



FARMÁCIAS HOLON
um dia todas serão assim



Sara Mariana Oliveira Mendonça Matos Tavares

Relatório de Estágio e Monografia intitulada "A Função do Farmacêutico no Aconselhamento dos Agonistas do GLP-1 em doentes diabéticos Tipo 2", referentes à unidade curricular, sob a orientação de Dr.^a Andreina Lages e de Professor Doutor António José Ribeiro, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Sara Mariana Oliveira Mendonça Matos Tavares

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Relatório de Estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela
Dra. Andreína Lages e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Sara Mariana Oliveira Mendonça Matos Tavares, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011142660, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “A Função do Farmacêutico no Aconselhamento dos Agonistas do GLP-I em Doentes Dibéticos tipo 2” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular Estágio Curricular.

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

Coimbra, ___ de setembro de 2017.

(Sara Mariana Oliveira Mendonça Matos Tavares)

Agradecimentos

Nesta página quero deixar as minhas palavras de agradecimento a todas as pessoas que me acompanharam ao longo destes anos e àqueles que possibilitaram que aqui chegasse.

Em primeiro lugar aos meus orientadores, professor doutor António Ribeiro e Dr.^a Andreína Lages por toda a ajuda que me deram.

Aos meus pais, que foram e serão sempre o meu pilar, pela sua presença constante, pelo apoio incondicional e sobretudo por serem um grande exemplo de força e persistência que irei certamente seguir.

Ao meu Simão, por toda a paciência, amor, carinho, dedicação e por me ter apoiado em todas as minhas decisões.

Aos meus Tios, João e Lurdes, por me terem sempre acompanhado, apoiado e festejado cada conquista minha. À minha restante família, um grande obrigada também.

Aos meus amigos: os de sempre, obrigada por continuarem presentes; aos de Coimbra, obrigada pelos momentos inesquecíveis, levo-vos comida para a vida!

O meu maior agradecimento não poderia deixar de ser a toda a equipa da Farmácia Campos que tão bem me recebeu e me ajudou a crescer enquanto profissional!

- A todos, um gigante obrigada!

Resumo

O culminar de cinco anos de MICEF passa pela obrigatoriedade de realização de um estágio curricular em farmácia comunitária. A obrigatoriedade de realização de um estágio nesta área faz todo o sentido, pois é na farmácia comunitária que o farmacêutico assume um papel de maior destaque.

O meu estágio decorreu entre janeiro e junho de 2017, na Farmácia Campos.

No presente relatório é feita uma análise SWOT do mesmo, ou seja das forças, fraquezas, oportunidades e ameaças detetadas ao longo do estágio.

Palavras-chave: MICEF, estágio curricular, farmacêutico, farmácia comunitária, análise SWOT

Abstract

The finishing of the five years of the master degree in pharmaceutical sciences requires an internship in community pharmacy. This makes all the sense, since it is in this particular area where pharmacists have a major role.

The mentioned internship occurred from January to June 2017 at Campos Pharmacy.

In this report is made a SWOT analysis of the internship, in which strengths, weaknesses, opportunities and threats are identified.

Key words: MICF, internship, pharmacist, community pharmacy, SWOT analysis.

Lista de Abreviaturas

ANF	Associação Nacional de Farmácias
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CNP	Código Nacional de Produto
DL	Decreto-Lei
DT	Diretor-técnico
FEFO	First Expired, First Out
HR	Humidade Relativa
IMC	Índice de Massa Corporal
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
PM	Planta Medicinal
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PVF	Preço de Venda Fatura
PVP	Preço de Venda ao Público
UC	Unidade Curricular
UPF	Unidade de Prática Farmacêutica
USF	Unidade de Saúde Familiar

Índice

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. ANÁLISE SWOT	10
2.1. FORÇAS.....	10
2.1.1. Enquadramento Legal do Espaço Físico da Farmácia.....	10
2.1.2. Integração do Estagiário e Equipa da Farmácia	11
2.1.3. Programa Sifarma2000®.....	11
2.1.4. Plano de Estágio	12
2.1.5. Serviços Farmacêuticos.....	16
2.1.6. Serviços noturnos e Fins-de-semana	17
2.1.7. Utentes Habituais.....	17
2.2. FRAQUEZAS.....	17
2.2.1. Falta de Confiança dos Utentes no Estagiário.....	17
2.2.2. Stocks.....	18
2.2.3. Preparação de Manipulados.....	18
2.2.4. Medicamentos de Uso Veterinário e Produtos de Puericultura	18
2.2.5. Atendimento Noturno	19
2.2.6. Receitas Manuscritas.....	19
2.3. OPORTUNIDADES	19
2.3.1. Complementar a Formação Teórica.....	19
2.3.2. Formação Adicional.....	20
2.3.3. Desenvolvimento da Vertente Social e Humana	20
2.3.4. Adaptação do MICF às Perspetivas Profissionais Futuras	20
2.4. AMEAÇAS.....	21
2.4.1. Tentativa de Aquisição de MSRM e Desvalorização do Papel do Farmacêutico.....	21
2.4.2. Venda de MNSRM e Produtos de Dermofarmácia Fora das Farmácias	21
2.4.3. Quadro Não Farmacêutico	22
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
4. BIBLIOGRAFIA	24

I. Introdução

O farmacêutico, que por excelência é um especialista do medicamento e um agente de saúde pública, trabalhando numa farmácia comunitária deverá ter um domínio total de todos os conhecimentos que adquiriu ao longo do seu percurso académico de forma exercer corretamente as suas funções de promoção da saúde pública e do uso racional do medicamento.

A realização do estágio curricular é de extrema importância, uma vez que além de permitir contextualizar os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos do MICEF, permite também um primeiro contacto com a realidade profissional.

Relativamente à Farmácia Comunitária, a obrigatoriedade de realização de um estágio nesta área faz todo o sentido, dado que é aqui que o Farmacêutico assume um papel de importância fulcral, por isso, antes da conclusão do MICEF é importante que os alunos entendam na totalidade a dinâmica e o funcionamento de uma farmácia comunitária, bem como todos os aspetos relacionados com o medicamento, desde que chega à farmácia até que é dispensado ao utente.

Para a realização do meu estágio curricular escolhi a Farmácia Campos, pertencente ao Grupo Holon, localizada na freguesia de Salreu, concelho de Estarreja. A sua localização é privilegiada pelo facto de se encontrar próximo da USF Terras de Antuã e do Hospital Visconde de Salreu. Fica também próximo de freguesias que não possuem nenhuma farmácia, daí ter uma grande afluência de utentes sendo que, na sua maioria são utentes habituais.

Relativamente ao horário da farmácia, o seu período de funcionamento é de segunda a sexta das 9h às 20h e aos sábados das 9 às 13h. Durante a semana alterna o serviço noturno com mais duas farmácias do concelho de Estarreja, pelo que, de três em três noites a farmácia está de serviço permanente. No entanto a partir do mês de julho passará a realizar serviço de disponibilidade.

O meu Estágio Curricular em Farmácia Comunitária decorreu entre 9 de janeiro e 30 de junho, sob a orientação da Dr.^a Andreína Lages.

2. Análise SWOT

Numa análise SWOT são identificadas as Forças (*Strenghts*), Fraquezas (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) de uma organização. É um tipo de análise muito utilizado para o planeamento estratégico, no entanto, dada a sua versatilidade pode ser aplicada noutros contextos, como é o presente caso.

Neste relatório pretendo fazer uma análise SWOT do meu Estágio Curricular, analisando os pontos fortes e fracos, bem como as oportunidades e ameaças por mim detetadas ao longo dos meses de estágio na Farmácia Campos.

2.1. FORÇAS

2.1.1. Enquadramento Legal do Espaço Físico da Farmácia

A Farmácia Campos cumpre os requisitos previstos pelo DL n° 307/2007 que estabelece o regime jurídico das Farmácias Comunitárias.

Assim, relativamente ao espaço exterior, a Farmácia está devidamente identificada por uma cruz verde que se encontra iluminada durante o seu período de funcionamento, tendo também uma placa com a identificação da propriedade e da direção técnica. Existe também uma campainha e um postigo, reservados para o atendimento noturno quando a farmácia se encontra de serviço.

Na entrada está bem visível o horário de funcionamento, bem como a escala de turnos das restantes farmácias do município que prestam serviço noturno.

Do espaço da farmácia fazem parte o local de atendimento, um gabinete de atendimento personalizado, um *backoffice*, um local de armazenamento do *stock* primário, laboratório, local de armazenamento do *stock* secundário, instalações sanitárias e zona de recolhimento destinada aos funcionários.

Nas suas instalações existem diversos sensores de medição e temperatura e de HR, parâmetros devidamente controlados diariamente, através de um programa informático que os regista e que emite um alerta no caso de variações bruscas. Assim, há a garantia da correta conservação dos medicamentos.

Considero este um ponto forte, pois permitiu-me ver de forma pratica aspetos que aprendi nas unidades curriculares de Deontologia e Legislação, bem como em Organização e Gestão Farmacêutica.

2.1.2. Integração do Estagiário e Equipa da Farmácia

No primeiro dia de estágio fui recebida pela DT, a Dr.^a Andreína Lages que me apresentou à equipa, mostrou as instalações e um pouco da dinâmica da Farmácia.

Relativamente à equipa, a Farmácia Campos é constituída por um conjunto de profissionais muito simpáticos, competentes, prestáveis que participam ativamente nos processos de melhoria contínua da farmácia. Dela fazem parte duas farmacêuticas, uma assume as funções de DT, a outra de farmacêutica adjunta, três técnicos de farmácia e uma auxiliar.

Cada um tem funções muito bem definidas, que são rigorosamente cumpridas para que os dois principais objetivos sejam concretizados: o sucesso da farmácia e a satisfação dos utentes.

Ter a primeira experiência no mercado de trabalho no seio de uma equipa tão coesa creio que tenha sido crucial para poder por em prática os conhecimentos adquiridos na faculdade da melhor forma e, também ter um grande exemplo a seguir quando me tornar uma profissional das Ciências Farmacêuticas, daí considerar este um ponto forte.

2.1.3. Programa Sifarma2000®

Este é o *software* utilizado pela Farmácia Campos. Por ser bastante intuitivo, é de fácil aprendizagem.

A nível dos processos relacionados com a gestão e aprovisionamento, permite a fazer a gestão de encomendas e de devoluções, reservas de produtos, gestão de prazos de validade, consultar históricos de compras e vendas para inferir acerca da rotatividade de determinado produto, consultar movimentos de stocks, atualizar stocks, preços e a impressão de códigos de barras.

No que respeita ao atendimento ao público, este programa possui funcionalidades que merecem destaque: fornece ao farmacêutico informação acerca das interações, atribuindo a cada interação uma escala de gravidade, sinalizada por cor; reações adversas e posologia de um determinado medicamento, o que permite um maior rigor e segurança no aconselhamento. Aquando da inserção de uma receita eletrónica, o sistema abre de imediato uma lista dos medicamentos a dispensar que se encontram em *stock*; antes de finalizar qualquer venda o sistema obriga a fazer a verificação dos medicamentos, através do seu CNP, minimizando, desta forma, os erros humanos de dispensa de medicamentos, evitando que seja dada uma dosagem ou forma farmacêutica diferente da prescrita pelo médico, o que poderia trazer complicações graves para o utente e também erros de *stock* para a farmácia.

Outro aspeto importante é o facto de permitir consultar o histórico de vendas, através do nome do utente ou do produto o que facilita a resolução de alguns problemas decorrentes do dia-a-dia da farmácia.

Relativamente aos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, este programa permite que no ato da venda fique um registo do médico prescriptor, do utente a quem se destina o medicamento e do utente que foi aviar a receita para que assim seja possível controlar as entradas e saídas deste tipo de medicação.

Do meu ponto de vista, as funcionalidades deste programa fazem dele uma ferramenta muito importante para o correto funcionamento da farmácia.

2.1.4. Plano de Estágio

No primeiro dia de estágio a Dr.^a Andreína definiu comigo o plano de estágio. Este foi rigorosamente cumprido e foi focado numa aprendizagem gradual, assim posso considerar que o meu estágio foi dividido em quatro partes: criação, receção e armazenamento de encomendas, conferência de receituário, controlo de entradas e saídas de psicotrópicos e por último atendimento ao público. Irei seguidamente falar de cada uma em particular.

1º Parte: Criação, receção e armazenamento de encomendas. O armazenamento das encomendas foi a primeira tarefa que desempenhei. Considero que foi muito importante para melhor associar o nome comercial do medicamento com a respetiva substância ativa, também para me familiarizar com o correto local de armazenamento dos medicamentos e sempre que não me recordava de alguma indicação terapêutica de um medicamento em particular, anotava e posteriormente ia pesquisar.

O processo de armazenamento é feito segundo a regra FEFO (First Expired, First Out), sendo válido tanto para os medicamentos de frio, como para os psicotrópicos que vão para o cofre ou para os restantes que são armazenados nas gavetas deslizantes, por ordem alfabética e por forma farmacêutica.

Para a criação de encomendas destaco a utilidade Sifarma2000®, pois este automaticamente gera uma proposta de encomenda diária para o fornecedor, baseada nos *stocks* mínimos atingidos. A receção das encomendas é feita no *backoffice*, onde é dada entrada dos produtos no sistema, por leitura ótica do CNP de cada produto, verificando-se, sempre o prazo de validade do mesmo. O último passo é a conferência da encomenda, isto é, confirmar que todos os produtos que foram faturados foram efetivamente enviados, os

respetivos PVF e PVP, as margens aplicadas nos OTC's, eventuais descontos concedidos e, por último, verificar se o valor total está de acordo. No final, para os OTC's, são impressos e colocados os respetivos preços. Ao longo do estágio tive a possibilidade de realizar estas tarefas múltiplas vezes que considero muito importantes para uma boa organização e gestão da farmácia.

2ª Parte: Conferência de Receituário. Esta etapa do estágio foi importante, no sentido em que me permitiu familiarizar com requisitos importantes das receitas para estas serem aceites pelo CCF, bem como com os diferentes organismos de comparticipação existentes. Apesar das novas receitas eletrónicas terem vindo simplificar muito este processo e também torná-lo menos dispendioso em termos de tempo, a conferência do receituário tem que ser feita cautelosamente, pois qualquer erro pode implicar que a farmácia não receba o valor das comparticipações.

Quando é avizada uma receita “antiga”, é necessário que no verso da mesma sejam impressas informações relativas ao medicamento dispensado, organismo de comparticipação e data da dispensa.

Aquando da conferência do receituário verifica-se se os medicamentos dispensados coincidem com os medicamentos prescritos, se a receita se encontra na validade, se tem a vinheta do médico prescriptor e se está devidamente assinada pelo mesmo e também pelo utente e farmacêutico ou técnico que a aviou. Posteriormente, as receitas são agrupadas em lotes de 30, sendo que cada lote corresponde a um determinado organismo de comparticipação. No final do mês, a faturação é automaticamente fechada pelo sistema e são impressos os verbetes identificativos de cada lote. Compete à farmácia enviar as faturas correspondentes à comparticipação do SNS para o CCF, a faturação correspondente aos outros organismos é enviada para a Finanfarma, entidade pertencente à ANF.

3ª Parte: Controlo das Entradas e Saídas de Psicotrópicos. A aquisição e dispensa deste tipo de medicamentos é sujeita a uma legislação específica.

A sua dispensa apenas é feita mediante a apresentação da receita e do documento de identificação do utente que a vai aviar. No final do atendimento é impresso, em duplicado, um documento de psicotrópicos onde constam os dados do médico prescriptor e os respetivos dados do utente a quem o medicamento se destina e de quem foi aviar a

medicação. Nas atuais receitas electrónicas, este documento é arquivado em duplicado, para o caso das receitas antigas, é necessário ser arquivado juntamente com uma cópia da mesma. As entradas destes medicamentos na farmácia através do armazenista também são controladas. Quando na encomenda constam tanto medicamentos psicotrópicos como benzodiazepinas, vêm anexados à fatura dois documentos com um código de barras, um para os psicotrópicos, outro para as benzodiazepinas, para o posterior controlo pela DT. Assim, mensalmente é emitida uma listagem das entradas e saídas destes medicamentos para enviar ao INFARMED.

Ao longo do estágio tive a oportunidade de realizar esta tarefa muitas vezes, que considero ser de extrema importância, pois pelo facto destes medicamentos provocarem dependência física e psíquica e por terem uma margem de segurança estreita, o seu controlo deve ser realizado com o maior rigor possível.

4ª Parte: Atendimento ao público. Esta era a fase do estágio que mais desejava que chegasse, pois é aqui que o farmacêutico desempenha um papel crucial no dia-a-dia de uma farmácia comunitária. Nesta fase tive a oportunidade de contactar com uma grande diversidade de utentes, patologias e até histórias de vida que permitiram o meu crescimento enquanto futura profissional de saúde, mas também enquanto Ser Humano.

Inicialmente acompanhei a Dr.^a Andreína em todos os atendimentos, para poder aprender como ter uma abordagem mais correta ao utente em diferentes situações, também para aprender os aspetos do Sifarma2000® relacionados com o atendimento e como lidar com o *software* de fidelização Pharmacard, que permite aos utentes acumularem pontos que, posteriormente podem trocar por determinados produtos. Quando senti que estava preparada comecei a realizar os atendimentos de forma mais autónoma.

Relativamente à dispensa de **MSRM**, as receitas electrónicas vieram facilitar a dispensa deste tipo de medicamentos, uma vez que juntamente com o sistema, o processo de cedência da medicação torna-se bem mais rápido e facilitado. No entanto, o papel do farmacêutico continua a ser de extrema importância, pois este é o último profissional de saúde que contacta com o utente, além de ser o profissional mais habilitado para informar e esclarecer dúvidas relacionadas com a medicação, bem como para promover a adesão à terapêutica e o uso racional do medicamento.

Num ato de cedência de um MSRM é fundamental alertar o utente para eventuais reações adversas, verificar possíveis interações medicamento-medicamento e PM/alimento-

medicamento. A explicação oral e escrita da posologia prescrita e do modo de administração são fundamentais, daí ser necessário que haja um diálogo simples e claro que forma a que o utente compreenda e possa seguir corretamente o seu regime terapêutico para que assim possa atingir os resultados terapêuticos esperados.

Aqui destaco a excelente preparação que tive ao nível das farmacologias, pois permitiu-me saber grande parte dos aspetos relacionados com os diferentes regimes terapêuticos, o que me permitiu fazer um correto aconselhamento ao utente.

Por outro lado, falando da dispensa de **MNSRM**, este é um processo bastante comum no dia-a-dia de uma farmácia comunitária, pois são inúmeros os utentes que lá se dirigem em busca de aconselhamento farmacêutico. Ao longo desta fase do estágio fui confrontada com as mais variadas situações e percebi que o espírito crítico é fundamental. Uma vez há a necessidade de encaminhar o utente para o médico, outras a situação é passível de ser resolvida com um MNSRM. No entanto, quando assim é, este processo tem que ser cauteloso, uma vez que é necessário fazer um conjunto de questões de forma a melhor perceber o estado de saúde do utente, para assim indicar o medicamento mais indicado, explicando de forma adequada a posologia correta, possíveis reações adversas e alertar sempre para a importância de consultar um médico na ausência de melhoria no estado de saúde. A título de exemplo coloco alguns casos com os quais fui confrontada na cedência de MNSRM.

- a) **Caso 1:** Utente, sexo feminino, mamã há poucos dias. Queixava-se de ter fissuras nos mamilos. Aconselhei-a a utilizar o creme **Purelan 100** da Medela®, à base de lanolina, antes e depois de cada mamada. Sugeri também a utilização de um **protetor de mamilos de silicone**, cada vez que amamentasse e das **placas de hidrogel** da Medela® que proporcionam uma ação calmante nestas situações. Informei que enquanto estivesse com os mamilos mais sensibilizados poderia optar pela utilização da **bomba de amamentação**. Alertei para uma eventual ida ao médico, em caso de febre.

- b) **Caso 2:** Jovem, sexo masculino, com queixas de diarreia e cólicas após ter estado numa festa. Não apresentava febre. Assim aconselhei: **Dioralyte** saquetas, 1 saqueta após cada dejeção diarreica, para corrigir a eventual perda de água e de eletrólitos, **UL-250**, *Saccharomyces boulardii* em cápsulas 3 vezes ao dia, para reposição da flora

intestinal. Como o utente em casa possuía **Immodium Plus**, composto por loperamida, que ajuda no tratamento da diarreia e simeticone que ajuda no alívio das cólicas e como não apresentava febre, aconselhei uma eventual toma de 1 comprimido após cada dejeção diarreica, não excedendo a toma de quadro comprimidos por dia. Alertei, para o facto de se não sentir melhoras ou se apresentar febre, ir de imediato ao médico.

- c) **Caso 3:** Utente jovem, sexo feminino dirigiu-se à farmácia por sentir que tinha a pele constantemente oleosa e alguns pontos negros. Após um breve diálogo percebi que ela não seguia uma correta rotina de limpeza do rosto. Assim aconselhei a usar produtos da linha **Effaclar**, da LaRoche Posay: o **Effaclar Creme Mousse Desincrustante** para uma adequada limpeza do rosto e também o creme **Effaclar Matt** que, além de reduzir o tamanho dos poros, tem um efeito sebo-regulador. Sugeri também a utilização da **água micelar Effaclar** para utilizar alternadamente com o creme Effaclar de lavagem.

2.1.5. Serviços Farmacêuticos

A realização de serviços farmacêuticos é muito importante, não só como fator de diferenciação da farmácia, como também para permitir um melhor acompanhamento do utente.

O farmacêutico é um profissional habilitado para fazer medições de parâmetros bioquímicos e fisiológicos de acordo com os procedimentos corretos, bem como para os interpretar e avaliar.

A Farmácia Campos dispõe de um gabinete de atendimento personalizado onde são realizados estes serviços, que são a medição da tensão arterial, do colesterol total, da glicemia, do ácido úrico, bem como do peso e do IMC. É também feita a administração de vacinas não incluídas no PNV e de alguns injetáveis por um farmacêutico devidamente credenciado.

A cada utente que vai efetuar alguma destas determinações é dado um cartão onde é anotado o valor do(s) parâmetro(s) medido(s) e a respetiva data, de forma ter um termo de comparação, para perceber o sentido da evolução do seu estado de saúde, de forma a que seja prestado o acompanhamento necessário.

A Farmácia Campos dedicou um dia à realização de rastreios de medição do risco cardiovascular, em que tive a oportunidade de participar ativamente, quer nas determinações, quer no aconselhamento. Assim, foi-me possível estabelecer uma maior proximidade com alguns utentes que posteriormente tive a possibilidade de acompanhar.

2.1.6. Serviços noturnos e Fins-de-semana

Durante o estágio, a minha orientadora achou que seria importante realizar alguns serviços noturnos juntamente com ela; o mesmo se aplicou aos fins de semana de serviço.

Considero um ponto forte, pois a realização destes serviços, quer noturnos, quer de fins de semana é uma realidade subjacente a uma grande parte das farmácias, pelo que considero ser importante cada estagiário passar por esta experiência.

Destaco ainda a vantagem de poder contactar com uma maior diversidade de utentes, o que não se verifica no dia-a-dia.

2.1.7. Utentes Habituais

O facto da grande maioria dos utentes da Farmácia Campos serem habituais, constitui, em parte, um ponto forte.

Ao longo do estágio fui conhecendo os utentes, o que me permitiu um melhor desenvolvimento da capacidade de comunicação farmacêutico/utente. Deste modo, a um certo ponto já conseguia tratar alguns utentes pelo nome próprio, bem como conhecer a sua medicação habitual. Isto fez com que muitos dos meus atendimentos fossem mais personalizados.

2.2. FRAQUEZAS

2.2.1. Falta de Confiança dos Utentes no Estagiário

Como já referi anteriormente, a maioria dos utentes da Farmácia são habituais. Quando comecei a realizar os atendimentos de forma mais autónoma pude notar que muitos deles não demonstravam muita confiança em mim assim que se apercebiam que era estagiária e, por isso, ou preferiam ser atendidos por outros funcionários, ou iam posteriormente confirmar com eles se a informação que lhes tinha transmitido estava correta.

No entanto, ao longo do tempo, fui mostrando mais segurança e isso permitiu que ganhassem mais confiança no meu trabalho. Com muitos deles pude, posteriormente

estabelecer uma perfeita relação farmacêutico/utente, daí ter considerado também um ponto forte.

2.2.2. Stocks

A gestão de *stocks* é um processo muito importante inerente ao funcionamento de cada farmácia. É um processo complexo e deve ser feito de forma cautelosa, tendo em conta muitos fatores tais como, utentes-alvo, publicidade, época do ano, entre outros, de forma a garantir a sustentabilidade económica da farmácia.

Dadas as circunstâncias da crise que assola as farmácias, na Farmácia Campos a gestão de *stocks* é muito apertada, por isso o stock mínimo definido para cada medicamento é baixo. Se para alguns medicamentos faz algum sentido, pois têm pouca rotatividade, para outros faz pouco ou nenhum sentido.

Considero este um ponto fraco, pois *stocks* baixos implicam que haja uma grande probabilidade de faltarem medicamentos, principalmente durante os serviços noturnos. Como realizei alguns serviços em que essa situação se verificou percebi que como é óbvio, os utentes ficam bastante desagradados.

No entanto, pude constatar uma melhoria progressiva ao longo dos meses que lá passei.

2.2.3. Preparação de Manipulados

Ao longo do estágio, apenas tive a oportunidade de realizar uma pomada de **Vaselina Salicilada a 10%**.

As dimensões do laboratório são pequenas e, como são pouco prescritos a farmácia não dispõe de muitas matérias-primas, sendo que apenas realiza manipulados mais simples.

Para mim foi um ponto fraco do estágio, pois não tive oportunidade de por em prática esta vertente.

2.2.4. Medicamentos de Uso Veterinário e Produtos de Puericultura

No MICF tive a UC Preparações de Uso Veterinário, no entanto, a meu ver o conteúdo da UC está pouco adaptado à realidade de uma farmácia. Tive, por isso, numa fase inicial dificuldade em aconselhar alguns produtos, principalmente aqueles destinados a animais de grande porte.

Os produtos de puericultura foram também uma lacuna por preencher. Este tema foi muito pouco abordado ao longo do MICF. Apesar da UC Intervenção Farmacêutica nos

Autocuidados de saúde e Fitoterapia ter sido uma grande mais-valia no aconselhamento de MNSRM, poderia haver uma componente da UC que focasse esse tema e até talvez tentar uma aprendizagem em contexto simulado na UPF existente na faculdade.

No entanto, com esforço e ajuda de todos os colaboradores consegui colmatar essa lacuna e ser capaz de autonomamente aconselhar esses produtos.

2.2.5. Atendimento Noturno

Como já anteriormente referi, a Farmácia Campos de três em três dias faz serviço noturno. A partir de uma certa hora o atendimento é realizado através do postigo. Apesar de ser uma segurança para o colaborador que está a atender, considero que é um ponto fraco, uma vez que dificulta o contacto com o utente, não permitindo, a meu ver um atendimento tão correto quanto numa situação normal.

Pude também constatar, durante alguns serviços noturnos que realizei, que a partir de uma certa hora os utentes que se dirigem à Farmácia já estão saturados e muitas vezes nem ouvem com atenção a informação que lhes é transmitida, o que pode levar ao uso incorreto dos medicamentos prescritos.

2.2.6. Receitas Manuscritas

Mediante a apresentação de uma receita manuscrita é necessário verificar se esta ainda se encontra na validade, se está devidamente assinada pelo médico prescriptor, se tem a vinheta do local de prescrição e se está preenchido o motivo da utilização destas receitas.

A caligrafia dos médicos prescritores muitas vezes suscita dúvidas, a posologia prescrita e a forma farmacêutica muitas vezes ou não estão especificadas ou estão erradas.

Ao longo do estágio, em algumas situações contactei o médico prescriptor para esclarecer dúvidas que tinha relacionadas com a prescrição, de forma a evitar trocas na medicação que poderiam ser prejudiciais para o utente.

Assim, embora pouco utilizadas, para mim constituíram uma dificuldade.

2.3. OPORTUNIDADES

2.3.1. Complementar a Formação Teórica

Ao longo do MICF considero ter tido uma formação académica de excelência. Destaco a preparação excelente que tive na área da farmacologia, dermofarmácia e cosmética, organização e gestão farmacêutica e marketing. Ao longo do estágio tive um

acompanhamento excepcional por parte da Dr.^a Andreína, que me permitiu adaptar os meus conhecimentos teóricos à realidade profissional, bem como colmatar as lacunas existentes que já anteriormente mencionei.

2.3.2. Formação Adicional

Durante o estágio apenas tive oportunidade de assistir uma formação, uma da Nestlé relativa aos produtos de nutrição específica e outra da *Mypharma*, sobre os diversos suplementos alimentares comercializados por este laboratório. Ambas foram bastante proveitosas, pois permitiram um enriquecimento dos meus conhecimentos e revelaram-se úteis em bastantes situações de aconselhamento ao utente.

A meu ver, dada a constante inovação no sector farmacêutico a aprendizagem contínua é fundamental. Além das formações promovidas pelos laboratórios, os profissionais devem-se focar na sua valorização profissional, através de palestras, congressos, cursos *e-learning* ou até pós-graduações.

2.3.3. Desenvolvimento da Vertente Social e Humana

Trabalhando numa farmácia comunitária, os farmacêuticos têm que ter uma excelente capacidade de comunicação e adaptação à realidade de cada utente.

Quando iniciei o atendimento ao público, deparei-me com alguns utentes que se encontravam em situações bastante delicadas, quer por motivos económicos, quer por motivos de saúde. Pude perceber que a maioria sente uma enorme necessidade de falar desses problemas, esperando ouvir da nossa parte palavras de alento. Numa fase inicial tinha alguma dificuldade em lidar com estas situações, no entanto permitiram-me desenvolver os meus *skills* de comunicação e também crescer enquanto Ser Humano.

2.3.4. Adaptação do MIFC às Perspetivas Profissionais Futuras

Em Portugal atualmente a realidade da profissão farmacêutica infelizmente não é a mais favorável. No entanto, a meu ver, o plano de estudos do MIFC é de tal forma abrangente e rigoroso que da FFUC são formados profissionais de excelência para exercer as diferentes áreas da profissão, seja em Portugal ou no estrangeiro.

Dou ainda grande relevância a todas as atividades do NEF/AAC no sentido de expandir os horizontes dos alunos, seja com a criação de estágios nas diferentes áreas de atuação do

farmacêutico, seja com as inúmeras atividades que proporciona aos alunos ao longo do ano letivo.

2.4. AMEAÇAS

2.4.1. Tentativa de Aquisição de MSRM e Desvalorização do Papel do Farmacêutico

Atualmente as pessoas tendem a fazer uma autogestão da sua saúde, não só porque estão mais informadas, mas também porque evitam ao máximo uma ida ao médico. Assim, tentam muitas vezes recorrer à automedicação com MSRM.

O farmacêutico, tendo o dever de promover o uso racional do medicamento e garantir a saúde pública tem o dever de os elucidar relativamente aos perigos da automedicação e reserva-se ao direito de não os ceder.

Este foi dos maiores problemas com que me deparei ao longo do estágio. Foram inúmeros os utentes que me solicitavam MSRM sem a apresentação da respetiva prescrição médica. Entendo que seja um problema recorrente e inerente a muitas farmácias, mas a meu ver é preocupante, pelo facto da maioria dos produtos que me solicitavam serem antibióticos e benzodiazepinas. Assim, mediante a não cedência destes medicamentos esforcei-me sempre por explicar o porquê de não os dispensar, no entanto pude constatar que há uma grande falta de compreensão por parte dos utentes, daí considerar que o papel do farmacêutico está a ser desvalorizado.

2.4.2. Venda de MNSRM e Produtos de Dermofarmácia Fora das Farmácias

O DL n.º 238/2007 estabelece que os MNSRM podem ser vendidos fora das farmácias. Isto levou então a que sejam vendidos em parafarmácias e ainda superfícies comerciais.

Além de constituir uma grande ameaça às farmácias, pelo facto destas superfícies de terem maior poder de aplicar margens mais baixas e de fazerem grandes campanhas promocionais, também facilitam o acesso das pessoas aos MNSRM o que aumenta a automedicação. Esta última particularidade é especialmente preocupante, pois na maioria das vezes a cedência da medicação é feita sem que haja o devido aconselhamento feito por um profissional com um grau académico que o habilita para esse efeito, contrariamente ao que se passa numa farmácia comunitária.

Assim é importante que as farmácias marquem a sua posição face a isto, quer por criação de estratégias de fidelização do cliente, quer por sensibilização da população de que os MNSRM

têm as suas contraindicações como qualquer outro medicamento, o que obriga a que haja sempre um aconselhamento adequado.

2.4.3. Quadro Não Farmacêutico

Os artigos 23 e 24 do DL 307/2007 preveem a existência de um quadro farmacêutico que deverá ser superior ao quadro não farmacêutico. Infelizmente, em muitas farmácias, como é o caso da Farmácia Campos isto não se verifica, pois optam pela contratação de técnicos de farmácia em detrimento de farmacêuticos, dado que a escala salarial é inferior. Isto além de ser um dos reflexos da crise que atualmente afeta as farmácias é uma grande ameaça e desvalorização da profissão farmacêutica.

Não quero com isto de forma alguma desvalorizar o técnico de farmácia que, possui uma formação prática superior à nossa, mas não possuem conhecimentos tão aprofundados quanto um farmacêutico.

2.4.4. Aprendizagem em Contexto Simulado

Como já anteriormente mencionei, a existência de uma UPF na faculdade deveria pressupor a aprendizagem em contexto simulado. Na UC de Intervenção Farmacêutica nos Autocuidados de Saúde e Fitoterapia poderia ter sido feita a realização de casos clínicos em contexto de simulação de farmácia comunitária. Entendo que o programa da UC é extenso para tão pouco tempo de aulas, mas na minha opinião iria oferecer uma maior segurança ao estagiário, bem como preencher algumas lacunas, por exemplo ao nível dos produtos de puericultura e de preparações oftálmicas.

3. Considerações Finais

Como já anteriormente referi, a obrigatoriedade de realização de um estágio curricular em farmácia comunitária é de grande importância, uma vez que é lá que o papel do farmacêutico assume maior destaque e importância.

Dado o meu estágio por concluído, posso considerar que este foi o culminar de cinco anos de estudo e foi, sem dúvida e faço um balanço muito positivo.

Tive um acompanhamento excepcional, o que me permitiu consolidar e complementar grande parte dos conhecimentos adquiridos ao longo do MICF.

Destaco a ajuda que toda a equipa me deu para ultrapassar a minha insegurança inicial no atendimento e aconselhamento ao utente que, com o passar do tempo foi desaparecendo, passando a desempenhar estas importantes tarefas com a postura adequada e assertividade, transmitindo também confiança ao utente.

Ter tido o primeiro contacto com a realidade de uma farmácia comunitária no seio de profissionais tão competentes, foi seguramente uma mais-valia para mim enquanto pessoa e, sobretudo enquanto futura profissional. Espero em breve ser mais um membro da vossa equipa!

4. Bibliografia

1. INFARMED – **Regime Jurídico das Farmácias de Oficina**. (2007). [acedido em 26 de junho de 2017], disponível em http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/022-A_DL_307_2007_6ALT.pdf/b01f6550-5848-4367-9644-d7ad6b74a720?version=1.1
2. INFARMED - **Decreto-Lei n.º 238/2007, de 19 de junho**. [acedido em 2 de julho de 2017], disponível em http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068384/035-BI_DL_238_2007.pdf/44f0eb5d-7d95-45f3-b35e-ba36c3f6571a?version=1.0
3. INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento Imodium Plus**. (2016). [acedido em 26 de junho de 2017], disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41564&tipo_doc=fi
4. Ordem dos Farmacêuticos – **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. (1998). [acedido em 26 de junho de 2017], disponível em http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc10740.pdf
5. Medela – **Amamentação para Profissionais de Saúde**. (2017). [acedido em 30 de junho de 2017], disponível em <http://www.medela.pt/amamentacao-para-profissionais-saude>
6. Mind Tools – **SWOT ANALYSIS**. (2017). [acedido em 26 de junho de 2017], disponível em https://www.mindtools.com/pages/article/newTMC_05.htm

Sara Mariana Oliveira Mendonça Matos Tavares

A Função Do Farmacêutico no Aconselhamento dos Agonistas do GLP-1 em Doentes Diabéticos Tipo 2

Monografia realizada no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pelo Professor
Doutor António Ribeiro e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Sara Mariana Oliveira Mendonça Matos Tavares, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011142660, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “A Função do Farmacêutico no Aconselhamento dos Agonistas do GLP-I em Doentes Diabéticos tipo 2” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular Estágio Curricular.

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

Coimbra, __de setembro de 2017.

(Sara Mariana Oliveira Mendonça Matos Tavares)

Resumo

A prevalência global da diabetes está a aumentar de forma descontrolada quer em países desenvolvidos, quer em países subdesenvolvidos. Os profissionais de saúde devem estar aptos para lutar contra estas estatísticas assustadoras e encontrar estratégias de prevenção do aparecimento da doença e/ou minimizar o aparecimento de complicações relacionadas com a diabetes.

O aparecimento das terapias mimetizadoras das incretinas, como os agonistas do GLP-I, vieram trazer uma esperança de que é possível controlar os níveis de glicémia, sendo então possível evitar o aparecimento de complicações relacionadas com a doença. No entanto, os agonistas do GLP-I têm a desvantagem de serem injetáveis, uma via dolorosa e pouco conveniente para o doente. Desta forma, os farmacêuticos, como especialistas do medicamento devem ajudar os utentes em todos os aspetos relacionados com esta terapêutica, incluindo a desvantagem associada a esta forma de administração de forma a promover a adesão, evitando o aparecimento de complicações, o que traz mais qualidade de vida ao doente com diabetes.

Na presente monografia será abordado a função do farmacêutico no aconselhamento das terapias mimetizadoras do GLP-I, nomeadamente os agonistas do GLP-I em diabéticos tipo 2.

Palavras-chave: Agonistas do Peptido Semelhante ao Glucagon, Incretinas, Diabetes tipo 2, Farmacêutico, Hemoglobina glicada, Glicémia, Complicações da Diabetes, Adesão à Terapia.

Abstract

The global prevalence of diabetes is increasing worldwide. Health care professionals must be able to fight against these statistics and find strategies to prevent the disease and minimize complications associated with diabetes.

Incretin-based therapies, such as GLP-1 RAs have brought the hope that glycemic levels can be controlled, minimizing future diabetes' complications. However, these agents only are available by injectable route, that is a painful and uncomfortable administration route. Thus, being pharmacists the most qualified health care providers to support patients with their medications, they play a key role managing patients who are taking this therapy, in order to promote therapy adherence, avoiding diabetes related complications, wich brings more life-quality to their patients.

In this monograph will be discussed the role of the pharmacists managing patients undergoing GLP-1 mimetic therapies, such as GLP-1RAs in type 2 diabetics.

Key-words: GLP-1 Receptor Agonists, Incretines, Type 2 Diabetes, Pharmacist, Glycated-Hemoglobin, Glicemic control, Diabetes Complications, Therapy Adherence.

List of Abbreviations

ADA	American Diabetes Association
AE	Adverse Effects
BG	Blood Glucose
CVD	Cardiovascular Disease
DDP-4	Dipeptyl-Peptidase-4
DM	Diabetes Mellitus
EASD	European Association for the Study of Diabetes
GIP	Glucose Insulinotropic Polypeptide
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
HbA1c	Glycated hemoglobin
RAs	Receptor agonists
SC	Subcutaneous
SGLT 2	Sodium Glucose Co-transporter
T1D	Type 1 Diabetes
T2D	Type 2 Diabetes
WHO	World Health Organization

Contents

1. INTRODUCTION	32
2. DIABETES.....	33
3. THE INCRETIN EFFECT	35
3.1. GIP.....	35
3.2. GLP-I.....	36
4. INCRETINES AS A NEW APPROACH FOR T2D THERAPIES	37
5. GLP-I RECEPTOR AGONISTS	38
5.1. Exenatide Twice-Daily.....	40
5.2. Liraglutide.....	41
5.3. Exenatide Once Weekly.....	41
5.4. Albiglutide.....	41
5.5. Dulaglutide	41
5.6. Lixisenatide	42
6. SAFETY AND TOLERABILITY	43
7. THE ROLE OF PHARMACISTS MANAGING T2 DIABETIC PATIENTS UNDERGOING GLP-I BASED THERAPIES	44
8. CONCLUSION.....	46
9. BIBLIOGRAPHY	47

List of Figures

FIGURE 1 MAJOR DIABETIC COMPLICATIONS.....	34
FIGURE 2 GLP-I ACTIONS.....	37
FIGURE 3 AVAILABLE GLUCOSE, LOWERING AGENTS.....	38
FIGURE 4 (A) SHORT-ACTING GLP-IRAS ACTIONS (B) LONG-ACTING GLP-IRAS ACTIONS.....	40

List of Tables

TABLE 1 BG TARGETS ACCORDING TO EASD AND ADA.....	33
TABLE 2 MAIN DIFFERENCES BETWEEN GLP-IRAS ..	42
TABLE 3 PHASE III CLINICAL TRIALS THAT ACCESS EFFICACY AND SAFETY OF GLP-I RAS ..	44

I. Introduction

Diabetes Mellitus is a chronic, progressive and incurable metabolic disease in which several pathogenic processes are involved (SANYAL, 2013).

The global prevalence of this disease has been increasing worldwide for the last 30 years (QIN, et al., 2017) and according to the World Health Organization nowadays about 347 million people are diabetic.

In spite of some great advances in diabetes pharmacotherapy this chronic disease is in the majority of the cases poorly controlled (SANYAL, 2013). Uncontrolled diabetes leads to a chronic hyperglycaemia associated with long term complications involving kidneys, nerves, blood vessels and heart (American Diabetes Association, 2010).

In order to face these increasing numbers there is a need of developing new agents and therapies that can reach the major outcome that is achieve reduction in HbA1c. Prevention of the disease and its complications is also important. Health care providers, in particular pharmacists have an important role.

Nowadays the role of the pharmacists is expanding, they cannot only be seen as medicines dispensers, but also as qualified professionals to promote and educate people to correct lifestyle optimization.

Particular in diabetes, where prevention is the first step they must educate patients for the importance of a correct diet, sports, non-smoking. Also they have to identify people who are at risk of developing the disease, by making routine blood glucose, HbA1c, cholesterol and blood pressure measurements. In table I are represented target recommendations for adult blood glucose according to EASD and ADA.

According to ADA regular HbA1c and BG tests are required in patients:

- “physically inactive;
- with familiar history of diabetes;
- with blood pressure > 140/90 mmHg;
- HDL < 35 mg/dL;
- with previous CVD;
- overweight;
- with impairments on fasting glucose or in glucose tolerance previously tested”.

Because they are at high risk of developing the disease.

In diagnosed diabetic patients, pharmaceutical follow-up is also extremely important to ensure patients' compliance and reach HbA1c reductions in order to avoid diabetes-associated complications.

Pre-meal BG	80 – 130 mg/dL
Post-meal BG (1-2h after)	< 180 mg/dL
HbA1c	< 7 %

Table 1: BG TARGETS ACCORDING TO EASD AND ADA

2. Diabetes

Based on the pathogenic process that leads to hypoglycaemia, diabetes can be classified as type 1 or type 2.

T1D is caused by an autoimmune reaction in which the body's immune system attacks β cells (insulin producing cells). As a result, pancreas becomes unable to produce insulin. This type of diabetes appears more frequently in children or young adults and less frequently in elderly people (International Diabetes Federation, 2015). T1D, is also called insulin dependent once patients need to inject insulin every day in order to control glucose levels in the blood.

T2D is the most common type of diabetes and it is a complex condition to deal with. If not well managed this type of diabetes is associated with morbidity and serious complications that can lead to premature mortality (LANGRAM, NANDA, BATAVELJIC, & DURIO, 2017). The main symptoms of T2D are frequent miction, thirst, weight loss and blurred vision (International Diabetes Federation, 2015). Symptoms of T2D may take years to be recognised. However, during this time body is being damaged by excess of blood glucose.

Though T2D is increasingly seen in children, it is more common in adults. In T2D pancreas is able to produce insulin, but it becomes resistant and over the time insulin levels become insufficient. It leads to high blood glucose levels. When diagnosed patients are advised to

make changes in their life-style (e.g. balanced diet, sports). If these changes are not enough they must start a pharmacological treatment with antidiabetic agents.

Given the large number of antidiabetic agents (e.g. sulfonylureas, metformin, meglitinides, glitazone, acarbose) and the increasing uses of newer classes such as incretins, prescribers must consider those who are more suitable to each patient, according to factors as age, glycemic control, obesity, risk of hypoglycemia, comorbidities and life expectancy (BERKOWITZ, KRUMME, & AVORN, 2014).

Long- (HOLST, The incretin system and its role in type 2 diabetes Mellitus, 2008) term effects of high glycemia levels are the major source of morbidity and mortality either in T1D and T2D.

The injurious effects of hyperglycemia can be separated into macrovascular and microvascular effects. Macrovascular effects are related with diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy. The microvascular ones concern to coronary disease, peripheral arterial disease and stroke (FOWLER, 2008). Diabetes complications are shown in Figure I.

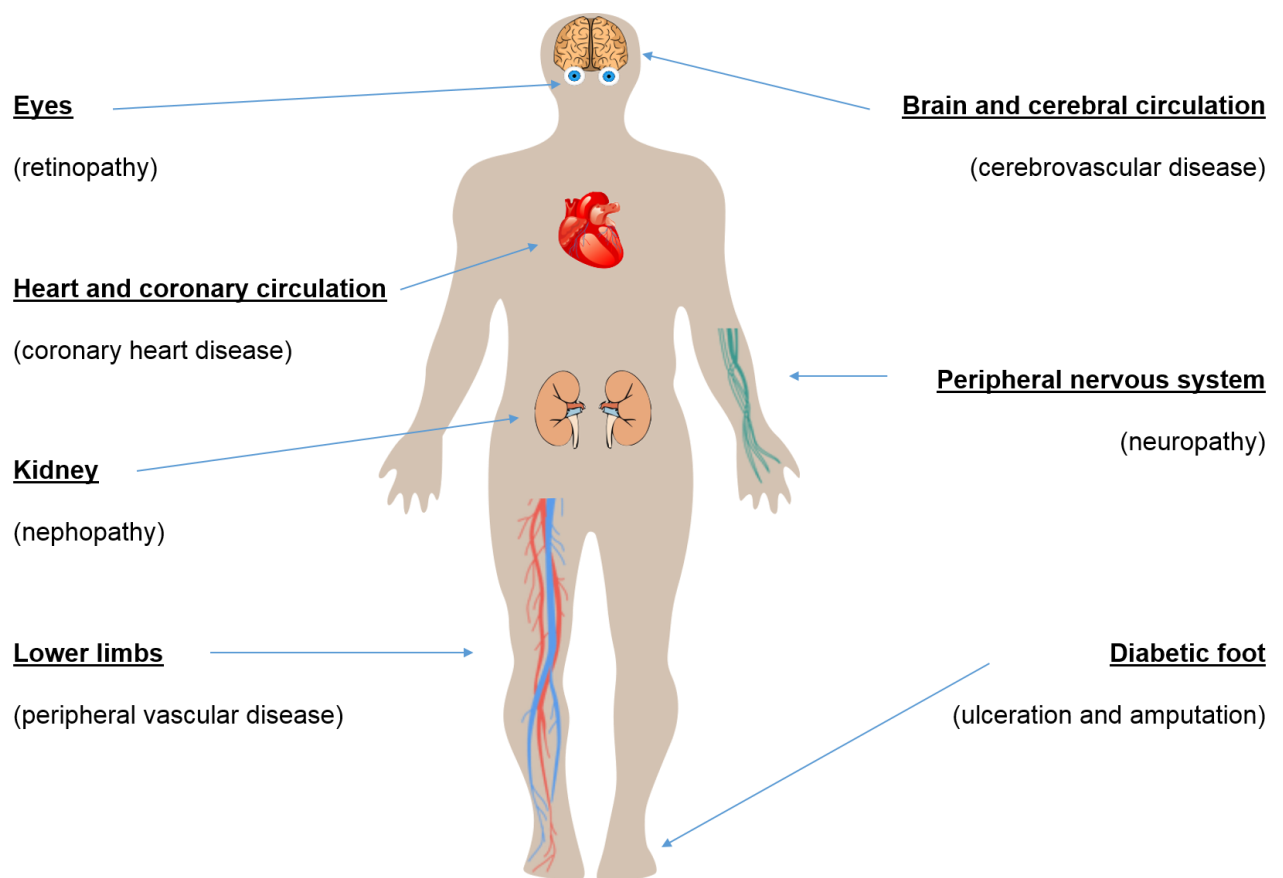


Figure I: MAJOR DIABETIC COMPLICATIONS THAT CAN LEAD TO CORONARY, VASCULAR AND CEREBROVASCULAR DISEASE, NEPHROPATHY, NEUROPATHY AND RETINONOPATHY AND ALSO TO DIABETIC FOOT.

3. The Incretin Effect

The incretin effect plays an important role in the regulation of glucose metabolism, since it is responsible for 50 to 70% of the insulin response to oral glucose ingestion (HOLST, 2008). This effect is based on the fact that in healthy individuals, oral ingestion of glucose triggers a higher insulin secretory than response than IV glucose (NAUCK & MEIER, 2016). So In healthy conditions the oral intake of nutrients stimulates the secretion of multiple gut hormones that regulate several metabolic processes such as insulin secretion (NAUCK M. , 2016). T2D patients have this incretin system is reduced or even completely lost and it is partially responsible for the defective insulin secretion.

Two hormones, also called incretines, play a major role in this incretin effect: GIP and GLP-I (HOLST, 2009). These hormones act by activation of the incretin-receptor wich triggers glucose-dependent insulin secretion and induction of β -cell proliferation (DRUCKER & BAGGIO, 2007). In T2D the insulinotropic effects of GIP are absent, on the other hand GLP-I effects' are partially preserved, although it does not compensate the loss of GIP activity (NAUCK M. , 2016).

3.1. GIP

GIP was the first of hormone of the glucagon superfamily described (KIM & EGAN, 2008). It was originally called gastric inhibitory peptide, because its action on the inhibition of gastric secretion in dogs (TAKEDA, et al., 1987). Although, studies demonstrated that this only ocured at pharmacological doses and at physiological concentrations it had an action in the insulin secretion, being after renamed as glucose-dependent insulinotropic polypeptide (DRUCKER & BAGGIO, 2007).

It is a 42 aminoacids peptide secreted by K cells located in the duodenum and proximal jejunum wich is ideal to respond to nutrient ingestion (KIM & EGAN, 2008). Its receptor is a type II G protein-coupled receptor expressed in the pancreatic islets, gut, adipocyte tissue, heart and several brain regions (MAYO, MILLER, BATAILLE, DALLES, THORENS, & DRUCKER, 2003).

GIP's secretion is smtiluated in response to meal ingestion, mostly by carbohydrates and lipids (TRUJILLO, NUFFER, & ELLIS, 2015). The interaction of this incretin with its receptor increases cAMP levels that causes elevation of intracellular calcium concentration that triggers exocytosis of insulin-containing granules (HOLST & GROMADA, 2004).

GIP potentiates glucose-stimulated insulin secretion, the reason for also being called an insulinotropic hormone.

Despite of being an incretine hormone, experiments showed that GIP alone cannot fully account for the incretin effect (DRUCKER & BAGGIO, 2007). This incretin is degraded by the DDP-4 enzyme into its inactive metabolite (TAKEDA, et al., 1987).

3.2. GLP-I

GLP-I is a product of the glucagon gene that is expressed in pancreatic α -cells and in L-cells of the intestinal mucosa (TRUJILLO, NUFFER, & ELLIS, 2015). It is released from intestinal L-cells in response to meal intake and oral, but not intravenous glucose administration (DRUCKER & BAGGIO, 2007).

Its receptor is also a type II G protein, located in the membrane of β cells. The receptor is only activated at certain glucose levels, so GLP-I has an insulinotropic action (HOLST & GROMADA, 2004).

As showed in Figure 2, GLP-I acts in several organs, such as brain, increasing neuroprotection and decreasing appetite; heart, giving cardioprotection and increasing cardiac function; pancreas, by augmentation of insulin biosynthesis and secretion and β cell proliferation, also diminutes glucagon secretion and β cell apoptosis; liver by decreasing glucose production; stomach in delaying gastric emptying and in muscle by increasing glucose uptake and storage.

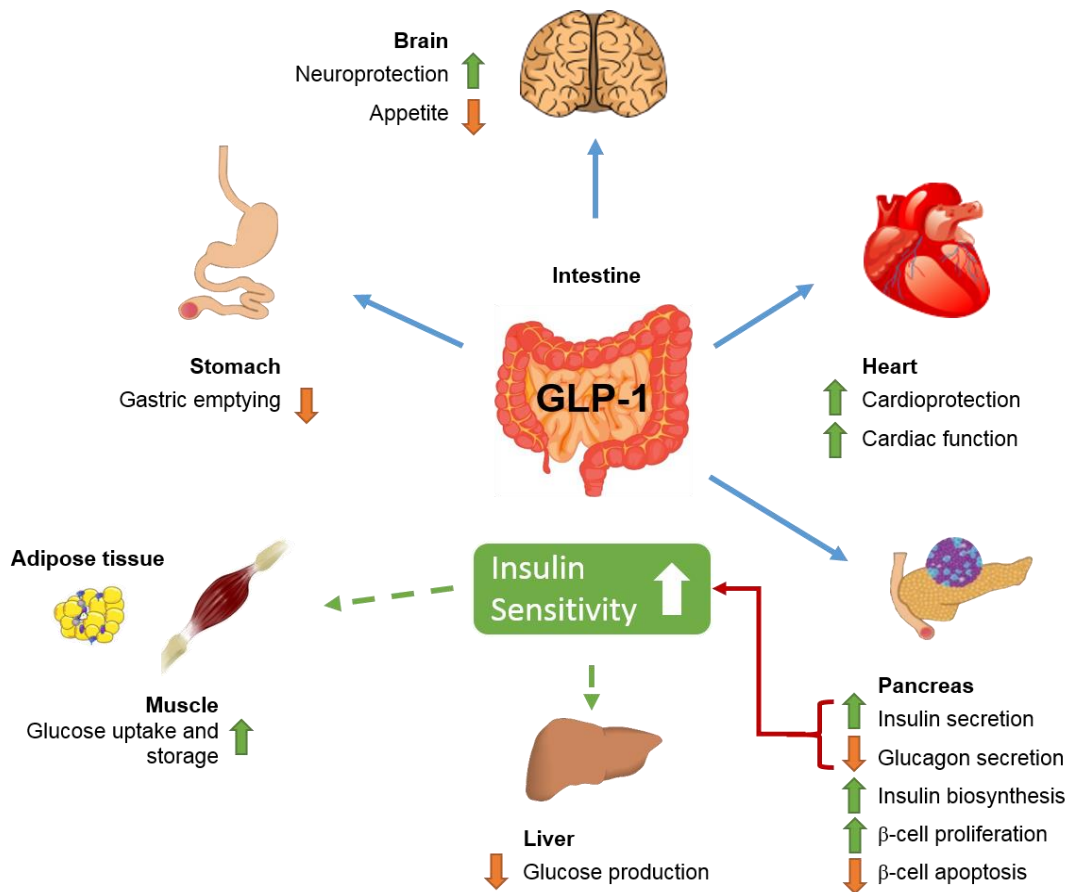


Figure 2: GLP-1 ACTIONS – adapted from Meece, J. (2017).

4. Incretines as a New Approach for T2D Therapies

Regarding T2D pharmacotherapy, as shown in figure 3, there is a broad spectrum of antidiabetic agents available that act in different targets. To avoid future diabetes-associated complications, when prescribing one of those agents, physicians should balance glycemic control with side effects (QIN, et al., 2017). This is not that easy, because most of glucose-lowering agents are associated with weight gain and risk of hypoglycaemia, which are responsible for the lack of patients' compliance that often occurs.

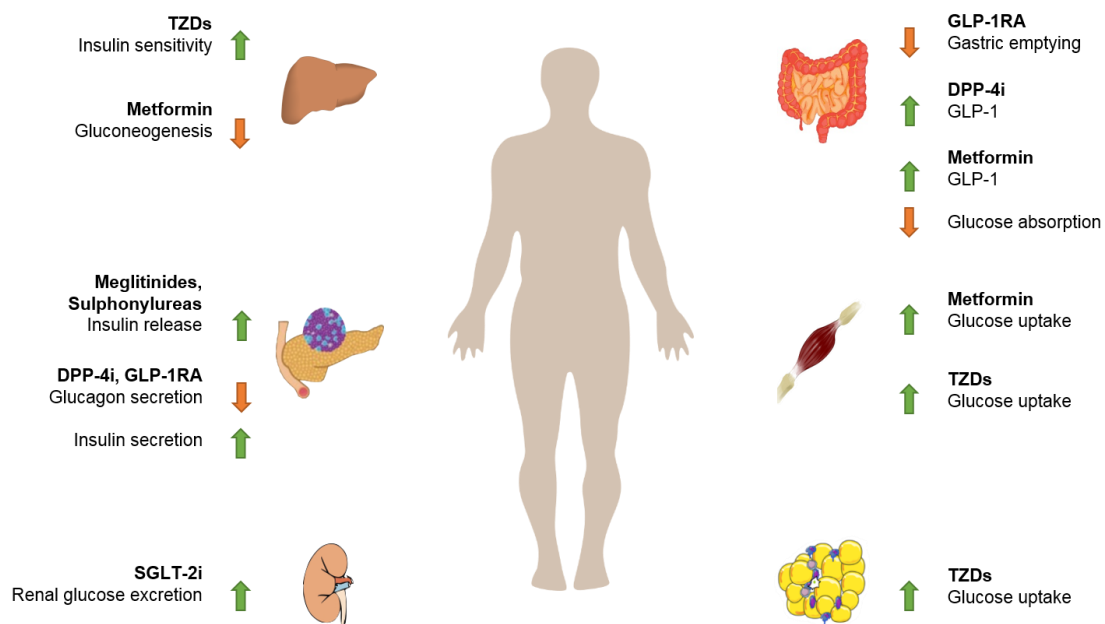


Figure 3: AVAILABLE GLUCOSE-LOWERING AGENTS – adapted from Zhou, K., Pedersen, H., Dawed, A., & Pearson, E. (2016).

The impairment that T2D patients have in their incretin system has led to great advances in the disease's pharmacotherapy (HOLST, 2008), once pharmacological treatment can increase the concentration of GLP-1, restoring the incretin effect in these patients (GUPTA, 2013).

Incretin-based therapies have been emerging. They can be divided in DPP-4 inhibitors and GLP-1 RAs (PRASSAD-REDDY & ISAACS, 2015). GLP-1 RAs are a class of SC injectable drugs that provide supraphysiological concentrations of GLP-1 analogues that stimulate GLP-1 Receptor (NAUCK M. , 2016). DPP-4 inhibitors are a group of oral agents that suppress the DPP-4 action, responsible for endogenous degradation of GLP-1 (DEACON, 2011).

5. GLP-1 Receptor Agonists

Native GLP-1 is rapidly degraded by DPP-4, to reach pharmacological effects there was a need of developing a group of analogues that mimic endogenous GLP-1, but with longer half-lives.

The introduction of incretin-based therapies has brought a great improve in T2D treatment. GLP-1 RAs increase glucose-dependent insulin secretion and glucagon secretion and promote a delay on gastric emptying, promoting a retardade absorption of glucose and increasing satiety (LORENZ, EVERS, & WAGNER, 2013). These pharmacological activities

lead to a reduction in HbA1c, risk of hypoglycaemia and weight (MEECE, 2017), which are the major outcomes in a T2D therapy in order to avoid future complications. Due to their mode of action, they can be used in patients with poorly glycemic control and overweight.

Based on some structural differences among them, GLP-1 RAs can be classified in short acting, that includes exenatide twice-daily and long acting, including liraglutide, exenatide once-weekly, albiglutide and dulaglutide (NAUCK M. , 2016). As shown in figure 2, short acting GLP-IRAs inhibit gastric emptying, it leads to a diminution of intestinal glucose absorption and post-prandial insulin secretion; long acting GLP-IRAs have their action in pancreas, increasing insulin secretion and releasing of somatostatin that suppresses glucagon secretion. Both increase satiety, so they target central nervous system (MADSBAD, 2016). Small differences in their therapeutical response should be considered by prescribers, choosing the most suitable for each patient (QIN, et al., 2017).

The European Association for the Study of Diabetes, American Diabetes Association and Association of Clinical Endocrinologists guidelines recommend metformin as first-line therapy in T2D (INZUCCHI, et al., 2015). Although if after 3 months glycemic control is not being achieved, guidelines recommend GLP-1 RAs as add on therapy; also can be used in monotherapy (MEECE, 2017).

GLP-IRAs have been studied in combination with other glucose-lowering agents, but guidelines do not recommend associations with other incretin-based therapy, DDP-4 inhibitors, and with SGLT2 inhibitors (PRASSAD-REDDY & ISAACS, 2015). For patients who have poorly glycemic control guidelines recommend association with basal insulin (INZUCCHI, et al., 2015).

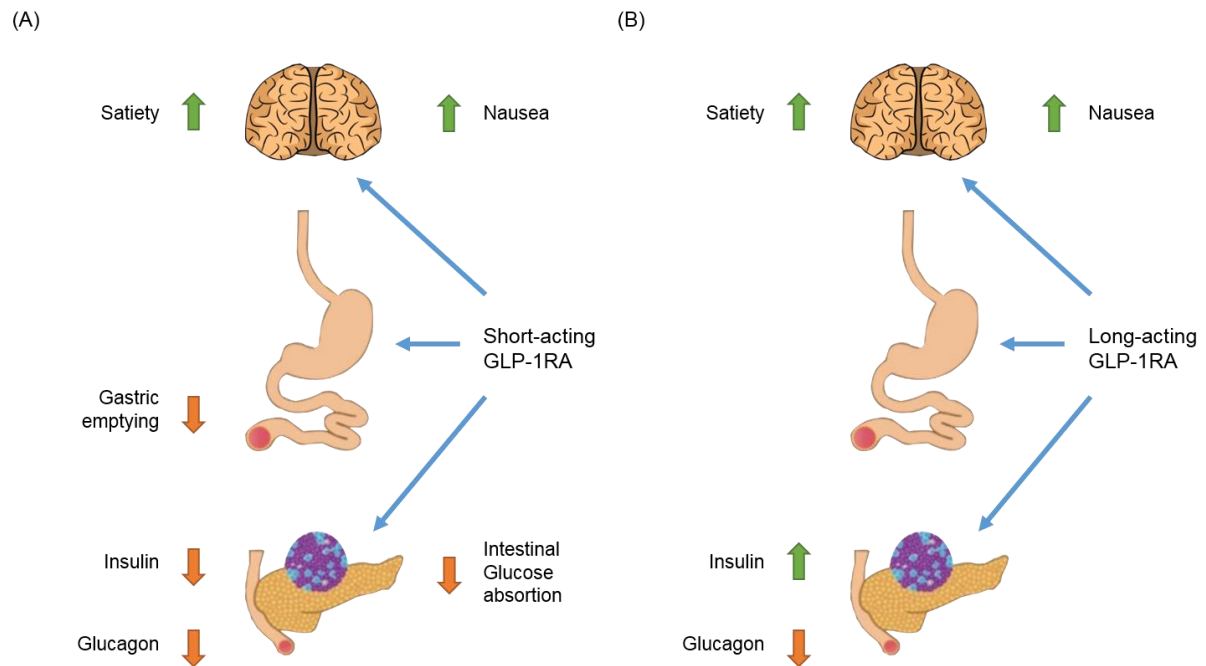


Figure 4: (A) SHORT-ACTING GLP-1RAs ACTIONS (B) LONG-ACTING GLP-1RAs ACTIONS - adapted from (MADSBAD, 2016).

GLP-1 RAs currently approved by European Medicines Agency (EMA) and/or FDA for T2D treatment are Exenatide twice daily, Exenatide once-weekly, Liraglutide, Lixisenatide, Albiglutide and Dulaglutide (MADSBAD, 2016).

5.1. Exenatide Twice-Daily

Exenatide is an exendin-4 mimetic with 53% homology with native GLP-1 (GARBER, 2011). By having a lack of alanine or prolin in position 2 has superior stability towards DDP-4 action than endogenous GLP-1, having a superior half-life (2,4 h) (NAUCK M. , 2016).

It was the first GLP-1 RAs approved under the name of Byetta ®, in 2005 by FDA and in 2006 by EMA (MADSBAD, 2016).

Byetta ® is supplied in pens with 5 or 10 µg per dose. The dose is initially 5 µg per dose, twice daily, within 6 hours apart 60 minutes before the two main meals of the day. After a month it the dose increases to 10 µg twice daily to achieve better results (MEECE, 2017).

With this dosing regimen it is demonstrated that Exenatide in association with other antidiabetic agents reduced Hb1Ac by 0,4 to 1,5% (GARBER, 2011).

Compared with long-acting insulin it did not demonstrate significant reductions in Hb1Ac, although some differences in body wight occurred: -2,7 Kg vs + 2.98 Kg (DAVIES, DONNELLY, BARNETT, JONES, NICOLAY, & KILCOYNE, 2009).

5.2. Liraglutide

This agent is 97% homology to native GLP-I (GUPTA, 2013). Because of its structure liraglutide has a half-life of over 12,6 h, being the first long action GLP (NAUCK M. , 2016). After SC injection this molecule is slowly released of the injection-site, bounding to albumin in the bloodstream, wich providedes more stability against DDP-4 action (LORENZ, EVERS, & WAGNER, 2013).

Liraglutide was approved in Europe in 2009 and in 2010 in the USA under the brand name Victoza® for the treatment of T2D (MADSBAD, 2016).

5.3. Exenatilde Once Weekly

In this formulation the molecule is dispersed in a biodegradable polymer (PLGA), forming microspheres (CIRINCIONE, EDWARDS, & MAGER, 2016). It has a 5 to 6 days half-life in humans (LORENZ, EVERS, & WAGNER, 2013) that is allows a once-weekly administration.

After SC injection exenatide is released from the microspheres in three phases: Phase one is characterized by an initial release, in phase II and III occurs a slow and a complete hydrolization of the polymer, respectively (CIRINCIONE, EDWARDS, & MAGER, 2016).

The brand name is Bydureon®, Astra Zeneca and it was first approved in Europe in 2011 and in the USA in 2012 (MADSBAD, 2016). It is supplied in 2 mg injectable pen device.

5.4. Albiglutide

This GLP-I analogue consists in tandem copies of modified human GLP coupled to recombinant human albumin (YOUNG, WALD, MATHEWS, SCOTT, ZHI, & REINHARDT, 2014).The resistance towards DDP-4 action is achived by the switch of a glycine for an alanine at the cleavage site (GUPTA, 2013), having a half-life of 5 days in humans (MEECE, 2017).

This molecule was first approved by EMA and FDA in 2014 under the brand names of Eperzan®, and Tanzeum®, GlaxoSmithKline (MADSBAD, 2016).

5.5. Dulaglutide

This molecule is a recombinant fusion protein with two GLP-I peptides covalently linked to an IgG4 molecule (GUPTA, 2013). Aminoacid substitutions occure to ensure resistance against DDP-4 action (NAUCK M. , 2016). The half-life of dulaglutide in humans is 4 days (MEECE, 2017).

This long acting human GLP-I RA was approved by EMA and FDA under the brand name of Trulicity®, Lilly in 2014 (MADSBAD, 2016).

5.6. Lixisenatide

Lixisenatide is a 44 amino acid peptide structurally similar to exendin-4 (WERNER, HASCHKE, HARLING, & KRAMER, 2010), so as it is expected it has similarities with exenatide and shares 50% homology with native GLP-I (GUPTA, 2013).

It was approved in Europe in 2013 as Lyxumia®, Sanofi (MADSBAD, 2016) and it is a once-daily SC injection. The usual starting dose is 10 µg and after 14 days increases to 20 µg (MEECE, 2017).

	Exenatide Twice-Daily	Exenatide once-weekly	Liraglutide once daily	Albiglutide once weekly	Dulaglutide once weekly	Lixisenatide once daily
Aminoacide sequence similarity to native GLP-I	53 %	53 %	97 %	95 %	90 %	≈50%
Properties of the drug	Resistance to DDP-4 cleavage, because of substitution of alanine in position 2 by glycine	Encapsulated in biodegradable polymer microspheres	C-16 fatty acid confers albumin binding and heptamer formation	GLP-I dimer fused to Albumin	GLP-I portion of the molecule is fused to an IgG4 molecule, in order to limiting renal clearance and prolonging activity	Based on exenatide, but is modified by the deletion of one proline residue and addition of six lysine residues at C-terminal
Half-Life	2,4h	Unpublished result. Steady state concentrations at 6-7 weeks	11-15h	6-8 days	5 days	2,7-4,3h
Tmax	2,1h	2,1-5,1h in the first 48h	9-12h	72-96h	24-72h	1,25-2,25h
Clearance	9,1L/h	Unpublished	1,2L/h	67mL/h	0,75 and 1,50mg at steady state was 0,073 and 0,107L/h respectively	21,2-28,5 L/h

Table 2: MAIN DIFFERENCES BETWEEN GLP-IRAs - adapted from Madsbad, S. (2015).

6. Safety and Tolerability

There are several head-to-head, randomized, phase III clinical trials that assess the efficacy and safety of GLP-1 RAs. Further some of them will be exemplified in table 3.

In spite of in general being well tolerated, having low risk of hypoglycaemia, due to their mode of action their safety issues cannot be missed.

The most common adverse events are gastrointestinal-related, including nausea, vomiting and diarrhoea (GARBER, 2011). The occurrence of this AE can be minimized by starting treatment with gradually increasing doses (NAUCK M. , 2016). According to Duration-5 trial the occurrence of nausea was less frequent with exenatide once-weekly than with exenatide twice-daily (BLEVINS, et al., 2011). Award-6 trial demonstrated that albiglutide had lower rates of nausea than liraglutide (DUNGAN, et al., 2014).

Studies with GLP-1 RAs in mice showed an increased risk of thyroid C-cell hyperplasia, adenomas and thyroid carcinoma (BJERRE KNUDSEN, et al., 2010). However, further radioligand assays did not confirm the presence of GLP-1 receptors in human thyroid tissue outside C-cells (NAUCK & FRIEDRICH, 2013). There is no causal relationship in humans, although GLP-1 RAs, with the exception for exenatide once-weekly, are contraindicated in patients with familiar history of thyroid cancer (MEECE, 2017).

In the Harmony-7 three cases of acute pancreatitis have been reported. So there is potential pancreatic side effects (MEIER, et al., 2015). However, according to EMA's reviews, there is no causal relationship between therapies with this agents and acute pancreatitis and pancreatic cancer.

Other AE is related to immunogenicity. This is related to the formation of antibodies against GLP-1 RAs that can lead to loss of efficacy and safety of this therapy (MADSBAD, 2016). Duration-5 and Lead study demonstrated that in spite of formation of antibodies anti-exenatide and anti-liraglutide, it did not affect the efficacy (BLEVINS, et al., 2011).

Study name	Treatment arms	Duration	Inclusion criteria	Primary endpoint	Key endpoints	secondary
Duration 55	Exenatide once weekly vs exenatide twice daily	24 weeks	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 years old - Treated with diet and exercise or with metformin, SU, T2D or combination - HbA1C 7,1-11% 	Changes in HbA1C	Participants achieving HbA1C targets	

			<ul style="list-style-type: none"> - FPG < 15,5 mmol/L - BMI 25-45 Kg/m² 		
Duration-6	Exenatide once weekly vs liraglutide once daily	26 weeks	<ul style="list-style-type: none"> - ≥18 years old - Treated with diet, exercise and OAD's - HbA1C 7,1-11% - BMI ≤ 45 Kg/m² - Stable body weight 	Changes in HbA1C	<ul style="list-style-type: none"> - Participants achieving HbA1C target (<7,0%) - Changes in FSG, weight, BP and lipids - Patient reported outcomes
Harmony-7	Albiglutide once weekly vs liraglutide once daily	32 weeks	<ul style="list-style-type: none"> - ≥18 years old - Treated with metformin, SU, TZD or combination 	Changes in HbA1C	<ul style="list-style-type: none"> - Participants achieving HbA1C targets, changes in FSG, weight - Safety and tolerability
Award-6	Dulaglutide once weekly vs liraglutide once daily	26 weeks	<ul style="list-style-type: none"> - ≥18 years old - Treated with metformin - HbA1C 7-10% 	Change in HbA1C	<ul style="list-style-type: none"> - Participants achieving HbA1C targets, changes in FSG, SMPG, weight and BMI - Safety and tolerability
GetGoal-X	Exenatide twice daily vs lixisenatide once daily	24 weeks	<ul style="list-style-type: none"> - 21-84 years old - Treated with metformin - HbA1C 7,0-10,0% 	Change in HbA1C	<ul style="list-style-type: none"> - Participants achieving HbA1C targets - Changes in FPG and weight - Safety and tolerability

Table 3: PHASE III CLINICAL TRIALS THAT ACCESS THE EFFICACY AND SAFETY OF GLP-I RAs - adapted from Madsbad, S. (2015).

7. The Role of Pharmacists managing T2 diabetic patients undergoing GLP-I based therapies

Pharmacists are the most qualified health care providers to manage patients' therapies. Concerning to diabetes, pharmacists should ensure that further related complications are avoided.

For that following up their patients is fundamental. They should incentivate self BG monitoring, advising about most important times to check BG, that, according to Seley (2017) are:

- “before meals;
- after meals;

- before bed
- randomly if they suspect of hypo or hyperglycaemia”

Also create strategies to promote patients’ therapeutical adherence, solve drug-related problems to target HbA1c and periodically monitor blood pressure, cholesterol and weight to avoid comorbidities. Giving patients a history with all measurements is important to evaluate the course of the disease.

Regarding this incretin-based therapy, pharmacists should provide information about drug administration, correct device storage, what to do if a dose is missed, interactions and safety issues (MEECE, 2017). Life-style improvement education is also important, explanation about how a balanced diet, sports, quit smoking in association with GLP-IRAs can have in targeting HbA1c and in avoiding future complications. They should follow the course of this incretin-based therapy, giving continuous support and motivation to patients.

In spite of therapy with GLP-I RAs don’t show to have the same side effects as treatment with oral antidiabetic agents (weight gain and risk of hypoglycaemia), that often lead to patients’ lack of adherence, it is important to consider their administration route.

SC injection can be painful and uncomfortable, specially for those patients who need to inject themselves more than once-daily. So GLP-I RAs administration route can be responsible for patients’ non-compliance.

Once again, pharmacists have a key role. They are qualified to administrate SC injections. It is expected that they administrate the SC injection in patients undergoing this therapy for the first time, in order to show them the correct injection procedures and safe needle disposal. It is also important that first patients’ self-injection to be at the pharmacy, in order to ensure patients are adopting the right injection procedure.

Safety issues cannot be missed. These agents are in general well-tolerated, but besides gastrointestinal side-effects, can also occur injection-site reactions, that can lead to an anaphylactic reaction. For that reason pharmacists must educate patients to early recognize signs and symptoms of this adverse events, mainly the anaphylactic reaction.

Pharmacists must participate in the diabetes care team. If they notice therapeutical outcomes are not being reached or patients’ are not feeling motivated they should give prescribers suggestions about other therapeutical options available (MEECE, 2017). For instance suggest the switch of exenatide twice-daily to exenatide once weekly if patient is suffering to much injection-site reactions.

8. Conclusion

Community pharmacists are easily accessible to populations and so they have an important role managing T2D. First by providing education about life-style optimization for those who are at risk, in a prediabetic stage, and also by following-up diagnosed ones, helping them managing their therapies and motivating them, in order to target HbA1c and avoid further associated complications, also they should incentivate patients to self-monitoring BG and routinely monitorize HbA1c.

Regarding T2D therapy, GLP-1 RAs are an option to consider. In general well-tolerated and, they reduce the risk of hypoglycaemia, increase satiety and also are not associated with weight gain. They can be used either in monotherapy or in association with other antidiabetic agents.

In particular for patients undergoing this incretin-based therapy, pharmacists should provide information and education about delivery route and intervals, storage and safety issues. Further following-up, that includes routinely monitorization of HbA1c is fundamental, to check if this main therapeutical outcome is being reached.

Pharmacists are academically able to deal with therapeutical issues, so they should play an active role in the diabetes care team. Implementation of a diabetes management would allow pharmacists to work together with physicians and nurses referring patients to them when needed, and receiving recently-diagnosed ones to give them help, support and continuous education and motivation.

9. Bibliography

American Diabetes Association (2010). **Standards of Medical Care in Diabetes.** *Diabetes Care*, 33(1), 11-61.

BAGGIO, L., & DRUCKER, D. (2007). **Biology of Incretins: GLP-I and GIP.** *Gastroenterology*, 132(6), 2131-2157.

BLEVINS, T., PULLMAN, J., MALLOY, J., YAN, P., TAYLOR, K., & SCHULTEIS, C. et al. (2011). **DURATION-5: Exenatide Once Weekly Resulted in Greater Improvements in Glycemic Control Compared with Exenatide Twice Daily in Patients with Type 2 Diabetes.** *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(5), 1301-1310.

BERKOWITZ, S., KRUMME, A., AVORN, J., BRENNAN, T., MATLIN, O., & SPETTEL, C. et al. (2014). **Initial Choice of Oral Glucose-Lowering Medication for Diabetes Mellitus.** *JAMA Internal Medicine*, 174(12), 1955.

BJERRE KNUDSEN, L., MADSEN, L., ANDERSEN, S., ALMHOLT, K., DE BOER, A., & DRUCKER, D. et al. (2010). **Glucagon-Like Peptide-I Receptor Agonists Activate Rodent Thyroid C-Cells Causing Calcitonin Release and C-Cell Proliferation.** *Endocrinology*, 151(4), 1473-1486.

Bydureon (Exenatide): Side Effects, Interactions, Warning, Dosage & Uses (2017). [Retrieved July 3rd 2017]. from <http://www.rxlist.com/bydureon-drug.htm>

CIRINCIONE, B., EDWARDS, J., & MAGER, D. (2016). **Population Pharmacokinetics of an Extended-Release Formulation of Exenatide Following Single- and Multiple-Dose Administration.** *The AAPS Journal*, 19(2), 487-496.

DEACON, C. (2010). **Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Comparative Review.** *Diabetes, Obesity And Metabolism*, 13(1), 7-18.

Diabetes Technology Society: Clinical Case Studies (2017). [Retrieved on July 6th 2017], from <http://diabetestechnology.org/cdtm/agenda/ppt/seley.ppt>

DUNGAN, K., POVEDANO, S., FORST, T., GONZALEZ, J., ATISSO, C., SEALLS, W., & FAHRBACH, J. (2014). **Once-weekly Dulaglutide versus Once-daily Liraglutide in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes (AWARD-6): A Randomised,**

Open-label, Phase 3, Non-inferiority Trial. *The Lancet*, 384(9951), 1349-1357.

European Medicines Agency: **Assessment Report for GLP-I Based Therapies** (2013). [Retrieved on July 24th 2017], from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/08/WC500147026.pdf

FOWLER, M. (2008). **Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes.** *Clinical Diabetes*, 26(2), 77-82.

GARBER, A. (2011). **Long-Acting Glucagon-Like Peptide I Receptor Agonists: A Review of Their Efficacy and Tolerability.** *Diabetes Care*, 34(Supplement_2), S279-S284.

GUPTA, V. (2013). **Glucagon-like peptide-I Analogues: An overview.** *Indian Journal Of Endocrinology And Metabolism*, 17(3), 413.

HOLST, J. (2004). **Role of Incretin Hormones in the Regulation of Insulin Secretion in Diabetic and Nondiabetic Humans.** *AJP: Endocrinology And Metabolism*, 287(2), 199-206.

HOLST, J., & ARSKOV C. (2001). **Incretin Hormones - An Update.** *Scandinavian Journal Of Clinical And Laboratory Investigation*, 61(7), 75-85.

HOLST, J., VILSBOLL, T., & DEACON, C. (2009). **The Incretin System and its Role in Type 2 Diabetes Mellitus.** *Molecular And Cellular Endocrinology*, 297(1-2), 127-136.

International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas*. (2015) (pp. 22-23). Brussels.

INZUCCHI, S., BERGENSTAL, R., BUSE, J., DIAMANT, M., FERRANNINI, E., & NAUCK, M. et al. (2015). **Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach.** Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 58(3), 429-442.

LANGRAM, T., NANDA, N., BATAVELJIC, A., & GONZALEZ-DURIO, J. (2017). **Supporting the Management of Type 2 Diabetes With Pharmacist-led Reviews: An Observational Analysis.** *BMJ Open*, 7(3), e013451.

LORENZ, M., EVERS, A., & WAGNER, M. (2013). **Recent Progress and Future Options**

in the Development of GLP-I Receptor Agonists for the Treatment of Diabetes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 23(14) 4011-4018.

The Global Diabetes Community: **Lyxumia (Lixisenatide)**. (2017). [Retrieved July 17th 2017], from <http://www.diabetes.co.uk/diabetes-medication/lyxumia.html>

MADSBAD, S. (2015). **Review of Head-to-head Comparisons of Glucagon-like Peptide-I Receptor Agonists.** *Diabetes, Obesity And Metabolism*, 18(4), 317-332.

MEECE, J. (2017). **The Role of the Pharmacist in Managing Type 2 Diabetes with Glucagon-Like Peptide-I Receptor Agonists as Add-On Therapy.** *Advances In Therapy*, 34(3), 638-657.

MEIER, J., ROSENSTOCK, J., HINCELIN-MÉRY, A., ROY-DUVAL, C., DELFOLIE, A., & COESTER, H. et al. (2015). **Contrasting Effects of Lixisenatide and Liraglutide on Postprandial Glycemic Control, Gastric Emptying, and Safety Parameters in Patients With Type 2 Diabetes on Optimized Insulin Glargine With or Without Metformin: A Randomized, Open-Label Trial.** *Diabetes Care*, 38(7), 1263-1273.

MAYO, K. (2003). International Union of Pharmacology. **The Glucagon Receptor Family.** *Pharmacological Reviews*, 55(1), 167-194.

NAUCK, M. (2016). **Incretin Therapies: Highlighting Common Features and Differences in the Modes of Action of Glucagon-like Peptide-I Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors.** *Diabetes, Obesity And Metabolism*, 18(3), 203-216.

NAUCK, M., & FRIEDRICH N. (2013). **Do GLP-I-Based Therapies Increase Cancer Risk?.** *Diabetes Care*, 36(2), S245-S252.

NAUCK, M., & MEIER, J. (2016). **The Incretin Effect in Healthy Individuals and Those With Type 2 Diabetes: Physiology, Pathophysiology, and Response to Therapeutic Interventions.** *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4(6), 525-536.

PRASAD-REDDY, L., & ISAACS, D. (2015). **A Clinical Review of GLP-I Receptor Agonists: Efficacy and Safety in Diabetes and Beyond.** *Drugs In Context*, 4, 1-19.

QIN, L., CHEN, S., FLOOD, E., SHAUNIK, A., ROMERO, B., & de la CRUZ, M. et al. (2017). **Glucagon-Like Peptide-I Receptor Agonist Treatment Attributes Important to Injection-Experienced Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Preference**

Study in Germany and the United Kingdom. *Diabetes Therapy*, 8(2), 335-353.

SANYAL, D. (2013). **Diabetes is Predominantly an Intestinal Disease.** *Indian Journal Of Endocrinology And Metabolism*, 17(7), 64.

TRUJILLO, J., NUFFER, W., & ELLIS, S. (2014). **GLP-I Receptor Agonists: A Review of Head-to-head Clinical Studies.** *Therapeutic Advances In Endocrinology And Metabolism*, 6(1), 19-28.

Victoza (Liraglutide [rDNA] Injection): Side Effects, Interactions, Warning, Dosage & Uses. (2017). [Retrieved July 3rd 2017], from <http://www.rxlist.com/victoza-drug.htm>

WERNER, U., HASCHKE, G., HERLING, A., & KRAMER, W. (2010). **Pharmacological Profile of Lixisenatide: A new GLP-I receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes.** *Regulatory Peptides*, 164(2-3), 58-64.

World Health Organization. **Diabetes.** (2017). [Retrieved July 6th 2017], from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>

YOUNG, M., WALD, J., MATTHEWS, J., SCOTT, R., HODGE, R., ZHI, H., & REINHARDT, R. (2014). **Clinical Pharmacology of Albiglutide, a GLP-I Receptor Agonist.** *Postgraduate Medicine*, 126(7), 84-97.

ZHOU, K., PEDERSEN, H., DAWED, A., & PEARSON, E. (2016). **Pharmacogenomics in Diabetes Mellitus: Insights into Drug Action and Drug Discovery.** *Nature Reviews Endocrinology*, 12(6), 337-346.