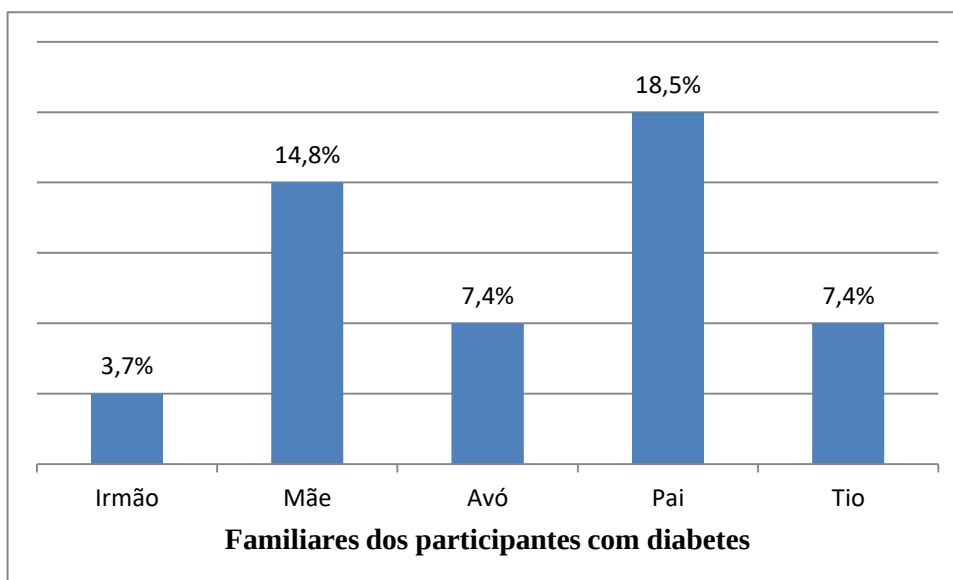


Gráfico 12 – Graus de parentesco dos familiares com diabetes dos participantes.

Num estudo realizado em 2015 - Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF) demonstrou-se que 67,6% dos diabéticos tinham historial familiar em primeiro grau

de diabetes (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2015). Neste estudo, apenas 33,3% dos doentes apresentavam familiares de primeiro grau com diabetes e 59,3% não tinham qualquer historial (Gráfico 13). No entanto, se tivermos em conta todos os graus de parentesco, 40,7% dos doentes possuem familiares com historial de diabetes (Gráfico 12).

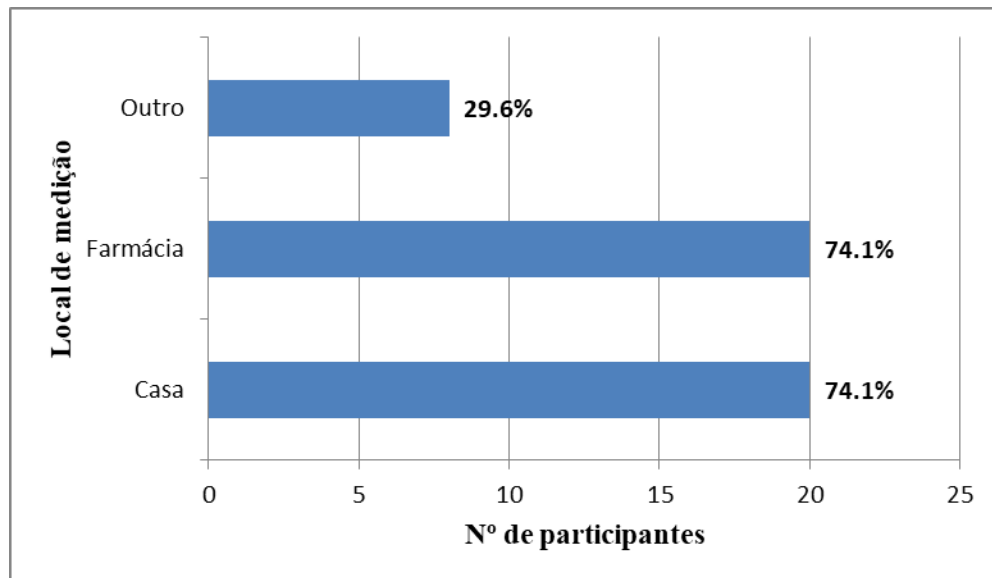


Gráfico 14 - Local habitual onde os participantes realizam a medição da glicemia.

Por último, os participantes deste estudo foram ainda inquiridos sobre o local onde costumam medir ou avaliar os seus níveis de glicemia. Como se pode verificar pelo Gráfico 14, a grande maioria dos doentes (74.1%) controla a glicemia em casa e na Farmácia, demonstrando-se assim a importância das Farmácias em termos de Saúde Pública.

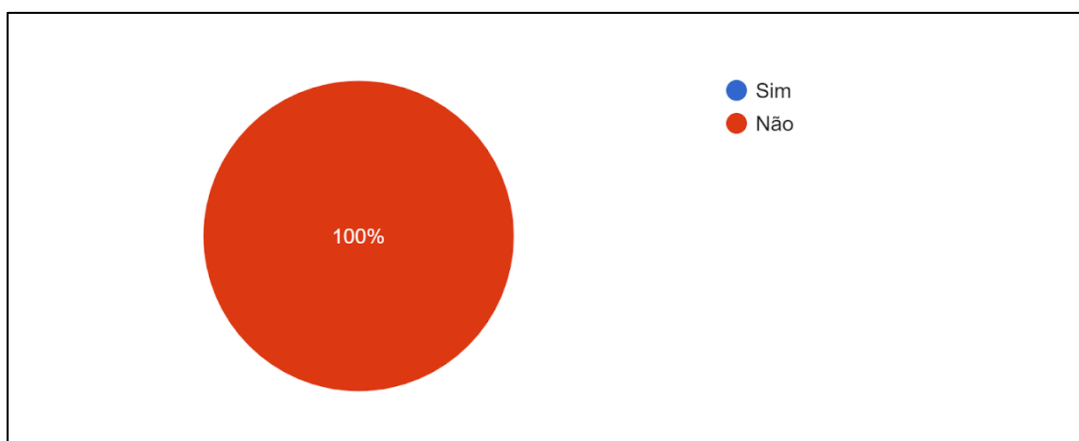


Gráfico 15 - Complicações do tratamento farmacológico da diabetes dos participantes.

Como se pode observar neste estudo, quando questionados acerca de complicações relacionadas com o tratamento farmacológico da diabetes, todos os participantes negaram qualquer tipo de complicação (Gráfico 15), o que não corresponde ao esperado, tendo em conta que a maior parte dos participantes não está, atualmente, a fazer a mesma medicação com que iniciou o tratamento para a diabetes.

Analisando os dados obtidos pelos questionários apresentados, é notório o facto da grande maioria dos inquiridos usar preferencialmente o espaço das farmácias para aí realizar os seus testes de avaliação de parâmetros bioquímicos, em particular a glicemia, essencial para o controlo da sua patologia. Assim, poderemos enaltecer o papel das farmácias, através do apoio prestado aos cidadãos, que vai muito para além da dispensa de medicamentos. Neste papel inclui-se por exemplo o esclarecimento e a intervenção na prevenção de doenças, a monitorização e o apoio no tratamento de patologias primárias.

A reconciliação da terapêutica, a preparação individualizada de medicamentos, o apoio na utilização de dispositivos médicos, nomeadamente no que à diabetes diz respeito, são serviços farmacêuticos que muito ajudam os utentes, fazendo das farmácias e dos seus profissionais parceiros diretos do SNS, contribuindo para a sua sustentabilidade.

O farmacêutico comunitário, nas suas competências, poderá evitar a entrada em urgências hospitalares fazendo a devida triagem e resolvendo muitas situações primárias. Fazendo um balanço económico, no final não só os utentes irão ter um desgaste económico menor, como também o SNS.

As farmácias estão numa posição muito vantajosa em relação à aplicação da farmacogenómica devido ao contacto que apresentam com o público. Podem desempenhar um papel muito importante na implementação clínica da farmacogenómica, através da promoção da realização de testes genéticos, da sua interpretação e comunicação aos pacientes e outros profissionais de saúde, de modo a desenvolver terapêuticas individualizadas, com mais segurança, qualidade e eficácia e mesmo na participação de investigações através do fornecimento de dados.

4. Conclusão

A diabetes mellitus tipo 2 está claramente associada ao historial familiar, ao estilo de vida, ao tipo de dieta e à idade. É uma patologia complexa, com uma variedade de opções terapêuticas reduzida e atualmente não é tido em conta o perfil genético e genómico de cada doente. Existe um número limitado de ensaios clínicos que consideram a importância da deteção de alterações ou variantes genéticas que tenham implicação no efeito e/ou na segurança da terapêutica. Apesar da necessidade de mais estudos sobre os aspetos genéticos da diabetes mellitus, já existe alguma compreensão acerca das variações genéticas relativamente à etiologia e ao tratamento.

A farmacogenómica esta a crescer cada vez mais em termos de conhecimento geral nos profissionais de saúde e de implementação clínica, mas esta ciência ainda se encontra numa etapa incipiente quando comparada com o seu verdadeiro potencial. A utilidade da farmacogenómica destaca-se principalmente na área da terapêutica personalizada e no desenvolvimento de novos medicamentos, através do entendimento da variabilidade genética e da farmacogenética, e pelo avanço tecnológico dos GWAS, em relação a polimorfismos. Atualmente, os GWAS são uma das ferramentas da Farmacogenómica, que permitem identificar polimorfismos que poderão estar relacionados com efeitos adversos ou tóxicos na resposta individual aos fármacos. É importante proporcionar mais informação a nível molecular e genético dos diferentes subtipos da diabetes e identificar potenciais alvos para a investigação e desenvolvimento de novos fármacos. A Farmacogenómica poderá ser igualmente importante para um melhor entendimento do mecanismo de ação de alguns dos fármacos e grupos terapêuticos atualmente no mercado. Alguns dos alvos com variações genéticas que até hoje têm demonstrado resultados promissores sobre efeitos adversos e na resposta aos fármacos são os genes *SLC22A1*, *SLC22A2*, *SLC47A1*, *SLC47A2* e *ATM* na metformina, *CYP2C9*, *TCF7L2*, *ABCC8* e *KCNJ11* nas sulfonilureias e *PPARG*, *CYP2C8*, *NFATC2*, *AQP2* e *SLC12A1* nas tiazolidinedionas.

Um dos grandes obstáculos a ultrapassar é o modo como os ensaios clínicos são desenhados e conduzidos. Estes, são constituídos, na sua maioria, por amostras relativamente reduzidas, com um número limitado de genes ou polimorfismos investigados que poderão não representar toda a heterogeneidade genética existente nas várias populações a nível mundial.

Outras das suas lacunas são também a falta de alguma capacidade de comparação estatística e uma grande variedade na estrutura e no modo de analisar os resultados finais.

Para concluir, um dos maiores potenciais da farmacogenómica, não só na Diabetes mas também noutras patologias, é a medicina de precisão. Este tipo de medicina é possível graças à utilização da farmacogenómica em estudos como os GWAS e na identificação de associações e marcadores genéticos relevantes. Algumas das vantagens que a aplicação clínica da farmacogenómica pode trazer são diagnósticos de doenças mais precisos, prescrição de terapêuticas mais indicadas para tratamentos individualizados, redução dos efeitos adversos e uma deteção e prevenção de doenças mais eficaz.

5. Bibliografia

- Ahlqvist, E., Storm, P., Käräjämäki, A., Martinell, M., Dorkhan, M., Carlsson, A., ... Groop, L. (2018). Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 6(5), 361–369. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)
- Aleem, S., Iqbal, R., Shar, T., Noreen, S., Rafiq, N., Javed, I., ... Abid, M. K. (2018). Complications of Diabetes: An Insight into Genetic Polymorphism and Role of Insulin. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*, 12(1), 78–86. <https://doi.org/10.2174/1872213X12666180717165331>
- American Diabetes Association, A. D. (2018a). 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*, 41(Supplement 1), S105–S118. <https://doi.org/10.2337/dc18-S010>
- American Diabetes Association, A. D. (2018b). Children and adolescents: Standards of medical care in Diabetes. *Diabetes Care*, 41(Suppl 1), S126–S136. <https://doi.org/10.2337/dc18-S012>
- American Diabetes Association, A. D. (2018c). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 41(Supplement 1), S13 LP-S27. <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>
- APDP. (2014). O que é a Diabetes? *Material Educ. de Suporte Ao Ensino Da Diabetes Mellitus*. Retrieved from <https://www.apdp.pt/diabetes/a-pessoa-com-diabetes/o-que-e-a-diabetes#a-diabetes>
- Apifarma. (2010). Dia Mundial da diabetes, 1–2. Retrieved from https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=222369740&DESTAQUESmodo=2
- Apifarma. (2019). A indústria farmacêutica em números.
- ARS Norte. (2019). *COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA - Monitorização da terapêutica da diabetes*.
- Barreiro, I. (2015). *Revisão à Diabetes Fisiopatologia e Tratamento*. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Retrieved from [https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/79614/1/Monografia Ivo Barreiros.pdf](https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/79614/1/Monografia%20Ivo%20Barreiros.pdf)
- Baynest, H. W. (2015). Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 06(05), 1–10.

- <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000541>
- Beals, J. M., DeFelippis, M. R., Paavola, C. D., Allen, D. P., Garg, A., & Bruce Baldwin, D. (2019). Insulin. In *Pharmaceutical Biotechnology* (pp. 403–427). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-00710-2_18
- Betts, J., Desaix, P., Johnson, E., Johnson, J., Korol, O., Kruse, D., ... Young, K. (2017). *Anatomy and Physiology*.
- Brito, M. (2015). A farmacogenética e a medicina personalizada, 5–10.
- Brody, T. (2016). *Clinical trials* (2nd ed.). <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1981.tb135425.x>
- Carlsson, S. (2019). Etiology and Pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared to Type 2 Diabetes. *Frontiers in Physiology*, 10, 320. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00320>
- Cavaiaola, T. S., & Pettus, J. H. (2017). Management Of Type 2 Diabetes: Selecting Amongst Available Pharmacological Agents. *Endotext*. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28402618>
- Center for Genetic Education. (2015). *Fact Sheet 21 | PHARMACOGENETICS/PHARMACOGENOMICS*.
- Cersosimo, E., Triplitt, C., Solis-Herrera, C., Mandarino, L. J., & DeFronzo, R. A. (2018). *Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus*. *Endotext*. MDText.com, Inc. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905339>
- Chen, J., Luo, X., Qiu, H., Mackey, V., Sun, L., & Ouyang, X. (2018). Drug discovery and drug marketing with the critical roles of modern administration. *American Journal of Translational Research*, 10(12), 4302–4312. Retrieved from https://getzpharma.com/articles/_
- Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., & Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 138, 271–281. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
- de Sousa-Uva, M., Antunes, L., Nunes, B., Rodrigues, A. P., Simões, J. A., Ribeiro, R. T., ... Matias-Dias, C. (2016). Trends in diabetes incidence from 1992 to 2015 and projections for 2024: A Portuguese General Practitioner's Network study. *Primary Care Diabetes*, 10(5), 329–333. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2016.05.003>
- Deng, N., Zhou, H., Fan, H., & Yuan, Y. (2017). *Single nucleotide polymorphisms and cancer*

- susceptibility. *Oncotarget* (Vol. 8). Retrieved from www.impactjournals.com/oncotarget/
- DGS. (2011). Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Retrieved from www.dgs.pt
- Donner, T. (2019). *Insulin – Pharmacology, Therapeutic Regimens And Principles Of Intensive Insulin Therapy*. Endotext. MDText.com, Inc. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905175>
- Dowden, H., & Munro, J. (2019). Trends in clinical success rates and therapeutic focus. *Nature Reviews Drug Discovery*, 18(7), 495–496. <https://doi.org/10.1038/d41573-019-00074-z>
- Duarte, R., Melo, M., Silva Nunes, J., Melo, P. C., Raposo, J. F., Carvalho, D., ... Abreu, S. (2018). Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2-Atualização 2018/19 com Base na Posição Conjunta ADA/EASD* SPD National Recommendations for the Treatment of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes-Update Based in the ADA/EASD. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 13(4), 154–180. Retrieved from <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2019/01/RPD-DEzembro-2018-Recomendações-págs-154-180.pdf>
- Ebid, A.-H. I. M., Ehab, M., Ismail, A., Soror, S., & Mahmoud, M. A. (2019). The influence of SLC22A1 rs622342 and ABCC8 rs757110 genetic variants on the efficacy of metformin and glimepiride combination therapy in Egyptian patients with type 2 diabetes. *Journal of Drug Assessment*, 8(1), 115–121. <https://doi.org/10.1080/21556660.2019.1619571>
- Edwards, D., Forster, J. W., Chagné, D., & Batley, J. (2007). *Association mapping in plants*. Springer.
- EMA. (2016). Why biomarkers in clinical drug development and use, (November).
- EuroSciCon. (2019). Biomarkers Conferences | Clinical Biomarkers Conference | Biomarkers 2019. Retrieved November 4, 2019, from <https://biomarkers.euroscicon.com/>
- Francis S. Collins, M.D., P. D. (2018a). Genome-Wide Association Studies (GWAS) | Talking Glossary of Genetic Terms | NHGRI. Retrieved October 28, 2019, from <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genome-Wide-Association-Studies>
- Francis S. Collins, M.D., P. D. (2018b). Mutation. Talking Glossary of Genetic Terms. NHGRI. Retrieved October 8, 2019, from <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Mutation>
- Genetics Home Reference. (2019a). AQP2 gene - Genetics Home Reference - NIH. Retrieved January 10, 2020, from <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/AQP2>

- Genetics Home Reference. (2019b). PPARG gene - Genetics Home Reference - NIH. Retrieved January 10, 2020, from <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/PPARG>
- Genetics Home Reference. (2019c). SLC12A1 gene - Genetics Home Reference - NIH. Retrieved January 10, 2020, from <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SLC12A1>
- Ginsburg, G., Willard, H., & David, S. (2017). *Genomic and Precision Medicine*. (G. Ginsburg, H. Willard, & S. David, Eds.) (3rd ed.).
- Hale, C. (2018). *A CenterWatch Publication Contract Delays and Legal Negotiations Become a Growing Concern in Global Site Selection*. Retrieved from <https://www.fda.gov/ucm/groups/fda->
- Hao, L. J., Chang, Y. Y., Cheng, H. F., Shi, M. Der, Pan, C. H., Wu, M. J., ... Yang, C. Y. (2019). Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2019. *Journal of Internal Medicine of Taiwan*, 29(2), 92–106. [https://doi.org/10.6314/JIMT.201804_29\(2\).06](https://doi.org/10.6314/JIMT.201804_29(2).06)
- Harding, J. L., Pavkov, M. E., Magliano, D. J., Shaw, J. E., & Gregg, E. W. (2019). Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*, 62(1), 3–16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>
- Hollesh, J. E., & Martin, A. (2019). *Physiology, Carbohydrates*. StatPearls. StatPearls Publishing. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29083823>
- Huang, Z., Liao, Y., Huang, R., Chen, J., & Sun, H. (2018). Possible role of TCF7L2 in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 32(4), 830–834. <https://doi.org/10.1080/13102818.2018.1438211>
- IDF. (2017). *Diabetes Atlas. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.* <http://www.diabetesatlas.org> (8th ed.). [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8).
- Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. (2015). *1º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico*. Retrieved from www.insa.pt
- Javeed, N., & Matveyenko, A. V. (2018). Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 33(2), 138–150. <https://doi.org/10.1152/physiol.00003.2018>
- Jokerst, J. V., & Gambhir, S. S. (2015). *Translational Regenerative Medicine*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410396-2.00038-4>
- Kaye, A. D., Garcia, A. J., Hall, O. M., Jeha, G. M., Cramer, K. D., Granier, A. L., ... Urman, R. D. (2019). Update on the pharmacogenomics of pain management.

- Pharmacogenomics and Personalized Medicine, Volume 12*, 125–143.
<https://doi.org/10.2147/pgpm.s179152>
- Kraniotou, C., Karadima, V., Bellos, G., & Tsangaris, G. T. (2018). Predictive biomarkers for type 2 of diabetes mellitus: Bridging the gap between systems research and personalized medicine. *Journal of Proteomics*, 188(March), 59–62.
<https://doi.org/10.1016/j.jprot.2018.03.004>
- Lam, Y. W. F., Duggirala, R., Jenkinson, C. P., & Arya, R. (2019). The Role of Pharmacogenomics in Diabetes, 247–269. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812626-4.00009-7>
- Lipscombe, L., Booth, G., Butalia, S., Eurich Bsp, D. T., Goldenberg, R., Khan, N., ... Simpson Bsp, S. (2018). Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. *Canadian Journal of Diabetes*, 42(Suppl. 1), S88–S103. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.034>
- Lister Hill National Center for Biomedical Communications. (2019). *Help Me Understand Genetics: Genomic Research*.
- Lucier, J., & Weinstock, R. S. (2019). *Diabetes Mellitus Type 1. StatPearls*. StatPearls Publishing. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29939535>
- Mannino, G. C., Andreozzi, F., & Sesti, G. (2019, March 1). Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3109>
- Manuel Boavida, J., Fragoso de Almeida, J., Anselmo, J., Ayala, M., Massano Cardoso, S., Luísa Costa, A., ... Raposo, J. (2017). *Diabetes: Factos e Números-O Ano de 2015 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes-Parte III*.
- Martins, P. (2015). *DIABETES MELLITUS – NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS*. INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ.
- McCulloch, D. (2014). *How Insulin Works with Glucose | Kaiser Permanente Washington*. Retrieved from <https://wa.kaiserpermanente.org/healthAndWellness/index.jhtml?item=%2Fcommon%2FhealthAndWellness%2Fconditions%2Fdiabetes%2FinsulinProcess.html>
- Midwood, I., & Hodge, P. (2018). Diabetes and gum disease. *Journal of Diabetes Nursing* Volume, 22, 1–4. Retrieved from <https://www.diabetes.org.uk/guide-to-diabetes/complications/gum-disease>

- Nano, J. (2018). *Epidemiology of Diabetes Risk Factors and Adverse Outcomes*. Erasmus University Rotterdam.
- National Centre for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, D. of D. T. (2017). Risk Factors | Basics | Diabetes | CDC. Retrieved March 27, 2019, from <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/risk-factors.html>
- NDSS. (2019). *Other Types of Diabetes*. Retrieved from <https://www.ndss.com.au/about-diabetes/other-types-of-diabetes/>
- NHGRI. (2018). What is the Human Genome Project? | NHGRI. Retrieved October 7, 2019, from <https://www.genome.gov/human-genome-project/What>
- NIDDK. (2016). Risk factors for type 2 diabetes. *U.S. Pharmacist*. Retrieved from <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/risk-factors-type-2-diabetes>
- Oberg, J. A., Glade Bender, J. L., Sulis, M. L., Pendrick, D., Sireci, A. N., Hsiao, S. J., ... Kung, A. L. (2016). *Implementation of next generation sequencing into pediatric hematology-oncology practice: Moving beyond actionable alterations*. *Genome Medicine* (Vol. 8). <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0389-6>
- Observatório da Diabetes. (2016a). *Diabetes - Factos e Números*. Retrieved from www.spd.pt
- Observatório da Diabetes. (2016b). *Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes*. Retrieved from www.spd.pt
- Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde - INFARMED. (2016). *Prontuário Terapêutico Online*. Retrieved May 6, 2019, from <http://app10.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>
- Papatheodorou, K., Banach, M., Bekiari, E., Rizzo, M., & Edmonds, M. (2018). Complications of Diabetes 2017. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 3086167. <https://doi.org/10.1155/2018/3086167>
- Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological Reviews*, 98(4), 2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- Programa Nacional para a Diabetes. (2017). DGS - Programa Nacional p/ Diabetes 2017. *Plano Nacional Da Diabetes*, 20.
- Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.003>

- Roden, D. M., Mcleod, H. L., Relling, M. V, Williams, M. S., Mensah, G. A., Peterson, J. F., & Van Driest, S. L. (2019). Genomic Medicine 2 Pharmacogenomics. *The Lancet*, 394(19), 521. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31276-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31276-0)
- Sabater Tobella, J. (2018). Eugenomic - Polimorfismo genético (SNP). Retrieved October 8, 2019, from <https://www.eugenomic.com/es/home/genomica/glossary/p/Polimorfismo.html>
- Sehrawat, T., Jindal, A., Kohli, P., Thour, A., Kaur, J., Sachdev, A., & Gupta, Y. (2018). Utility and Limitations of Glycated Hemoglobin (HbA1c) in Patients with Liver Cirrhosis as Compared with Oral Glucose Tolerance Test for Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Therapy*, 9(1), 243–251. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0362-4>
- Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., ... Ratner, R. E. (2017). Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, 66(2), 241–255. <https://doi.org/10.2337/db16-0806>
- Sociedade portuguesa diabetologia. (2015). O que é a Diabetes tipo MODY. Retrieved March 18, 2019, from <http://www.spd.pt/index.php/o-que--a-diabetes-tipo-mody-mainmenu-164>
- Srinivasan, S., Yee, S. W., & Giacomini, K. M. (2018). *Pharmacogenetics of Antidiabetic Drugs. Pharmacogenetics* (1st ed., Vol. 83). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.04.005>
- Tam, V., Patel, N., Turcotte, M., Bossé, Y., Paré, G., & Meyre, D. (2019, August 1). Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nature Reviews Genetics*. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0127-1>
- Trujillo, J. M. (2018). Role of combination therapy or coformulation products in treatment of type 2 diabetes. *Pharmacy Today*, 24(8), 50–64. <https://doi.org/10.1016/j.ptdy.2018.07.028>
- U.S. Food and Drug Administration. (2019). About Biomarkers and Qualification. Retrieved November 4, 2019, from <https://www.fda.gov/drugs/cder-biomarker-qualification-program/about-biomarkers-and-qualification>
- Upadhyay, J., Polyzos, S. A., Perakakis, N., Thakkar, B., Paschou, S. A., Katsiki, N., ... Mantzoros, C. S. (2018). Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 78, 13–42. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.08.010>
- Vargas, E., & Carrillo Sepulveda, M. A. (2018). *Biochemistry, Insulin, Metabolic Effects. StatPearls*. StatPearls Publishing. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30252239>

WHO. (2018). Diabetes. Retrieved March 23, 2019, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

Wigger, L., Cruciani-Guglielmacci, C., Nicolas, A., Denom, J., Fernandez, N., Fumeron, F., ... Thorens, B. (2017). Plasma Dihydroceramides Are Diabetes Susceptibility Biomarker Candidates in Mice and Humans. *Cell Reports*, 18(9), 2269–2279.

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.019>

Yin, O., & Vandell, A. (2019). *Incorporating Pharmacogenomics in Drug Development*. *Pharmacogenomics* (Second Edi). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-812626-4.00003-6>

6. Apêndices

6.1. Apêndice I

Questionário – Tratamento da Diabetes

No âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, eu, Gonçalo da Silva Pacheco, aluno da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, estou a desenvolver este inquérito que tem como objetivo a recolha de dados relativos a pessoas com diabetes, para avaliar e estudar o seu tratamento farmacológico. Para tal, solicito a sua participação no preenchimento deste breve questionário, com uma duração total de aproximadamente 5 minutos.

A participação nesta investigação tem um carácter voluntário e todos os dados recolhidos são anónimos e confidenciais.

Tendo tomado conhecimento sobre a informação acerca do estudo, declaro que aceito participar neste estudo.

☐

Aceito participar

☐

Não aceito participar

.Data de nascimento: _____ .Sexo: _____ .Peso: _____ .Altura: _____

.Idade de diagnóstico: _____

.Tipo de diabetes

.Diabetes tipo 1 ☐ .Diabetes tipo 2 ☐ .Outro: _____

.Os níveis de glicose estão controlados?

.Quase sempre ☐ .Algumas vezes ☐ .Quase nunca ☐

.Onde costuma medir os níveis de glicose/glicémia?

.Em casa ☐ .Na Farmácia ☐ .Outro: _____

.Tem familiares com diabetes?

.Sim ☐ .Não ☐ .Se sim, quais? _____

.Alguma vez teve complicações devido à diabetes?

.Sim ☐ .Não ☐ .Se sim, quais? _____

.Qual foi a medicação com que iniciou o tratamento da Diabetes?

.Qual é a medicação que está a tomar atualmente para a Diabetes?

.Alguma vez teve problemas devido à medicação para a Diabetes?

.Sim ☐ .Não ☐

.Que outros medicamentos toma regularmente?
