



Mariana de Oliveira Leite

# TESTES RÁPIDOS DE DIAGNÓSTICO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Monografia desenvolvida sob a orientação científica do Professor Doutor João Leitão, no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

# **Testes Rápidos de Diagnóstico em Farmácia Comunitária**

Monografia desenvolvida sob a orientação científica do Professor Doutor João Leitão,  
no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da  
Universidade de Coimbra.

Mariana de Oliveira Leite

Setembro de 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

O orientador

---

(Professor Doutor João Leitão)

A orientanda

---

(Mariana de Oliveira Leite)

## **Declaração de Honra**

Eu, Mariana de Oliveira Leite, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010138934, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Setembro de 2015.

---

(Mariana de Oliveira Leite)



## **Agradecimentos**

Primeiramente, gostaria de agradecer ao meu orientador, o Professor Doutor João Leitão, pela paciência e amabilidade demonstrados, bem como por todo o tempo despendido comigo.

Seguidamente, não posso deixar de agradecer a todos os docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra que se cruzaram no meu caminho, por me munirem de todo o conhecimento necessário para a realização da presente monografia.

## Índice

<b>1. Introdução</b>	4
<b>2. <i>Point-of-Care Testing</i></b>	5
2.1 Definição	5
2.2 Impacto na profissão e no doente	6
2.3 Impacto financeiro	6
2.4 TRD na farmácia comunitária	7
2.5 POC nos Estados Unidos da América: CLIA-waiver	10
<b>3. Testes Rápidos de diagnóstico</b>	11
<b>3.1 Testes clássicos</b>	11
3.1.1 Medição da glicose	11
3.1.1.1 Importância	11
3.1.1.2 Princípios de funcionamento	11
3.1.1.3 Problemas dos dispositivos de medição	13
3.1.1.4 Valores de referência	14
3.1.1.5 Diabetes na gravidez	15
3.1.2 Perfil lipídico: Medição de colesterol e triglicéridos	15
3.1.2.1 Importância	15
3.1.2.2 Princípios de funcionamento	15
3.1.2.3 Características dos dispositivos	16
3.1.2.4 Valores de referência	17
<b>3.2 Testes a implementar</b>	17
3.2.1 Diabetes: Medição da HgA1C	17
3.2.1.1 Importância	17
3.2.1.2 Princípios de funcionamento	18
3.2.2 Diabetes: Medição dos corpos cetónicos	19
3.2.2.1 Importância	19
3.2.2.2 Princípios de funcionamento	19
3.2.3 Ácido úrico	20
3.2.3.1 Importância	20
3.2.3.2 Princípios de funcionamento	20
3.2.4 Função renal: Creatinina	21
3.2.4.1 Importância	21
3.2.4.2 Princípio de funcionamento	23
<b>3.3 Testes do futuro</b>	23
3.2.5 Proteína C-Reativa	23
3.2.5.1 Importância	23
3.2.5.2 Princípios de funcionamento	24
<b>4. Conclusão</b>	25

## Resumo

Numa altura em que o setor da farmácia comunitária se encontra em queda livre, a aposta num novo estilo de cuidados de saúde, conduzidos primariamente pelo farmacêutico na farmácia, apresenta-se como uma opção apelativa a seguir. Um estilo de prestação de cuidados *Point-of-Care* baseado em Testes Rápidos de Diagnóstico (TRD) de índole bioquímica, chave no diagnóstico de patologias, seu controlo e monitorização.

Os TRD mais conhecidos são a medição da glicémia e colesterol, mas há outros- uma panóplia- por explorar tanto financeira como cientificamente, referentes a um sem fim de patologias e parâmetros, para uma grande variedade de perfis de utentes. O alargamento da escolha dos TRD a realizar em farmácia comunitária com vista à resposta a esses perfis pode significar a saída do cenário negro em que se encontra o setor bem como o aumento de protagonismo que a profissão farmacêutica há muito reclama.

**Palavras-chave:** *Point-of-Care*; Testes Rápidos de Diagnóstico; Farmácia Comunitária; Farmacêutico; Cuidados de Saúde

## Abstract

At a time when the sector of community pharmacy is in a state of rampant decline, the alternative of a new style of care, driven primarily by the pharmacist in the pharmacy, shows itself as a rather appellative path to follow. A new style, a *Point-of-Care* style, based in Rapid Diagnostic Tests of biochemical nature, key in the diagnosing of illnesses and their control and monitoring.

The most well-known Rapid Diagnostic Tests are the measurement of blood glucose and cholesterol but there are others- a striking array- still unexplored on a financial and scientific level, related to a wide-ranging of illnesses and parameters, and a collection of patient profiles. To broaden the choice of Rapid Diagnostic Tests to be performed in the pharmacy as an answer to those profiles can mean the ultimate escape to the dark scenery the sector is facing and the rise in protagonism the pharmacist has long claimed.

**Keywords:** *Point-of-Care*; Rapid Diagnostic Tests; Community Pharmacy; Pharmacist; Health Care;

## **Siglas e abreviaturas**

**POC** - *Point-of-Care*

**POCT** - *Point-of-Care Testing*

**TRD** - Testes Rápidos de Diagnóstico

**CLIA** - *Clinical Laboratory Improvement Amendments*

**FDA** - *Food and Drug Administration*

**ISO** - *International Organization for Standardization*

**MARD** - *Mean Absolute Relative Differences*

**LED** - Díodos Emissores de Luz

**HbA1c** - Hemoglobina A1c

**HbA** - Hemoglobina A

**CC** - Corpos Cetónicos

**CA** - Cetoacidose Diabética

**AcAc** - Acetoacetato

**3HB** - 3-beta-hidroxibutirato

**CV** - Cardiovascular

**DAC** - Doença Arterial Coronária

**NADH** - Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina

**TFG** - Taxa de Filtração Glomerular

**PCR** - Proteína C-Reativa

**ITRI** - Infecções do Trato Respiratório Inferior

**DPOC** - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

## I- Introdução

Os farmacêuticos são os profissionais de saúde mais acessíveis aos doentes. Até ao ano de 2013, havia aproximadamente 14500 farmacêuticos em atividade em Portugal, dos quais 61%, quase 8900, exerciam em farmácia comunitária (Ordem dos Farmacêuticos, 2013). Estes últimos são os únicos prestadores de cuidados de saúde aos quais o doente tem virtualmente acesso 24 horas por dia, 7 dias por semana, sem marcação prévia e sem custos.

Estes factos explicam a razão pela qual a maioria dos utentes, ou as pessoas que deles cuidam, vão em primeiro lugar a uma farmácia em busca de alívio dos sintomas associados às mais variadas patologias. Partindo de uma estimativa conservadora, se 50 doentes visitar cada uma das aproximadamente 2800 farmácias em Portugal (PORDATA, 2014) diariamente, procurando alívio de sintomas relacionados com doenças agudas, haveria à volta de 140000 oportunidades para os farmacêuticos portugueses otimizarem os cuidados diários ao utente.

No caso do farmacêutico ter informação acerca do historial clínico e medicamentoso do utente, aliado ao conhecimento da etiologia da doença, seria possível prestar um aconselhamento altamente específico e informado. Neste papel, os farmacêuticos podem contribuir para a melhoria do cada vez mais sobrecarregado e onerado Sistema Nacional de Saúde português traduzindo a sua mais-valia também em números.

De resto, estas estimativas aplicam-se somente a doenças agudas, sintomáticas. Não existe informação para o número de doentes atendidos em farmácias diariamente com doenças crónicas, assintomáticas e não diagnosticadas como diabetes ou dislipidémias. No entanto, é de antecipar que se trate de um número bastante elevado. As complicações associadas a doenças crónicas e a complexidade de um correto acompanhamento das mesmas aumentam à medida que se prolonga o estado de não-diagnosticado da doença. E se os farmacêuticos pudessem conduzir rastreios mais compreensivos para estas doenças crónicas, maioritariamente assintomáticas e referenciar indivíduos doentes ao médico apropriado nos estágios iniciais do curso da patologia? Que impacto teriam estas medidas nos resultados a nível da saúde do doente e custos associados?

Conseguiria um farmacêutico desempenhar os papéis supracitados? Sim. Durante muitos anos, as farmácias comunitárias providenciaram testes de *screening* como a medição da glicémia e do colesterol aos doentes. No entanto, com uma tecnologia altamente avançada e uma vontade crescente dos doentes de exercer controlo sobre a sua saúde, mais testes, rápidos e fáceis de usar, estão disponíveis. Alguns são mesmo apropriados para um uso rotineiro por parte dos doentes. Além disso, esses testes são usualmente realizados

com alguma displicência, sem a seriedade correspondente à competência de um farmacêutico. Demasiado redutor para uma profissão que aspira a muito mais.

Numa altura em que o sector farmacêutico, em especial a farmácia comunitária, se encontram em graves dificuldades, devido à descida exacerbada e irresponsável do preço dos medicamentos, faria sentido que o sector se apoiasse mais nos farmacêuticos, aproveitando ao máximo as suas competências. Fazer da farmácia comunitária um ponto de diagnóstico e acompanhamento de variadas doenças crónicas, com todas as competências que o farmacêutico indubitavelmente possui a esse nível, seria um bom começo nesse sentido. De facto, parece que a área de farmácia comunitária se empenha em extrair o melhor de uma panóplia de profissões: são poucas as farmácias que não promovem sessões de esclarecimento com enfermeiros, consultas de podologia ou nutrição, etc.. Está na altura do sector se focar no básico e no que sempre foi a sua essência, o farmacêutico.

## **2- Point-of-Care testing**

### **2.1- Definição**

Pode-se definir *Point-of-Care testing* (POCT) como “testes de diagnóstico realizados no (ou perto do) local de prestação de cuidados ao doente” (Rodis e Thomas, 2006). Idealmente, são testes de diagnóstico rápido, fácil e acessível, tendo por isso, daqui em diante, a designação de Testes Rápidos de Diagnóstico (TRD). O conceito de TRD tem evoluído no contexto dos sistemas de saúde de vários países através da implementação de protocolos em contextos institucionais e da sua integração enquanto parte vital da promoção da saúde e bem-estar, assim como em programas de monitorização de patologias em farmácias comunitárias. Cada vez mais, farmacêuticos comunitários adotam um papel ativo no desígnio, implementação e gestão de um plano terapêutico de modo a produzir determinados resultados terapêuticos. A realização de testes de *screening*, e a sua interpretação e monitorização são essenciais neste processo. TRD providenciados por farmacêuticos, no local de prestação de cuidados de saúde mais acessível ao doente, a farmácia comunitária, são uma adição lógica a qualquer programa de cuidados de saúde focado no utente. Como deveriam ser todos.

### **2.2- Impacto na profissão e no doente**

Através de TRD, os farmacêuticos podem desempenhar um papel positivo em prol do estado de saúde de um indivíduo através de um grande número de mecanismos.

Primeiramente, os farmacêuticos, na condição de profissionais de saúde mais acessíveis ao doente, podem identificar doentes em risco e encaminhá-los mais rapidamente

para o nível seguinte de cuidados de saúde para possível diagnóstico e tratamento. Os TRD, ao providenciar os resultados dos testes de *screening* na farmácia, ampliam a continuidade dos cuidados ao disponibilizar informações acerca da progressão da doença crónica, no intervalo das consultas com o médico, criando uma situação ideal para intervenções oportunas. Os farmacêuticos podem até envolver o doente no seu próprio tratamento celebrando os sucessos do mesmo ou conversando sobre os problemas terapêuticos, aquando da avaliação dos resultados dos testes. Para além disso, há imensas comunidades que carecem do devido acesso a cuidados de saúde. Um programa estruturado de TRD em farmácia comunitária melhoraria o acesso aos mesmos por parte dessas comunidades, além de os levar para um cenário de nível mais local. Programas de monitorização de doenças podem ser estruturados em função dos TRD e instrumentos inerentes, como é o caso, a título de exemplo, de um programa de monitorização de um indivíduo com diabetes que seria realizado usando um medidor de hemoglobina glicosilada. Medidas farmacológicas desnecessárias ou inapropriadas, ou até mesmo terapias não-farmacológicas, podem ser identificadas através dos resultados dos testes de *screening* que, se corrigidos, podem traduzir-se em reduções a longo-prazo de complicações associadas a doenças crónicas, hospitalizações e custos totais de cuidados de saúde.

### **2.3- Impacto financeiro**

Idealmente, os TRD coadjuvam na redução potencial dos custos de cuidados de saúde ao doente e ao estado através do gasto reduzido que representa uma tira com uma gota de sangue em contraste com, por exemplo, uma venopuntura, minimizando ao mesmo tempo, ainda que indiretamente, custos associados a resultados terapêuticos subótimos. De facto, estudos demonstram os potenciais benefícios económicos (FIP, 2004) do provisionamento destes serviços em farmácias. A manutenção de uma população saudável (entenda-se, o mais saudável possível) irá reduzir significativamente as despesas do estado com a saúde. A monitorização do tratamento aquando de uma condição patológica assegurará um benefício terapêutico máximo com o mínimo de custo. Em ambos os casos, haverá uma contribuição importante no sentido de minimizar as despesas com a saúde. Claro está, os TRD podem também representar uma fonte de lucro para as farmácias através não só do custo dos serviços como a fidelização dos utentes.

Há componentes adicionais relativamente aos benefícios económicos do POC mais difíceis de quantificar. Por exemplo, TRD podem poupar tempo ao médico ao eliminar a espera pelos resultados e poder avaliar o doente numa só consulta, ao invés de esperar por



uma outra consulta aquando da disponibilidade dos resultados. Este aumento de eficiência pode traduzir-se em benefícios financeiros tangíveis.

## **2.4- TRD na farmácia comunitária**

### **2.4.1- Avaliação de Necessidades**

Antes de se decidir que tipo de *Point-of-Care* (POC) instituir, é necessário o diretor técnico, ou qualquer outra pessoa que seja o responsável pela farmácia, estar seguro de que o serviço serve as necessidades do ambiente onde está introduzido.

Juntamente com a avaliação das perspetivas do *staff*, é preponderante avaliar outros aspetos da farmácia. Estes incluem tempo, fluxo de doentes e espaço. Por outras palavras, é necessário pôr a questão: “Como irá este serviço adequar-se ao ambiente da farmácia?”.

### **2.4.2- Reestruturação do local de trabalho**

Uma parte fundamental da implementação deste tipo de cuidados de saúde passa por assegurar uma área própria para a prestação do serviço. Não esquecer que este deve cumprir com regulamentos estritos no que toca à privacidade e práticas laboratoriais seguras. Por isso, é inevitável a farmácia dispor de uma área privada ou, pelo menos, assegurar privacidade durante o procedimento. Talvez seja necessária criatividade por parte do responsável em assegurar uma pequena área com um ambiente condusivo a um POC e cuidados de saúde dedicados.

### **2.4.3- Pesquisa e organização**

Este passo do processo de desenvolvimento de serviços POC envolve concentração de informação, interpretação, e capacidade de decisão. Ao passo que a avaliação de necessidades tem um papel maior na escolha do tipo de serviço a desenvolver, este passo é preponderante no que toca a decisões de âmbito logístico. Estas incluem determinar as mudanças a efetuar na farmácia, certificar-se de que todos os requisitos regulamentares são cumpridos, competências/treino a adquirir por parte do *staff*, e que tipo de instrumentação usar.

### **2.4.4- Formação profissional**

Claro está, parte dos profissionais do *staff* de uma farmácia não são farmacêuticos. Alguns são técnicos de farmácia, outras pessoas sem formação superior que, por força dos anos de experiência, foram equiparadas a técnicos e, ainda, técnicos auxiliares. Esta última posição criada recentemente. Torna-se por isso preponderante assegurar que os profissionais que conduzem os TRD têm competências para providenciar um

aconselhamento que vá de encontro ao conteúdo clínico apresentado. Parece impensável que numa farmácia, espaço de saúde, alguns profissionais não saibam sequer da existência de *guidelines* de terapêutica clínica, mas isso é só mais uma consequência do processo de destituição dos direitos do farmacêutico. Qualquer programa de POCT deve moldar-se a esta realidade.

#### **2.4.5- Seleção da instrumentação a usar**

Quatro áreas gerais deverão ser consideradas aquando da escolha dos dispositivos de saúde a usar para a realização de TRD: especificações do instrumento, manuseio, robustez e custo. Existe uma panóplia de dispositivos médicos para o diagnóstico rápido de um sem fim de patologias, mas é necessário estreitar a escolha e optar apenas por testes/dispositivos que respondam direta e eficientemente às necessidades da população. Por outro lado, o teste deve adequar-se a um cenário limitado em termos de recursos e ser robusto, fácil de usar e preciso. Também de bastante importância é o apoio prestado, ou não, pelo fabricante. Questões como “O fabricante disponibiliza um dispositivo substituto no caso do primeiro avariar e precisar de reparação?” ou “O dispositivo tem garantia?” deverão ser colocadas.

A portabilidade do dispositivo é uma característica de considerável importância. Convém que seja de pequeno porte para não ocupar muito espaço na farmácia para além de montagem e transporte fáceis, para o caso de se optar por conduzir TRD ao domicílio ou qualquer outro local que não a farmácia. Convém que o procedimento de teste associado ao dispositivo seja simples pois, quanto mais passos envolvidos no procedimento, mais oportunidades de erro haverá. Avaliar o tempo que demora o teste. Idealmente, o dispositivo deve providenciar resultados rápidos e precisos.

Por último, o fator preço não deve ser descurado. Apreciar o custo total do dispositivo e, se for caso disso, das tiras de teste, é indispensável. Muitas vezes, as farmácias conseguem a instrumentação necessária sem qualquer custo associado pelo que aproveitar estas oportunidades seria um ganho importante.

#### **2.4.6- Desenvolvimento de materiais e programas**

Este passo passa por desenvolver materiais e procedimentos, assim como a estrutura do programa. É imperial estabelecer um padrão de cuidados relativamente à manutenção dos dispositivos. Claro está, o desenvolvimento de padrões de qualidade e de procedimento durante o rastreio é de enorme importância. Nestes estão visados também a documentação e o *follow-up*.

Alguns dos dispositivos de TRD são bastante dispendiosos pelo que o responsável da farmácia deve estar seguro de que o programa será potencialmente mais valioso direta e indiretamente em oportunidades de lucro que qualquer outra atividade. Um programa de TRD sério e organizado pode mesmo tornar a farmácia única, diferente e chamativa, para além de fidelizar utentes, mas os custos iniciais podem representar uma barreira à sua implementação.

#### **2.4.7- Documentação**

O processo de documentação dos resultados dos testes é uma parte vital do serviço de POC na medida em que providencia um registo de cuidados de saúde ao utente. Não faz sentido pensar numa continuidade de cuidados, se os resultados destes não forem devidamente documentados. Nas farmácias comunitárias é comum o registo, a caneta, dos valores dos TRD realizados, uma amostra mais do que redutora é a prática. Idealmente, deveria ser elaborado um programa informático no qual era criada uma ficha para cada utente e onde se registariam os vários valores na data da visita à farmácia. Quando o utente voltasse, o profissional iria à respetiva ficha criando uma nova entrada, correspondente à data da visita. Assim, cada utente teria uma ficha no programa, que permitiria aceder ao histórico de visitas, tendo cada data (da visita) o conjunto dos valores dos TRD. Para além disso, dificilmente o utente será acompanhado pelo mesmo profissional pelo que a documentação permite uma continuidade das visitas anteriores. Cada profissional saberá o que foi feito na visita anterior e constrói os seus próprios aconselhamentos e cuidados a partir daí.

#### **2.4.8- Follow-up**

Primeiramente, o profissional deverá perguntar-se a si mesmo se os sintomas e sinais correspondem aos resultados dos testes e se os procedimentos foram todos seguidos. Deverá, igualmente, considerar variáveis externas que podem afetar o resultado. De facto, muitas vezes as atividades dos utentes, como terem comido ou feito exercício, ou, ainda, a medicação podem afetar os resultados.

Uma boa maneira de complementar o aconselhamento passa por providenciar ao utente material lúdico.

O profissional pode também imprimir ou escrever os registos dos resultados dos testes do doente para que sejam entregues ao médico. Naturalmente, a reação deste seria aconselhar o doente para continuar a registar os valores- para mostrar na consulta a seguir-

levando-o a fidelizar-se à farmácia. Promover uma relação entre profissionais de saúde dos diferentes setores beneficia sempre o recetor dos cuidados.

#### **2.4.9- Marketing e implementação**

Um programa de POC baseado em TRD é uma excelente forma de chamar a atenção para a farmácia. Numa altura em que mais de metade das farmácias se encontra em risco de insolvência (Negócios, 2014) é preponderante a aposta na inovação e na capacidade de marcar a diferença.

#### **2.4.10- Avaliação do programa**

O último passo no processo de desenvolvimento de um serviço de POC baseado em TRD é a avaliação tanto da qualidade como dos resultados. Cada passo deverá ser avaliado regularmente para certificação de que todos os procedimentos estão a ser corretamente executados. É importante falar com os profissionais envolvidos no programa assim como conseguir *feedback* dos utentes relativamente às suas experiências, perguntando-lhes o que correu bem e o que necessita de melhorias. Os resultados do programa devem ser avaliados, incluindo medições clínicas, variáveis financeiras e satisfação dos utentes.

### **2.5- POC nos Estados Unidos da América: CLIA-Waiver**

Nos E.U.A. os farmacêuticos podem providenciar TRD sob uma permissão conhecida como *CLIA waiver* (Klepser *et al.*, 2014). CLIA, sigla para “Clinical Laboratory Improvement Amendments”, trata-se de uma lei federal que regula os laboratórios que testam espécies humanas em espaços de saúde. Inicialmente, a CLIA previa a regulação das práticas de laboratórios cujos objetos de testes fossem seres humanos e onde o risco para o profissional fosse significativo. Com a evolução da tecnologia, no entanto, foram surgindo testes de diagnóstico rápidos e de uso fácil, TRD, pelo que o governo reconheceu ser apropriado, em certos casos, renunciar (*to waive*) aos estritos requerimentos laboratoriais em favor de testes laboratoriais num espaço de saúde não laboratorial. Isto, por sua vez, levou ao desenvolvimento do programa *CLIA waiver*. Assim, um teste médico aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) pode pedir exceção à CLIA, podendo ser realizado num cenário não laboratorial, como é o caso da farmácia comunitária.

Atualmente, há mais de 120 testes *CLIA-waived* disponíveis nos EUA. Vão desde testes usados para identificar doenças infecciosas- como Influenza, *Streptococcus* grupo A, HIV, hepatite C, vírus sincicial respiratório, mononucleose e *Helicobacter pylori*- até testes ao sangue que providenciam informação sobre as funções hepática e renal. Para além disso, estão disponíveis testes para a medição e deteção do nível sanguíneo de glucose, pH

gástrico, sangue oculto nas fezes, gravidez, níveis de colesterol e triglicéridos, nicotina, hemoglobina glicosilada, tempo de protrombina, cetonas da urina, hormona estimuladora da tiróide, anemia, drogas e antigénios associados ao tumor da bexiga, entre outros.

### **3- Testes Rápidos de Diagnóstico**

Irão ser abordados testes rápidos de diagnóstico de índole bioquímica. O farmacêutico possui, mais do que qualquer outra profissão, a bagagem teórica necessária para compreender tudo o que está subjacente a estes testes. De facto, um técnico conseguirá realizá-los mas não saberá o porquê de aparecerem o que para si serão meramente números no visor, e um médico não dispõe de conhecimentos suficientes para perceber como são obtidos. Por isso mesmo, os TRD (de índole bioquímica) enquadram-se perfeitamente no papel do farmacêutico.

#### **3.1- Testes clássicos**

##### **3.1.1- Medição da glicémia**

###### **3.1.1.1- Importância**

A medição dos níveis sanguíneos de glicose é um componente importante da terapia moderna da diabetes *mellitus*. O controlo dos níveis de glicémia é recomendado a pessoas que padecem da patologia de modo a atingirem um nível específico de controlo da doença, coadjuvando na manutenção de valores constantes ou, pelo menos, balizando-os. Pode ser usado como instrumento no ajustamento de um regime terapêutico em resposta a determinados valores de glucose no sangue e para ajudar indivíduos a adequar a ingestão diária de alimentos, atividade física e doses de insulina (Benjamin, 2002). Também é de bastante utilidade no desenvolvimento de um perfil individualizado de níveis de glucose no sangue, ideal como guia para profissionais de saúde planearem um regime terapêutico. Por último, é de salientar o seu valor enquanto ferramenta de diagnóstico, acrescido face aos números avassaladores que representa a realidade portuguesa: 13% da população é diabética (APDP, 2014).

###### **3.1.1.2- Princípios de funcionamento**

O dispositivo de medição de glicose típico cabe na palma da mão e tem pilhas como fonte de energia. Todos têm um ecrã digital e uma pequena ranhura para a inserção da tira de teste. Os ingredientes usuais das tiras incluem ~29% w/w glucose oxidase (de *Aspergillus niger*), 20U/mg, ~32%w/w ferrocianeto de potássio e ~39% w/w ingredientes não-reativos, como solução-tampão (Sherman, 2006).

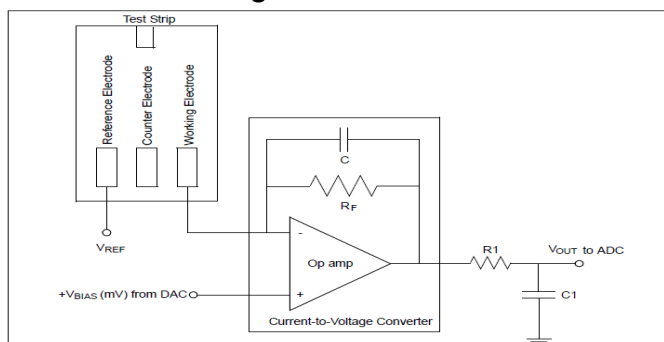
A maioria dos dispositivos atuais usa tiras de teste que contêm glicose oxidase, uma enzima que catalisa a oxidação da glicose presente na gota de sangue resultante da picada no dedo, e uma interface para um elétrico dentro do dispositivo (Jensen, 2011). A glicose oxidase é obtida a partir do fungo *Aspergillus niger*. Trata-se de uma proteína dimérica com um peso molecular de 160kD, altamente específica para a beta-D-glicose, o tipo de glicose no sangue. É de salientar que 2-desoxi-D-glicose, D-manose e D-frutose podem também ser oxidadas embora a um ritmo muito mais lento (Sherman, 2006). A enzima encontra-se desidratada (Tonyushkina e Nichols, 2009). O ferrocianeto de potássio é muito usado como mediador eletroquímico, podendo ser substituído por compostos como a quinona, o ferroceno ou o 2,6- dicloroindofenol, todos aceitadores de elétrons adequados para este fim (Sherman, 2006).

A maioria dos dispositivos de medição baseia-se em métodos amperimétricos (Dalvi, 2013). Quando a tira é introduzida, o fluxo da reação gera um sinal elétrico. O instrumento está calibrado de forma a que o número que aparece no ecrã digital corresponda à força da corrente elétrica: quanto mais glicose, mais elevado o número (Jensen, 2011). Podem também ser usadas a hexocinase e a glicose desidrogenase (Tonyushkina e Nichols, 2009).

A tira de teste forma o principal sensor bioquímico e é nesta que a amostra é colocada. Fazem parte da sua constituição 3 eléctrodos. O eléctrodo de trabalho ou sensor de oxigénio, à superfície do qual ocorre a reação de oxidação. Assim, a glicose no sangue é primariamente quebrada pela enzima glicose oxidase, processo que consome oxigénio (Chan, 2008). A concentração de glicose vai então ser proporcional à quantidade de oxigénio consumida e que é medida pelo eléctrodo de trabalho.

Segue-se o eléctrodo de referência, de potencial constante relativamente ao eléctrodo de trabalho e cuja principal função passa por fornecer um potencial eléctrico estável. É a partir deste eléctrodo que os outros potenciais irão ser medidos.

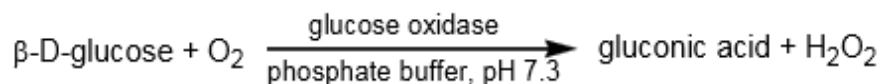
Por fim, surge o eléctrodo auxiliar, fornecedor de corrente ao eléctrodo de trabalho.



No entanto, é de salientar que a maioria dos dispositivos de medição de glicose fazem uso de somente dois eléctrodos, ficando o eléctrodo auxiliar excluído (Dalvi, 2013).

**Figura 1:** Tira de teste de glicose (adaptado de Dalvi, 2013).

Um potencial conhecido é estabelecido no elétrodo de referência, e um potencial conhecido *bias* é aplicado ao elétrodo de trabalho. Isto permite manter uma diferença de potencial entre os dois elétrodos. Esta diferença de potencial ou voltagem é o estímulo por trás da corrente produzida pela tira. A magnitude da corrente é depois usada para calcular o número de eletrões produzidos (Dalvi, 2013).



**Figura 2:** Reação da oxidação da glucose catalisada pela glucose oxidase (adaptado de Chan, 2008).

Um método ótico baseado no fenómeno de reflexão ótica é o outro método na base do funcionamento das tiras de teste, ainda que menos usado. Segundo este princípio, as tiras fazem uso da cor para determinar a concentração de glucose no sangue. Tipicamente, uma corrente calibrada passa por dois díodos emissores de luz (LEDs) que, alternadamente, emitem luz sobre a cor da tira. Um fotodíodo irá então persentir a intensidade da luz refletida, dependente da cor da tira que, por sua vez, depende da quantidade de glucose no sangue. (DiCristina, 2010).

### 3.1.1.3- Problemas dos dispositivos de medição

Todos os sensores deverão cumprir com *guidelines* da *International Organization for Standardization* (ISO) que designam um conjunto de critérios e padrões. De fato, a ISO trata-se de uma instituição localizada em Genebra, Suíça, responsável pela definição de *standards* (The Global Diabetes Community, 2015).

Em 2012, um estudo conduzido na Europa comparou a *performance* de 5 sensores de diferentes marcas, bastante conhecidas em Portugal: Accu-Chek® Aviva, da Roche, Contour®, da Bayer, FreeStyle Freedom Lite® e FreeStyle Lite®, da Abbott, e One-Touch® UltraEasy®, da LifeScan (Tack *et al.*, 2012). Para tal, recorreu a 500 indivíduos, número que eventualmente estreitou para 453, comparando primeiramente a MARD, *mean absolute relative differences*. Em linhas gerais, este método corresponde a um modelo matemático e analítico desenvolvido especificamente para investigar a relação entre precisão do sistema contínuo de monitorização e o número de falsos negativos e falsos positivos (Noujaim *et al.*, 2007). É o método de eleição na avaliação de sensores de glucose. Os outros objetivos do estudo preconizavam o cumprimento dos critérios da ISO. Concluiu-se que FreeStyle Lite®, FreeStyle Freedom Lite® e Accu-Chek® Aviva tiveram performances bastante satisfatórias enquanto que Contour® e OneTouch® UltraEasy® não cumpriram a níveis desejáveis com os



requerimentos da ISO (Tack *et al.*, 2012). No sentido de oferecer o melhor serviço possível aos utentes, é imperial o prestador de cuidados estar sempre a par de estudos como este podendo, assim, fazer uma seleção o mais acertada possível dos materiais com os quais trabalhar.

Este estudo sublinha também uma parte bastante relevante do manuseamento dos sensores de glucose: os problemas e barreiras ao seu uso apropriado.

Para começar, é importante notar que todos os monitores são suscetíveis ao calor e ao frio, pois as enzimas são proteínas que podem ficar desnaturadas e inativadas devido a temperaturas extremas. Embora embaladas num estado seco, a exposição à humidade pode reidratar prematuramente as proteínas e limitar a sua reatividade quando utilizadas. Naturalmente, também as tiras de teste deverão ser protegidas. As tiras não devem ser armazenadas em veículos fechados durante períodos longos e é perentório protegê-las da chuva, neve e outros elementos ambientais. Atualmente a maior parte destes dispositivos têm *checks* de temperatura internos que previnem o seu uso fora de limites toleráveis (impostos pelo fabricante) ao bloquear resultados ou ao mostrar um código de erro, pelo que o profissional de saúde deve saber interpretar estes sinais. Uma grande parte dos dispositivos dispõe também de *no-wipe technology*, i.e., não é necessário limpar o sangue que não está no local indicado na tira. Não esquecer que o mais minimal contaminante pode aumentar significativamente os valores de glicémia. Com uma amostra de 0.3  $\mu$ l, 1  $\mu$ g de glucose (o peso de uma partícula de pó) vai aumentar a glicémia em 300 mg/dl (Ginsberg, 2009).

#### **3.1.1.4- Valores de referência**

Em jejum, valores de glicémia inferiores a 45 mg/dl constituem um estado de hipoglicémia. Considera-se como valores normais, em jejum, o intervalo que vai desde 55 mg/dl até 100 mg/dl. A partir deste valor e até 126 mg/dl (exclusive), ao indivíduo deverá ser diagnosticada a condição de pré-diabetes, e diabetes, no caso de o valor igualar ou ultrapassar os 126 mg/dl (APDP, [s.d.]).

Para medições efetuadas 2 horas após a refeição, considera-se que o indivíduo se encontra em hipoglicémia para valores inferiores a 70 mg/dl, sendo o intervalo deste valor até 130 mg/dl o normal. O diagnóstico de pré-diabetes verifica-se para valores de 130 mg/dl até 200 mg/dl, valor a partir do qual o indivíduo deverá ser diagnosticado como diabético. É possível, também, o diagnóstico de hiperglicémia intermédia, nomeadamente de anomalia da glicémia em jejum, para valores que vão desde (e incluindo) 110 mg/dl até 125 mg/dl.

Indivíduos com este diagnóstico encontram-se numa categoria de risco aumentado para diabetes. O teste deverá ser repetido num período de 1 a 2 semanas (Wisse, 2014).

### **3.1.1.5- Diabetes na gravidez**

É de esperar que a maior parte da população portuguesa não tenha conhecimento do aparecimento da patologia na gravidez. Por isso mesmo, a promoção do conceito de diabetes durante este período alertaria a população em contato- mesmo que unicamente visual- com a farmácia para a condição, despertando a curiosidade em grávidas. Assim, é diagnosticada diabetes gestacional a uma grávida que apresente valores de glicémia em jejum no intervalo de 92 a 126 mg/dl (Association, A. D., 2015).

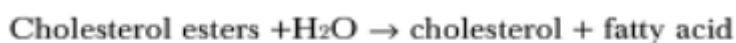
### **3.1.2- Perfil lipídico- Medição de colesterol e triglicéridos**

#### **3.1.2.1- Importância**

Níveis reduzidos de colesterol e triglicéridos no sangue estão associados a um risco menor de doença arterial coronária (DAC). O colesterol total é transportado no sangue na forma de lipoproteína de baixa densidade ou colesterol-LDL (cerca de 70%) e lipoproteína de elevada densidade ou colesterol-HDL (cerca de 30%). Visto que estas duas frações de colesterol têm efeitos opostos no risco cardiovascular, uma redução de 1mmol/L (40 mg/dl) em colesterol-LDL pode estar associada a uma diminuição de 40 a 50% do risco de DAC (Huxley, Lewington e Clarke, 2002). A American Heart Association recomenda a medição dos níveis de colesterol e triglicéridos a cada 5 anos para pessoas com 20 anos ou mais, sem qualquer patologia cardiovascular (Association, A. H., 2014).

#### **3.1.2.2- Princípios de funcionamento**

Tal como na medição da glicémia, pode ser usado um sensor de oxigénio para a determinação indireta do colesterol. O éster de colesterol no sangue é primeiramente transformado em colesterol pela enzima colesterol esterase e, depois, em cholest-4-ene-3-ona e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pela enzima colesterol oxidase. Esta última reação consome oxigénio. A quantidade de O<sub>2</sub> consumida é proporcional à concentração de colesterol no sangue (Chan, 2008).



**Figura 3:** Reações envolvidas na medição do colesterol sanguíneo (adaptado de Chan, 2008).

Para além da medição do oxigénio consumido, um método alternativo passa pela medição da quantidade de peróxido de hidrogénio produzido a partir da reação, proporcional à concentração de colesterol sanguíneo. O peróxido de hidrogénio é separado por uma membrana não-seletiva, como é o caso de uma membrana de acetato de celulose, e oxidado para dar oxigénio. Esta reação também se pode verificar nos dispositivos de medição de glucose (Chan, 2008).



**Figura 4:** Reação com peróxido de hidrogénio para originar oxigénio. (adaptado de Chan, 2008).

A quantidade de oxigénio é medida por um sensor de oxigénio que consiste em três camadas. A primeira, mais externa, permite que o analito passe da solução-amostra (sangue) para o elétrodo. A segunda contém a enzima que produz  $\text{H}_2\text{O}_2$ . A última, mais interior, coleta e oxida  $\text{H}_2\text{O}_2$  para formar  $\text{O}_2$ . Um sensor de  $\text{O}_2$  nesta camada gera uma corrente proporcional à concentração de analito (Chan, 2008).

### 3.1.2.3- Caraterísticas dos dispositivos

Segundo a equação de Friedwald, LDL-colesterol mg/dL= Colesterol total - HDL-colesterol - (Triglicéridos/5), i.e., o Colesterol total é igual à soma do LDL-colesterol, HDL-colesterol e a quinta parte dos triglicéridos. Existem dispositivos de medição que discriminam as frações do colesterol total, fornecendo os resultados de todos os componentes do perfil lipídico entre os quais os de colesterol-HDL. É o caso, a título de exemplo, dos dispositivos CardioChek<sup>®</sup>. O período de tempo para o aparecimento das respostas vai desde os 30 segundos até aos 3 minutos, tendo todos os dispositivos um valor mínimo de deteção (Batki, Nayyar e Thomason, 2009).

Existem ainda instrumentos de medição de colesterol sanguíneo de maior porte, usualmente a rondar os 5 kg de peso. O Piccolo Xpress<sup>®</sup>, por exemplo, funciona à base de fotometria, e tem um preço a rondar os 19000€. Trata-se de um dispositivo que requer 100 a 120  $\mu\text{L}$  de amostra e cujos resultados demoram 12 minutos a aparecer (Batki *et al.*, 2009)

Dispositivos de medição de colesterol como os da marca CardioChek<sup>®</sup>, já referida, requerem um armazenamento específico, protegido da incidência direta de luz. No caso da Accutrend Plus<sup>®</sup>, da Roche, uma amostra insuficiente pode conduzir a um resultado inapropriadamente reduzido ao passo que para os dispositivos BeneCheck Plus<sup>®</sup>, um volume muito reduzido (0,5  $\mu\text{L}$ ) é suficiente (Batki *et al.*, 2009). Torna-se evidente ser necessário,

mais uma vez, saber as características associadas a cada dispositivo de medição, suas vantagens e desvantagens.

#### **3.1.2.4- Valores de referência**

Os valores em jejum de colesterol-LDL deverão ser inferiores a 100 mg/dl (Mir, 2014). Os valores de referência de colesterol-HDL, por sua vez, não são iguais para ambos os sexos, sendo inferiores para os homens (40-50 mg/dl) e superiores para as mulheres (50-60 mg/dl) (Devkota, 2014a). No caso dos triglicéridos, não deverão ultrapassar os 150 mg/dl (Chen, 2014). Os valores de colesterol total deverão ser, para todos os casos, inferiores a 190 mg/dl.

### **3.2 Testes a implementar**

#### **3.2.1- Diabetes: Medição da Hemoglobina A1C**

##### **3.2.1.1- Importância**

A molécula de hemoglobina é composta por 4 cadeias proteicas, 2 cadeias  $\alpha$  e 2  $\beta$ . A glucose reage e liga-se a certos grupos químicos de carga positiva, localizados no início de cada uma das cadeias (Terminal-N) e em algumas cadeias de aminoácidos laterais. Mais especificamente, a glucose reage com o grupo amina  $\epsilon$  dos aminoácidos de lisina (Canterbury Scientific, 2015).

A hemoglobina glicosilada é definida como hemoglobina ligada a glucose num desses locais de ligação potencial. A Hemoglobina A1c (HbA1c) é um subtipo de hemoglobinas glicosiladas em que a glucose se encontra ligada no terminal-N da cadeia  $\beta$  da Hemoglobina – Hemoglobina A (HbA) (Canterbury Scientific, 2015). Esta ligação ocorre por uma reação não-enzimática de dois passos. O primeiro é reversível e forma HbA1c instável. Após um rearranjo forma-se HbA1c estável. Nos eritrócitos a quantidade de HbA convertida a HbA1c estável aumenta com a concentração média de glucose no sangue. Esta conversão é limitada pelo ciclo de vida dos eritrócitos de aproximadamente 10 a 120 dias (Price, 2001). Por isso, a hemoglobina glicosilada, HbA1c, reflecte a média da glicémia nas 8 a 12 semanas anteriores.

Trata-se de um teste que pode ser realizado a qualquer altura do dia e que não requiere qualquer tipo de preparação como seja estar em jejum. Estes fatores fizeram da medição da hemoglobina glicosilada um teste muito popular no controlo da patologia e, mais recentemente, no seu diagnóstico. De fato, devido, em larga parte, à inconveniência de medir a glicémia em jejum ou realizar uma prova de tolerância à glucose oral, e à variabilidade

de dia para dia dos níveis de glucose, há muito que se procurava uma alternativa à medição da glicémia. A medição da HbA1c constitui essa alternativa, sendo tão específica quanto a medição da glucose no sangue. No entanto, os valores de HbA1c podem ser afetados por uma variedade de fatores genéticos, hematológicos ou relacionados a uma patologia (Lenters-Westra e Slingerland, 2010).

### 3.2.1.2- Princípios de funcionamento

Existem vários métodos para a medição em POC da HbA1c, entre eles a técnica de imunoensaios.

Os dispositivos Quo-Lab<sup>®</sup>, da EFK Diagnostics (Diagnostics, 2014) e Quo-Test<sup>™</sup> A1c, da Quotient Diagnostics, fazem uso da técnica de afinidade ao boronato e extinção de fluorescência- em inglês, *boronate affinity fluorescence quenching*- para separar a fração de hemoglobina glicosilada da fração de hemoglobina não glicosilada. Resumidamente, a HbA1c liga-se ao boronato levando esta ligação à extinção de fluorescência, *quenching*. O dispositivo mede então a percentagem de extinção de fluorescência, função da concentração de HbA1c. Finalmente, é determinada a Hemoglobina total (Ltd, 2011).

A gigante Bayer lançou no início do milénio um dispositivo de medição de HbA1c, um instrumento de 5 kg que requiere uma amostra de somente 1 µL de sangue. O dispositivo determina as concentrações tanto de HbA1c como de Hemoglobina total, com o rácio a ser expresso em percentagem de HbA1c. A HgA1c é medida imunoquimicamente por um método com base na inibição da aglutinação de latex. Um reagente contendo anticorpos específicos para HbA1c revestindo partículas de latex reage com um aglutinador sintético que contém antigénio HbA1c. Isto resulta na agregação das partículas, o que aumenta a turbidimetria da mistura da reação. A HbA1c numa amostra de sangue é quantificada por medição da inibição da agregação resultante da competição pelo anticorpo pela HbA1c na amostra (Price, 2001). A Hemoglobina total é determinada espectrofotometricamente após a sua oxidação a metahemoglobina por ferricianeto de potássio e conseqüente complexação da metahemoglobina com tiocianato para formar tiociano-metahemoglobina (Shephard e Gill, 2003).

Valores iguais ou superiores a 6,5% indicam diabetes. Deverá realizar-se um 2º teste no período de 1 a 2 semanas (George, 2012).

### **3.2.2- Diabetes: Medição dos corpos cetônicos**

#### **3.2.2.1- Importância**

Os corpos cetônicos (CC) são produzidos pelo fígado e usados periferalmente como fonte de energia quando não há glucose de uso imediato. Os dois CC principais são o acetoacetato (AcAc) e o 3-beta-hidroxibutirato (3HB), enquanto a acetona é o terceiro, e menos abundante, CC. Os CC estão sempre presentes no sangue e os seus níveis aumentam nos períodos de jejum e exercício prolongado. A diabetes é a causa patológica mais comum de níveis de CC elevados no sangue. Na cetoacidose diabética são produzidos níveis elevados de CC em resposta a níveis de insulina baixos e níveis elevados de hormonas contrarreguladoras. Num caso de cetoacidose aguda (CA), o rácio de CC (3HB:AcAc) aumenta desde o normal (1:1) até níveis altamente desnivelados (10:1) (Laffel, 1999). A cetoacidose diabética é uma das principais causas de hospitalização e a principal causa de morte em crianças e adolescentes com diabetes tipo 1 e 2 (Plüddemann et al., 2011), pelo que a sua monitorização pode ser uma mais-valia na terapêutica da patologia.

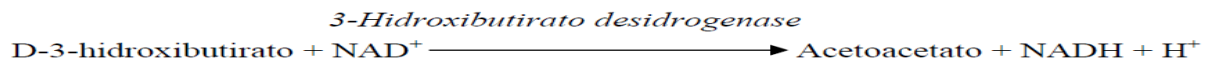
Vários estudos demonstraram que a medição de 3HB sanguíneo é mais efetiva para detetar acidose e tratar CA do que métodos baseados em reagentes com nitroprussiato, muito usado até recentemente. Este reage com AcAc e acetona mas não com 3HB, o CC predominante na CA, para além de se tratar de um método meramente qualitativo. O sangue é, também, melhor amostra que a urina, previamente muito usada. Nesta, os valores têm 2 a 4 horas de atraso para com os valores sanguíneos (Plüddemann et al., 2011).

#### **3.2.2.2- Princípios de funcionamento**

Estão disponíveis vários métodos para a medição da concentração de 3HB no sangue. A maior parte são métodos enzimáticos que medem a concentração do enantiómero D-3HB no plasma. A enzima 3HB desidrogenase catalisa a oxidação de D-3HB a AcAc. Concomitantemente com esta oxidação, o cofator NAD<sup>+</sup> é reduzido a NADH e a mudança dos valores de absorvância são correlacionados com a concentração de 3HB. Em suma, 3HB reage com NAD na presença de 3HB desidrogenase. Esta reação liberta eletrões que geram uma pequena corrente, proporcional à concentração de 3HB.

Trata-se de uma tecnologia importante na monitorização dos níveis de corpos cetônicos e no caso de doentes diabéticos que se sintam indispostos ou com níveis de glicémia bastante elevados.

De salientar que, em jejum, os valores de corpos cetônicos deverão estar no intervalo de 0.5-3.0 mg/dL (Sena, 2010).



**Figura 5:** Reação de produção de acetoacetato (adaptado de Chan, 2008).

### 3.2.3 Ácido Úrico

#### 3.2.3.1- Importância

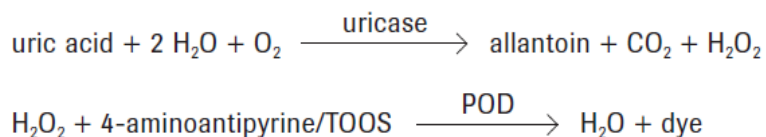
Nos humanos, o ácido úrico é o produto do catabolismo da purina, encontrada em alimentos como anchovas, cavala, feijões, ervilhas e cerveja. A maioria do ácido úrico é produzida no fígado e mucosa intestinal e dissolve-se no sangue, indo até aos rins, que eliminam dois terços do ácido (Devkota, 2014b). A partir daqui, vai para a urina. O ácido úrico tem um pKa de 5.75 e 10.3 sendo, portanto, um ácido fraco. As formas ionizadas, uratos, estão presentes no líquido sinovial e no plasma. Aproximadamente 98% existe enquanto urato monossódico com um pH de 7.4.

No caso de produção aumentada ou remoção diminuída, os níveis de ácido úrico podem aumentar ao ponto de conduzir a problemas renais e gota, embora apenas 20% dos indivíduos com níveis elevados do ácido desenvolvam gota (Hyperuricemia (High Uric Acid) - Managing Side Effects - Chemocare, [s.d.]). De fato, a patologia deve-se à deposição de cristais de urato monossódico resultante de hiperuricémia nas articulações/tecidos moles, sendo a forma de artrite mais comum em homens e mulheres na menopausa (Berke et al., [s.d.]). Trata-se de uma doença crónica, dolorosa e debilitante que causa ataques de dor extrema, inchaço e inflamação bem como o desenvolvimento de tofus. Tofus, pedra em latim, é a designação médica dada a depósitos de cristais de ácido úrico, na forma de cristais de urato monossódico, em indivíduos com um longo historial de hiperuricémia (Martin Braddock, 2014).

#### 3.2.3.2- Princípios de funcionamento

Virtualmente todos os TRD fazem uso da enzima uricase para converter ácido úrico em alantoína, com geração de peróxido de hidrogénio e dióxido de carbono, seguindo-se da oxidação- catalizada pela peroxidase- de um cromogénio pelo peróxido (Dasgupta e Sepulveda, 2013). O teste faz uso de uma amostra de sangue com um volume de 1 a 4 µL, com os resultados a aparecerem relativamente rápido na maioria dos dispositivos (entre 15 a 30 segundos).





**Figura 6:** Reações da uricase e peroxidase sobre ácido úrico e peróxido de hidrogénio, respetivamente (adaptado de Biotech, 2011).

Neste parâmetro, é preciso especial cuidado na escolha dos monitores a utilizar. Estudos concluíram que monitores como o BeneCheck™ Plus e HumanSens-Pro® são precisos, contrariamente a monitores como EasyTouch GU® e UAsure® (Martin Braddock, 2014).

Quanto aos valores de referência, é essencial ter em conta que são distintos para homens e mulheres. Nos primeiros, os valores são mais elevados situando-se no intervalo de 2.5 a 8 mg/dL. No caso das mulheres, o intervalo vai de 1.9 a 7.5 mg/dL (Devkota, 2014b).

Durante a puberdade masculina, os níveis de ácido úrico começam a aumentar ao passo que nas mulheres mantêm-se baixos até à menopausa, período no qual se aproximam dos dos homens. Os valores variam com altura, pressão sanguínea, peso, função renal e ingestão de álcool (Devkota, 2014b).

### 3.2.4- Função renal: Creatinina

#### 3.2.4.1- Importância

A creatina é um aminoácido de ocorrência natural encontrado em carnes e peixe, podendo também ser produzida no corpo humano pelo fígado, rins e pâncreas. O aminoácido é convertido em fosfato de creatina ou fosfocreatina e armazenado nos músculos, onde é usado para energia. A creatina é, portanto, um fornecedor de energia dos músculos, e desta advém a creatinina, à qual se pode chamar um *by-product* das contrações normais dos músculos (Ehrlich, 2015). Por isso mesmo, as mulheres têm níveis de creatinina inferiores quando comparadas com os homens: menos tecido muscular, menos creatinina produzida.

A creatinina passa pelos rins para ser filtrada e eliminada na urina. Em termos gerais, os níveis da substância no sangue permanecem relativamente inalterados porque a massa muscular não se modifica de dia para dia. No entanto, a toma de determinados medicamentos, a ingestão elevada de carne ou a prática de culturismo podem conduzir a níveis mais elevados de creatinina, mesmo em pessoas sem doença renal crónica. Do mesmo modo, indivíduos vegetarianos ou malnutridos apresentarão níveis inferiores assim como idosos.

A Taxa de Filtração Glomerular (TFG) não pode ser medida diretamente, tendo, ao invés disso, que ser avaliada a partir de marcadores. A TFG total corresponde à soma das taxas de filtração de todos os nefrônios funcionais, i.e., é determinada através do número total de nefrônios funcionais. Devido à sua natureza altamente dinâmica e adaptável, apesar de dano inicial no parênquima renal- que se traduz na redução do número de nefrônios funcionais- a TFG total de um indivíduo pode não diminuir proporcionalmente devido às dinâmicas compensatórias das unidades renais restantes, o que permite aos rins funcionar temporariamente apesar da perda de tecido funcional. Para além disso, a TFG pode também ser afetada na ausência de doença do parênquima renal devido a fatores hemodinâmicos e/ou farmacológicos. Assim, a avaliação clínica da TFG pode ajudar o farmacêutico a medir o grau de disfunção renal e/ou progressão da doença renal mas é imperativo interpretar os valores de TFG no contexto clínico do doente.

A TFG pode ser determinada a partir da *clearance* renal de um marcador que atinja valores constantes de concentração no plasma, inerte e que seja livremente filtrado pelos glomérulos mas não reabsorvido, secretado ou metabolizado. Um marcador endógeno ideal não existe mas a creatinina sérica, um dos analitos clinicamente úteis, é há muito usada por clínicos como marcador da função renal.

O valor de creatinina sérica é usado no contexto da fórmula de Cockcroft-Gault. Desenvolvida em 1976, esta equação faz uso da idade, o inverso da creatinina sérica, e massa corporal para estimar a *clearance* de creatinina em mililitros por minuto. A inclusão do fator peso serve para ajustar os valores de massa muscular, um fator determinante da concentração de creatinina sérica.

$$\begin{aligned} & \text{Creatinine clearance (mL/min)} \\ & = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{wt (kg)}}{\text{Serum creatinine (mg/dL)} \times 72} (\times 0.85 \text{ for females}) \end{aligned}$$

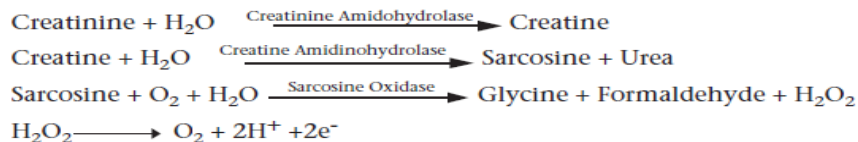
**Figura 7:** Fórmula de Cockcroft-Gault (adaptado de Hsu et al., 2001).

O modelo matemático original deriva de dados obtidos predominantemente de uma amostra populacional masculina pelo que foi incorporado um fator arbitrário de ajustamento de 0.85 para o sexo feminino (Lascano e Poggio, [s.d.]).

Um biomarcador mais preciso é a Cistatina C. No entanto, ainda está sob investigação e o seu uso não se encontra totalmente validado em todos os contextos clínicos. Trata-se uma aposta do futuro (Lascano e Poggio, [s.d.]).

### 3.2.4.2- Princípio de funcionamento

Em monitores como o i-STAT System® da Abbott, a creatinina é medida amperometricamente. A substância é hidrolisada a creatina numa reação catalizada pela enzima amidohidrolase da creatinina. A creatina é, de seguida, hidrolisada a sarcosina numa reação catalizada, uma vez mais, pela enzima aminohidrolase da creatina. Catalizada pela sarcosina oxidase, a oxidação da sarcosina produz peróxido de hidrogénio que, quando libertado, é oxidado no eléctrodo de platina para produzir uma corrente, proporcional à concentração de creatinina da amostra.



**Figura 8:** reações para determinação da creatinina (adaptado de Abbott, [s.d.]).

Os valores de referência em homens adultos deverão estar no intervalo de 0.5 a 1.2 mg/dL. Em mulheres adultas, o intervalo é ligeiramente inferior, 0.4 a 1.1 mg/dL (Horowitz, 2014).

## 3.3- Testes do futuro

### 3.3.1- Proteína C-Reativa

A Proteína C-Reativa (PCR), assim denominada pela capacidade para a precipitação do polissacárido C de *Streptococcus pneumoniae*, tem como principal papel biológico a ativação do sistema de complemento e outros processos pró-inflamatórios. Trata-se de uma proteína plasmática clássica de fase aguda, que aumenta rapidamente em resposta a estímulos como infeções por bactérias e vírus, patologias no colagénio, e outros processos inflamatórios, especialmente em casos de doença cardiovascular e enfarte (Troy e Beringer, 2006). O processo de síntese de PCR não está sujeito a períodos circadianos e não é afetado por hábitos alimentares ou ingestão de bebidas.

#### 3.3.1.1- Importância

Infeções do trato respiratório inferior (ITRI) e tosse são dois dos motivos principais na Europa de consulta com um médico de Medicina Geral e Familiar. Entre 80 a 90% de todos os antibióticos são prescritos nos cuidados primários, a maioria para tratamento de ITRI, ainda que as evidências do valor destes fármacos para a cura da maioria destas infeções seja limitada (Huang et al., 2013). A frequência da prescrição de antibióticos em doentes com tosse aguda varia largamente entre os países europeus (de 28% a 92%) e daqui advém

uma das preocupações principais dos praticantes de medicina: sobreuso de antibióticos e desenvolvimento de resistências. Desde uma perspectiva de saúde pública, o foco prioritário das *guidelines* recentes da Sociedade Respiratória Europeia para o tratamento e cuidado de ITRI visa a prescrição apropriada de antibióticos (Elena e Melbye, 2014).

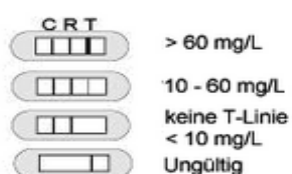
A seleção dos doentes certos para um tratamento à base de antibióticos representa um desafio de diagnóstico complicado para médicos de Medicina Geral e Familiar que têm a seu cuidado doentes com ITRI agudas adquirida na comunidade, infeções exacerbadas de asma ou doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). No caso de ITRI, os principais problemas no tratamento de doentes nos cuidados primários passam, por um lado, pela prescrição desnecessária de antibióticos no caso de bronquites agudas em que a infeção é geralmente auto-limitante e, por outro lado, o risco de falhar o diagnóstico e tratamento de pneumonia grave. A diferenciação entre infeção do trato respiratório viral e bacteriana tem implicações terapêuticas, mas os sinais clínicos comuns têm baixa sensibilidade e especificidade para infeção bacteriana, sendo que exames microbiológicos padrão não são, na maioria dos casos, práticos num cenário de cuidados primários. A incerteza no diagnóstico e o apoio excessivo na auscultação são razões para a sobreprescrição de antibióticos em doentes com tosse aguda, assim como o são a demanda e expectativa do doente. A prescrição de antibióticos baseada em evidências laboratoriais pode ser promovida de várias formas, sendo uma delas os TRD para PCR (Elena e Melbye, 2014). Na Holanda, é obrigatório os valores de PCR serem divulgados à entidade prescritora antes da prescrição de qualquer antibiótico para infeções do trato respiratório inferior (Brouwer e Pelt, van, 2015).

### **3.3.1.2- Princípio de funcionamento**

Os níveis de PCR aumentam muito rapidamente na presença de um estímulo infeccioso e atingem concentrações mensuráveis em, aproximadamente, 6 horas, podendo aumentar continuamente para o dobro em menos de 8. Após 48 horas, atingem o pico de concentração (Krüger e Welte, 2012). Do mesmo modo, a concentração de PCR diminui rapidamente no caso de tratamento médico efetivo. Uma vez removido o agente patogénico, os níveis da proteína podem ser reduzidos a metade numa questão de horas (Biochemica, 2009). Através de TRD à PCR é possível determinar se a infeção tem uma origem vírica ou bacteriana, direcionando, deste modo, o início de um tratamento eficaz. No caso de níveis de PCR fortemente elevados, a infeção será bacteriana. Valores reduzidos apontarão para um diagnóstico de infeção viral.

A maioria dos utentes consultados apresenta valores inferiores a 20 mg/dL (Elena e Melbye, 2014). Ao evitar a administração de antibióticos a utentes com valores tão reduzidos, o uso desnecessário destes fármacos pode ser minimizado.

Dispositivos de medição como o Actim CRP Rapid® ou Cleartest® baseiam-se em testes imunocromatográficos e produzem resultados semiquantitativos. Estes testes fazem uso de dois anticorpos específicos anti-PCR humana. A ponta da tira de teste é mergulhada na amostra, sangue, que, diluída com solução-tampão, sobe pela tira. No caso da amostra conter PCR, liga-se ao primeiro anticorpo anti-PCR, conjugado com um coloidal-de-ouro vermelho. O complexo, juntamente com a amostra líquida, difunde-se através da membrana que tem linhas com diferentes quantidades do segundo anticorpo anti-PCR. Estes imobilizam



o complexo, resultando na formação de linhas vermelhas. O número de linhas depende da concentração da proteína: quanto mais PCR estiver contida na amostra, mais linhas vermelhas aparecerão (Cleartest, [s.d.]).

**Figura 9:** Leitura de resultados numa tira Cleartest® (adaptado de GmbH, 2011).

Os testes podem também ser quantitativos. O monitor Dyazyme® baseia-se num imunoensaio turbidimétrico. Partículas de látex revestidas com anticorpos específicos para PCR humana agregam-se na presença de PCR da amostra formando imunocomplexos. Estes levam a um aumento da difusão de luz mensurável pela absorvância a 570 nm, sendo a diferença proporcional à quantidade de PCR na amostra. A concentração é depois determinada por extrapolação a partir de uma curva de calibração (Diazyme, 2015).

#### 4- Conclusão

Um acompanhamento POC através de TRD pode revelar-se bastante importante não só no diagnóstico de patologias como também na prestação de cuidados através de testes rotineiros. Estes permitem uma gestão individualizada da doença, assistindo, quando aplicável, a determinação da eficiência da terapia redutora dos níveis, alertando para picos e valores inconvenientes e potencialmente prevenindo complicação associadas.

Além disso, a chave para o retorno das farmácias comunitárias ao sucesso financeiro assim como o prestígio da profissão de farmacêutico pode residir neste novo estilo de cuidados de saúde. Trata-se de uma forma criativa e apelativa de chamar utentes à farmácia e de a converter num espaço de cuidados primários sendo o farmacêutico o principal prestador dos mesmos.

Por último, não tenho dúvidas de que a formação e escola farmacêuticas munem o profissional de todo o conhecimento necessário para o desenvolvimento desta atividade.

## 5- Referências

ABBOTT - iSTAT Creatinine. [s.d.] 1–6.

APDP - **Valores de Referência na Diabetes** [Em linha] [Consult. 22 maio. 2015]. Disponível em WWW:URL:<http://www.apdp.pt/diabetes/a-pessoa-com-diabetes/valores-de-referencia>.

APDP - **13% da população portuguesa tem diabetes** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 2 maio. 2015]. Disponível em WWW:URL:<http://www.apdp.pt/index.php/comunicacao/noticias/13-da-populacao-portuguesa-tem-diabetes>.

ASSOCIATION, A. D. - **Guidelines: Diabetes in Pregnancy**38:S77-S79. [Em linha], atual. 2015. [Consult. 6 set. 2015]. Disponível em WWW:URL:<http://www.ndei.org/ADA-diabetes-management-guidelines-diabetes-in-pregnancy-GDM.aspx>.

ASSOCIATION, A. H. - **How To Get Your Cholesterol Tested** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 22 maio. 2015]. Disponível em WWW:URL:[http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/SymptomsDiagnosisMonitoringofHighCholesterol/How-To-Get-Your-Cholesterol-Tested\\_UCM\\_305595\\_Article.jsp](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/SymptomsDiagnosisMonitoringofHighCholesterol/How-To-Get-Your-Cholesterol-Tested_UCM_305595_Article.jsp).

BATKI, A. D.; NAYYAR, P.; THOMASON, H. L. - Buyers' Guide: Point-of-care testing for cholesterol measurement. **NHS- Purchasing and Supplying Agency**. August (2009).

BENJAMIN, E. M. - Self-Monitoring of Blood Glucose: The Basics. **Clinical Diabetes**. . ISSN 0891-8929. 20:1 (2002) 45–47. doi: 10.2337/diaclin.20.1.45.

BERKE, Z. *et al.* - Analytical Evaluation of Point of Care Uric Acid Tests Uric Acid ( UA ). [s.d.] 1–13.

BIOCHEMICA, M. - Actim CRP Test- Bridge between lab and life. 2009).

BIOTECH, C. - Uric Acid. **Roche**. . ISSN 0002-9629. 132:5 (2011) 774. doi: 10.1097/00000441-190611000-00022.

BROUWER, N.; PELT, J. VAN - Validation and evaluation of eight commercially available point of care CRP methods. **Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry**. . ISSN 1873-3492. 439:2015) 195–201. doi: 10.1016/j.cca.2014.10.028.

CANTERBURY SCIENTIFIC - **HbA1c and Glycated Hemoglobin | Canterbury Scientific** [Em linha], atual. 2015. [Consult. 25 jul. 2015]. Disponível em WWW:URL:<http://www.canterburyscientific.com/products/technical-information/hba1c-and-glycated-hemoglobin/>.

- CHAN, A. Y. K. - **Biomedical Device Technology: Principles and Design**. 1ª. ed. Springfield, Illinois : Charles C. Thomas, Publisher, LTD, 2008. ISBN 0398077002.
- CHEN, M. A. - **Triglyceride level** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 23 jun. 2015]. Disponível em WWW:URL:<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003493.htm>.
- CLEARTEST - C-Reactive Protein. [s.d.]).
- DALVI, N. - **Glucose Meter Reference Design** [Em linha] Disponível em WWW:URL:<http://www.microchip.com/wwwAppNotes/AppNotes.aspx?appnote=en566535>.
- DASGUPTA, A.; SEPULVEDA, J. L. - **Accurate Results in the Clinical Laboratory: A Guide to Error Detection and Correction** [Em linha]. [S.l.] : Newnes, 2013 [Consult. 31 maio. 2015]. Disponível em WWW:URL:<https://books.google.com/books?id=HEBl0h3nxiAC&pgis=1>. ISBN 0124158587.
- DEVKOTA, B. P. - **HDL Cholesterol: Reference Range, Interpretation, Collection and Panels** [Em linha], atual. 2014. a. [Consult. 22 jun. 2015]. Disponível em WWW:URL:<http://emedicine.medscape.com/article/2087757-overview>.
- DEVKOTA, B. P. - **Uric Acid: Reference Range, Interpretation, Collection and Panels** [Em linha], atual. 2014. b. [Consult. 10 jul. 2015]. Disponível em WWW:URL:<http://emedicine.medscape.com/article/2088516-overview>.
- DIAGNOSTICS, E. - Frequently Asked Questions. 2014) 13485.
- DIAZYME - **hsCRP Assay** [Em linha], atual. 2015. [Consult. 24 jul. 2015]. Disponível em WWW:URL:<http://www.diazyme.com/hscrp-assay>.
- DICRISTINA, J. - **Blood Glucose Meters - Tutorial**4659. [Em linha] [Consult. 25 jul. 2015]. Disponível em WWW:URL:<http://www.maximintegrated.com/en/app-notes/index.mvp/id/4659>.
- EHRlich, S. D. - **Creatine** [Em linha], atual. 2015. [Consult. 18 jul. 2015]. Disponível em WWW:URL:<http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/creatine>.
- ELENA, A.; MELBYE, H. - **CRP Testing in Acute Cough/Respiratory Tract Infection** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 24 jul. 2015]. Disponível em WWW:URL:[http://www.medscape.com/viewarticle/826213\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/826213_2).
- FARMACÊUTICOS, O. Dos - **A Profissão em Números** [Em linha], atual. 2013. [Consult. 21 mar. 2015]. Disponível em WWW:URL:[http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst\\_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1914](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1914).
- FIP, F. I. P. - **Point of Care Testing- Statement of Policy** [Em linha], atual. 2004. [Consult. 22 mar. 2015]. Disponível em WWW:URL:[https://www.fip.org/www/uploads/database\\_file.php?id=161&table\\_id=](https://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=161&table_id=).
- GEORGE, F. H. M. - Prescrição e Determinação da Hemoglobina Glicada A1c. **Norma da Direção-Geral da Saúde**. 033/2011 (2012) 9.

GINSBERG, B. H. - Factors affecting blood glucose monitoring: sources of errors in measurement. **Journal of diabetes science and technology**. . ISSN 1932-2968. 3:4 (2009) 903–13.

GMBH, C. - Cleartest CRP- Gebrauchsanweisung. 2011).

HOROWITZ, G. L. - **Creatinine: Reference Range, Interpretation, Collection and Panels** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 25 jul. 2015]. Disponível em WWW:URL:<http://emedicine.medscape.com/article/2054342-overview>.

HSU, C. Y. *et al.* - Relationship between hematocrit and renal function in men and women. **Kidney international**. . ISSN 0085-2538. 59:2 (2001) 725–31. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.059002725.x.

HUANG, Y. *et al.* - Association between point-of-care CRP testing and antibiotic prescribing in respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of primary care studies. **The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners**. . ISSN 1478-5242. 63:616 (2013) e787–94. doi: 10.3399/bjgp13X674477.

HUXLEY, R.; LEWINGTON, S.; CLARKE, R. - Cholesterol, coronary heart disease and stroke: a review of published evidence from observational studies and randomized controlled trials. **Seminars in vascular medicine**. . ISSN 1528-9648. 2:3 (2002) 315–23. doi: 10.1055/s-2002-35402.

**Hyperuricemia (High Uric Acid) - Managing Side Effects - Chemocare** - [Em linha] [Consult. 28 jun. 2015]. Disponível em WWW:URL:<http://chemocare.com/chemotherapy/side-effects/hyperuricemia-high-uric-acid.aspx>.

JENSEN, S. - **How do glucometers work?** [Em linha], atual. 2011. [Consult. 2 maio. 2015]. Disponível em WWW:URL:<http://engineering.mit.edu/ask/how-do-glucometers-work>.

KLEPSEK, M. E. *et al.* - **The Pharmacist Will Screen You Now: The CLIA Waiver** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 26 abr. 2015]. Disponível em WWW:URL:[http://www.medscape.com/viewarticle/819981\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/819981_2).

KRÜGER, S.; WELTE, T. - **Biomarkers in Community-acquired Pneumonia** [Em linha], atual. 2012. [Consult. 24 jul. 2015]. Disponível em WWW:URL:[http://www.medscape.com/viewarticle/761747\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/761747_2).

LAFFEL, L. - Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. **Diabetes/metabolism research and reviews**. . ISSN 1520-7552. 15:6 (1999) 412–26.

LASCANO, M. E.; POGGIO, E. D. - **Kidney Function Assessment by Creatinine-Based Estimation Equations** [Em linha] [Consult. 20 jul. 2015]. Disponível em WWW:URL:<http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/nephrology/kidney-function/Default.htm>.



LENTERS-WESTRA, E.; SLINGERLAND, R. J. - Six of eight hemoglobin A1c point-of-care instruments do not meet the general accepted analytical performance criteria. **Clinical Chemistry**. . ISSN 00099147. 56:1 (2010) 44–52. doi: 10.1373/clinchem.2009.130641.

LTD, Q. D. - Quo-Test™A1c- A system for measurement of HbA1c. **SKUP**. 2011).

MARTIN BRADDOCK, A. P. And G. H. J. P. Z. B. J. C. J. N. M. - **Analytical Comparison Between Point of Care Uric Acid Testing Meters - ACR Abstracts** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 27 jun. 2015]. Disponível em WWW:URL:<http://acrabstracts.org/abstracts/analytical-comparison-between-point-of-care-uric-acid-testing-meters/>.

MIR, F. - **LDL Cholesterol: Reference Range, Interpretation, Collection and Panels** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 22 jun. 2015]. Disponível em WWW:URL:<http://emedicine.medscape.com/article/2087735-overview>.

NEGÓCIOS, J. De - **Metade das farmácias em risco de fechar - Saúde - Jornal de Negócios** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 16 abr. 2015]. Disponível em WWW:URL:[http://www.jornaldenegocios.pt/economia/detalhe/metade\\_das\\_farmacias\\_em\\_risco\\_de\\_fechar.html](http://www.jornaldenegocios.pt/economia/detalhe/metade_das_farmacias_em_risco_de_fechar.html).

NOUJAIM, S. E. *et al.* - Accuracy requirements for a hypoglycemia detector: an analytical model to evaluate the effects of bias, precision, and rate of glucose change. **Journal of diabetes science and technology**. . ISSN 1932-2968. 1:5 (2007) 652–68.

PLÜDDEMANN, A. *et al.* - Point-of-care blood test for ketones in patients with diabetes: primary care diagnostic technology update. **The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners**. . ISSN 1478-5242. 61:589 (2011) 530–1. doi: 10.3399/bjgp11X588600.

PORDATA, B. De D. De P. C. - **PORDATA - Farmácias: número - Portugal** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 21 mar. 2015]. Disponível em WWW:URL:<http://www.pordata.pt/Portugal/Farm%C3%A1cias+n%C3%BAmero-153>.

PRICE, C. P. - Point of care testing. **BMJ (Clinical research ed.)**. . ISSN 02639319. 322:7297 (2001) 1285–1288. doi: 10.1016/j.mpsur.2012.12.002.

RODIS, J. L.; THOMAS, R. A. - Stepwise approach to developing point-of-care testing services in the community/ambulatory pharmacy setting. **Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA**. . ISSN 1544-3191. 46:5 (2006) 594–604.

SENA, S. F. - Beta-hydroxybutyrate : New Test for Ketoacidosis. **Department of Pathology and Laboratory Medicine**. 4:8 (2010) 1–2.

SHEPHARD, M. D.; GILL, J. P. - Results of an innovative education, training and quality assurance program for point-of-care HbA1c testing using the Bayer DCA 2000 in Australian Aboriginal Community Controlled Health Services. **The Clinical biochemist. Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists**. . ISSN 0159-8090. 24:4 (2003) 123–30.

SHERMAN, M. - **How do blood glucose meters work?** [Em linha], atual. 2006. [Consult. 2 maio. 2015]. Disponível em

WWW:URL:[https://uwaterloo.ca/chem13news/sites/ca.chem13news/files/uploads/files/343\\_dec\\_2006\\_pages\\_5-6.pdf](https://uwaterloo.ca/chem13news/sites/ca.chem13news/files/uploads/files/343_dec_2006_pages_5-6.pdf).

TACK, C. *et al.* - Accuracy evaluation of five blood glucose monitoring systems obtained from the pharmacy: a European multicenter study with 453 subjects. **Diabetes technology & therapeutics**. . ISSN 1557-8593. 14:4 (2012) 330–7. doi: 10.1089/dia.2011.0170.

THE GLOBAL DIABETES COMMUNITY - **ISO Standards for Blood Glucose Meters and Test Strips** [Em linha], atual. 2015. [Consult. 3 maio. 2015]. Disponível em WWW:URL:<http://www.diabetes.co.uk/blood-glucose-meters/iso-accuracy-standards.html>.

TONYUSHKINA, K.; NICHOLS, J. H. - Glucose meters: a review of technical challenges to obtaining accurate results. **Journal of diabetes science and technology**. . ISSN 1932-2968. 3:4 (2009) 971–80.

TROY, D. B.; BERINGER, P. - **Remington: The Science and Practice of Pharmacy** [Em linha]. [S.l.] : Lippincott Williams & Wilkins, 2006 [Consult. 24 jul. 2015]. Disponível em WWW:URL:<https://books.google.com/books?id=NFGSSSbaWjwC&pgis=1>. ISBN 0781746736.

WISSE, B. - **Blood sugar test** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 4 set. 2015]. Disponível em WWW:URL:<https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003482.htm>.