

Perfil farmacoepidemiológico dos pacientes diabéticos participantes do programa Hiperdia em Tubarão-SC, Brasil

Pharmacoepidemiological profile of diabetic patients participants of Hiperdia program in Tubarão-SC, Brazil

Gustavo Paes Silvano¹, Nelson Pickler Jaques Júnior², Marcos de Oliveira Machado³

1. Estudante de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Tubarão, SC, Brasil, 2. Farmacêutico pela Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Tubarão, SC, Brasil, 3. Docente do curso de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Tubarão, SC, Brasil.

Resumo

Introdução: A maior compreensão da fisiopatologia do diabetes mellitus tem contribuído para o desenvolvimento de novas terapias farmacológicas além daquelas já padronizadas. Em função da alta incidência de diabetes mellitus e outras condições, como hipertensão arterial sistêmica e depressão, é comum encontrar pacientes em politerapia, que demanda aumento do conhecimento das interações entre as classes de fármacos empregadas. Promover a adesão dos pacientes à terapia farmacológica é um desafio importante para os profissionais de saúde e um fator imprescindível para o sucesso no manejo do diabetes mellitus. O objetivo deste estudo foi descrever o perfil farmacoepidemiológico dos pacientes com diabetes mellitus cadastrados no programa Hiperdia da cidade de Tubarão-SC, Brasil. **Métodos:** estudo observacional descritivo com aplicação de questionários e coleta de dados de prontuários. **Resultados:** os 133 pacientes que participaram do estudo eram, em sua maioria, masculinos (54,1%), com uma média de 64,7 ± 10,1 anos, glicemia de jejum de 126,0 ± 46,8 mg/dL e hemoglobina glicada de 7,7 ± 1,4%. Os medicamentos mais frequentes foram os que atuam no sistema cardiovascular (29,5%) e sistema nervoso (25,6%). Apenas 21,8% dos pacientes foram considerados aderentes ao tratamento farmacológico. Os diabéticos tratados com metformina e sitagliptina apresentaram a melhor resposta metabólica. **Conclusões:** os diabéticos participantes do programa Hiperdia são na maioria idosos, homens, apresentando alta incidência de sobrepeso, hipertensão arterial e outras complicações em consequência da hiperglicemia crônica, além de má adesão ao tratamento e baixa resposta terapêutica na combinação de metformina com uma sulfonilureia.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. Adesão à Medicação. Interações de Medicamentos.

Abstract

Introduction: Greater understanding of the pathophysiology of diabetes mellitus has contributed to the development of new pharmacological therapies beyond those already widely recognized. Due to the high incidence of diabetes mellitus and other conditions such as high blood pressure and depression, it is common to find patients on polytherapy, which requires increased knowledge of the interactions between drug classes employed. To promote patient medication adherence is a major challenge for health professionals and an essential factor for success in the management of diabetes mellitus. The aim of this study was to describe the pharmacoepidemiological profile of patients with diabetes mellitus registered on Hiperdia program at Tubarão-SC, Brazil. **Methods:** observational descriptive study with questionnaire administration and data collection from clinical records. **Results:** the 133 subjects enrolled were mostly male (54,1%), with a mean age of 64,7 ± 10,1 years, fasting glucose of 126,0 ± 46,8 mg/dL and glycated hemoglobin of 7,7 ± 1,4%. The most common drugs were those acting on the cardiovascular system (29,5%) and nervous system (25,6%). Only 21,8% patients were classified as having adherence to pharmacotherapy. Diabetics treated with metformin and sitagliptin had the best metabolic response. **Conclusion:** diabetic participants of Hiperdia program are mostly elderly, men, with high incidence of overweight, hypertension and other complications as a result of chronic hyperglycemia, in addition to poor treatment adherence and low therapeutic response in the combination of metformin with a sulfonylurea.

Keywords: Diabetes Mellitus. Medication Adherence. Drug Interactions.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção de insulina e/ou em sua ação. A classificação atual do DM inclui quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM 1), DM tipo 2 (DM 2), DM gestacional e outros tipos específicos de DM¹.

O DM é um grande e crescente problema, sendo destaque na agenda global de saúde. Atualmente, estima-se que 415 milhões de pessoas sejam diabéticas (o que corresponde a 8,8% da população adulta) e a projeção para 2040 é que esse número alcance 642 milhões. A maioria desses pacientes (em torno de

90,0%) possui DM 2, uma condição que pode ser prevenida. O gasto global com o tratamento e o manejo das complicações do DM montou aproximadamente US\$ 673 bilhões em 2015. No entanto, apenas 19,0% desse valor foram investidos por países de baixa e média renda, em que 75,4% das pessoas com DM vivem, demonstrando uma grande disparidade nos gastos entre os diversos países.¹⁻².

Mundialmente, o diabetes apresenta alta morbimortalidade, com redução importante na qualidade de vida. É uma das principais causas de mortalidade, insuficiência renal, amputação

Correspondência: Marcos de Oliveira Machado. Avenida José Acácio Moreira, 787, Dehon, Tubarão, SC, Brasil. CEP: 88704-900. E-mail: marcos.machado@unisul.br

Conflito de interesse: Não há conflito de interesse por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 21 Março 2016; Revisado em: 10 Maio 2016; Aceito em: 25 Maio 2016

de membros inferiores, cegueira e doença cardiovascular^{2,3}. Aproximadamente, metade dos diabéticos morrem por doença cardiovascular, e 10,0% morrem em decorrência de insuficiência renal⁴.

A maior compreensão da fisiopatologia do DM tem contribuído para o desenvolvimento de novas terapias farmacológicas além daquelas já padronizadas. Os antidiabéticos disponíveis no Brasil são: análogos do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), glitazonas, biguanidas, sulfonilureias, metiglinidas, inibidores da alfa-glicosidase, inibidores do cotransportador renal de sódio-glicose 2 (SGLT2), análogos de insulina e insulinas humanas sintéticas⁵. Os análogos do GLP-1 e os inibidores da DPP-4 oferecem uma alternativa eficaz para os medicamentos disponíveis, fazendo que os protocolos clínicos sejam revistos pelo benefício que podem promover aos pacientes com DM⁶.

Em função da alta incidência de DM e outras condições, como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e depressão, é comum encontrar pacientes em politerapia, que demanda aumento do conhecimento das interações entre as classes de fármacos empregadas⁷. Estima-se que a incidência de interações medicamentosas (IM) varie de 3,0 a 5,0% em pacientes que utilizam de 2 a 3 medicações, aumentando para 20,0%, ou mais, em pacientes que usam de 10 a 20 fármacos⁸.

Promover a adesão dos pacientes à terapia farmacológica é um desafio importante para os profissionais de saúde e um fator imprescindível para o sucesso no manejo do DM⁵. Com o crescimento acentuado da população idosa brasileira, o desenvolvimento de estratégias que promovam correta adesão à farmacoterapia desses pacientes tem ganhado destaque⁹.

Considerando esses fatores, o objetivo primário do presente estudo foi traçar o perfil farmacoepidemiológico dos pacientes com DM participantes do programa Hiperdia da cidade de Tubarão, estado de Santa Catarina, Brasil. Os objetivos secundários foram avaliar a taxa de adesão à farmacoterapia, as possíveis interações medicamentosas e identificar o tratamento que instituiu a melhor resposta metabólica.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional descritivo, utilizando informações contidas nos prontuários médicos de pacientes diabéticos cadastrados no programa Hiperdia da Estratégia Saúde da Família (ESF) de Tubarão-SC.

A determinação da amostra de pacientes foi realizada por cálculo estatístico para se compreender uma parcela representativa da população analisada, contendo um total de 30 Unidades de Saúde com 2.793 pacientes cadastrados no programa. O resultado do cálculo amostral foi de 132 pacientes, levando-se em consideração a prevalência assumida de 9,5%, o nível de confiança de 95,0% e a margem de erro de 5,0%. Os pacientes foram selecionados por meio de sorteio aleatório de

10 Unidades de Saúde.

Com o objetivo de verificar a presença de comorbidades, medicamentos utilizados, complicações em consequência do DM e existência de medidas de mudança no estilo de vida (MEV), um questionário composto por 13 questões estruturadas, subjetivas e objetivas foi aplicado.

Para mensurar a adesão ao tratamento medicamentoso, foi utilizado o teste de Morisky-Green¹⁰. Esse teste é composto por quatro itens aos quais os entrevistados respondem de forma dicotômica ("sim/não"), considerando que um "não" equivale a 1 ponto e um "sim" equivale a 0 ponto. Esses itens envolvem os seguintes questionamentos:

- 1) Você, alguma vez, se esquece de tomar seu remédio?;
- 2) Você, às vezes, é descuidado quanto ao horário de tomar seu remédio?;
- 3) Quando está se sentindo melhor, você às vezes para de tomar seu medicamento?;
- 4) Às vezes, se você se sentir pior ao tomar a medicação, você para de tomá-la?

Foi classificado como aderente ao tratamento o paciente que obteve pontuação máxima de 4 pontos e não aderente, o que obteve 3 pontos ou menos.

As IM foram avaliadas por meio das informações disponíveis nas bases de dados Drugs.com¹¹ e Micromedex^{®12}. As IM foram classificadas quanto à relevância clínica em graves, moderadas e leves. Quando existiu discordância entre as duas bases, a classificação mais alta foi utilizada.

A aplicação dos questionários foi realizada em ordem cronológica dos sorteados, durante o período de agosto a outubro de 2012, no momento em que recebiam as agentes comunitárias em suas residências, uma vez que as reuniões não eram mais realizadas regularmente nas Unidades de Saúde. Dos prontuários, foram coletados os valores de idade, altura, peso, glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1C), lipidograma e pressão arterial.

Os pacientes foram divididos em 4 grupos. O grupo 1 foi constituído dos pacientes (n=72) que utilizavam biguanidas; no grupo 2, os pacientes (n=18) que utilizavam sulfonilureias; no grupo 3, os pacientes (n=7) que utilizavam a associação entre DPP-4 e biguanidas, e, no grupo 4, os pacientes (n=29) que utilizavam a associação de biguanidas e sulfonilureias.

Foi elaborado um banco de dados com o auxílio do software Microsoft Office Excel[®]. A análise estatística foi realizada com auxílio do software SPSS versão 16.0. Os dados foram tratados por meio da estatística descritiva. Adotou-se um intervalo de confiança de 95,0% (IC 95,0%) e um nível de significância de $p \leq 0,05$ em todas as análises. Os testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov foram utilizados para avaliar a distribuição normal das variáveis discretas e contínuas. Os testes estatísticos Median Test e U de Mann-Whitney foram utilizados para

comparar as médias das variáveis contínuas entre os grupos.

Visando atender à Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 466, de 12 de dezembro de 2012, o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL) sob código 12.248.4.03.III. Antes de os pacientes responderem aos instrumentos de coleta de dados, solicitou-se a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

RESULTADOS

A amostra estudada foi composta por 133 pacientes, dos quais mais da metade (54,1%) era do sexo masculino. Com relação à faixa etária, observamos uma variação de 34 a 91 anos, com uma média \pm desvio padrão (DP) de $64,7 \pm 10,1$ anos, respectivamente. Dados sobre etnia, tipo de DM, complicações, insulinização e comorbidades são apresentados na Tabela 1

A média do tempo (meses) de acompanhamento dos pacientes

Tabela 1. Perfil, complicações e comorbidades da amostra (n=133) de diabéticos participantes do programa Hiperdia na cidade de Tubarão, Santa Catarina, 2012.

Variável	Total	(%)
Sexo		
Masculino	72	54,1
Feminino	61	45,9
Etnia		
Branco	120	90,2
Negro	13	9,8
Tipos de diabetes		
Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2	130	97,8
Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1	2	1,5
Diabetes <i>Mellitus</i> gestacional	1	0,7
Complicações		
Retinopatia	51	38,3
Disfunção erétil	25	18,8
Pé Diabético	17	12,8
Amputação	1	0,7
Insulinização		
Total	22	16,4
Masculino	13	59,1
Feminino	9	40,9
Comorbidades		
Hipertensão arterial Sistêmica	113	84,9
Doenças articulares*	109	81,9
Dislipidemia	79	59,4
Hipotireoidismo	45	30,8
Depressão	39	29,3
Tumor prostático	16	12,0
Acidente vasclar encefálico	15	11,3
Infarto agudo do miocárdio	14	10,5
Doença respiratória	14	10,5
Doença de Alzheimer	12	9,0
Hipertireoidismo	8	6,0
Diverticulite	3	2,2

*Incluindo osteoporose e elevação do ácido úrico (gota).

pelo programa Hiperdia foi de $50,7 \pm 37,6$; o maior tempo de acompanhamento do paciente diabético foi de 146 meses, enquanto o menor foi de 1 mês.

Entre os pacientes do estudo, 94,7% faziam uso de antidiabéticos orais, 94,0% utilizavam anti-hipertensivos, 85,0% antiagregantes plaquetários e 61,0% medicamentos da classe das estatinas.

Entre os medicamentos que atuam no sistema nervoso central, 85,0% dos pacientes utilizavam benzodiazepínicos, 52,0% antidepressivos e 23,3% anticonvulsivantes. Foram documentados 78 medicamentos diferentes, os quais foram agrupados em conformidade com o sistema de classificação Anatômico-Terapêutico-Químico (ATC)¹³, demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2. Sistema de classificação ATC* e principais medicamentos utilizados na amostra de diabéticos do programa Hiperdia na cidade de Tubarão, Santa Catarina, 2012.

Classificação	Classificação ATC	n(%)	Medicamentos	
			Principais representantes	n(%)
A - Aparelho digestivo e metabolismo		10 (12,8)	MTF [†]	72 (54,1)
			GLB [‡]	13 (9,8)
			MTF+GLB	29 (21,8)
			Gliclazida	5 (3,7)
			Sitagliptina	4 (3,0)
			Omeprazol	61 (45,9)
B – Sangue e órgãos formadores de sangue		3 (3,8)	AAS [§]	86 (64,7)
			Clopidogrel	26 (19,5)
C – Sistema cardiovascular		23 (29,5)	HCTZ	81 (61,0)
			Propranolol	66 (49,6)
			Sinvastatina	65 (48,9)
			Captopril	60 (45,1)
			Isossorbida	24 (18,0)
			Losartana	21 (15,8)
D – Dermatológicos		3 (3,8)	Betametasona	11 (8,3)
			Dexametasona	6 (4,5)
H – Hormônios de uso sistêmico, excluindo hormônios sexuais e insulina		4 (5,1)	Levotiroxina	45 (33,9)
			Prednisona	4 (3,0)
M – Sistema musculoesquelético		10 (12,8)	Alopurinol	30 (22,6)
			Diclofenaco	24 (18,0)
			Alendronato	18 (13,5)
N – Sistema nervoso		20 (25,6)	Diazepam	44 (33,0)
			Fluoxetina	41 (30,8)
			Paracetamol	23 (17,3)
			Carbamazepina	22 (16,5)
R – Sistema respiratório		4 (5,1)	Dexclorfeniramina	13 (9,7)
			Salbutamol	4 (3,0)
			Budesonida	3 (2,2)
S – Órgãos dos sentidos		1 (1,3)	Dexametasona [¶]	4 (3,0)

*ATC: Anatômico-Terapêutico-Químico; [†]MTF: metformina; [‡]GLB: glibenclamida; [§]AAS: ácido acetilsalicílico; ^{||}HCTZ: hidroclorotiazida; [¶]colírio.

As IMs mais frequentes foram entre medicamentos anti-hipertensivos e antidiabéticos orais, sendo que o uso de hidroclorotiazida e metformina foi a IM de maior prevalência (n=67), como descrito na Tabela 3.

Na pontuação obtida pelo teste de Morisky-Green, que avaliou a adesão ao tratamento, três pacientes (2,3%) obtiveram pontuação igual a zero, 17 (12,8%) entre 1 e 2 pontos, 84 (63,1%) igual a 3 pontos e 29 (21,8%) pontuação máxima.

Quanto à obtenção de medicamentos e insumos, 2,3% referiram obtê-los de modo particular, 26,3% somente por meio do Sistema Único de Saúde e 71,4% de ambos.

Tabela 3. Principais interações medicamentosas encontradas na amostra de diabéticos participantes do programa Hiperdia na cidade de Tubarão, Santa Catarina, 2012.

Medicamentos	Total	Classificação	Efeito clínico
HCTZ*+MTF†	67	M	Reduz efeito hipoglicemiante
MTF†+Propranolol	51	M	Mascara sinais e sintomas de hipoglicemia
MTF†+Captopril	46	M	Aumenta efeito hipoglicemiante
Propranolol+AAS‡	45	M	Reduz efeito hipotensor
Captopril+AAS‡	43	M	Reduz efeito hipotensor
HCTZ*+Captopril	41	M	Aumenta efeito hipotensor
GLB§+AAS‡	29	M	Aumenta efeito hipoglicemiante
GLB§+HCTZ*	28	M	Reduz efeito hipoglicemiante
HCTZa+Diazepam	26	M	Aumenta efeito hipotensor
GLBd+Propranolol	23	M	Mascara sinais e sintomas de hipoglicemia
Captopril+Diazepam	23	M	Aumenta efeito hipotensor
HCTZa+Amitriptilina	20	M	Aumenta efeito hipotensor
Captopril+Amitriptilina	17	M	Aumenta efeito hipotensor
HCTZ*+Amiodarona	8	G ^f	Arritmias
Sinvastatina+Amiodarona	8	G	Aumenta risco de miopatia
Propranolol+Amiodarona	5	G	Bradycardia, hipotensão e parada cardíaca
Amiodarona+Amitriptilina	3	G	Arritmias

*HCTZ: hidroclorotiazida; †MTF: metformina; ‡AAS: ácido acetilsalicílico; §GLB: glibenclamida; ||M: moderada; ¶G: grave.

Foi identificada a utilização de três classes de antidiabéticos orais: biguanidas, sulfonilureias e inibidores da DPP-4. Os valores de glicemia de jejum e HbA1C dos pacientes selecionados conforme o tipo de antidiabético utilizado estão representados nas Figuras 1 e 2, respectivamente.

Os valores médios do lipidograma (mg/dL) foram colesterol total (CT) 179,7 ± 29,7, HDL colesterol (HDL-C) 43,2 ± 7,0, Triglicerídeos (TG) 174,5 ± 40,1 e LDL colesterol (LDL-C) 101,6 ± 28,9. Entre os grupos, os valores médios de CT, HDL-C e LDL-C foram significativamente diferentes. O Grupo 4 apresentou o maior valor de CT (189,0 ± 34,0) e LDL-C (112,0 ± 33,0), e o Grupo 2 o menor valor de CT (160,0 ± 14,7) e LDL-C (79,0 ± 15,0). No caso do HDL-C, o maior valor foi observado no Grupo 2 (47,0 ± 7,1) e o menor valor no grupo 4 (40,0 ± 6,0). Já para os valores de TG, não houve diferença estaticamente significativa.

Foram constatados valores pressóricos (mmHg) considerados limítrofes segundo a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão¹⁴,

O valor médio da glicemia de jejum (mg/dL) foi 126,0 ± 46,8, com amplitude de 53 a 311. A média da glicemia de jejum foi significativamente diferente entre todos os grupos (p<0,05); o grupo 4 apresentou o maior valor (157,0 ± 11,2), enquanto o grupo 3, o menor (97,0 ± 3,9).

A HbA1C (%) apresentou valor médio de 7,7 ± 1,4. A média da HbA1C também foi significativamente diferente entre todos os grupos (p<0,05); o grupo 4 apresentou a maior média (8,9 ± 0,3) e o grupo 3 a menor (6,8 ± 0,2).

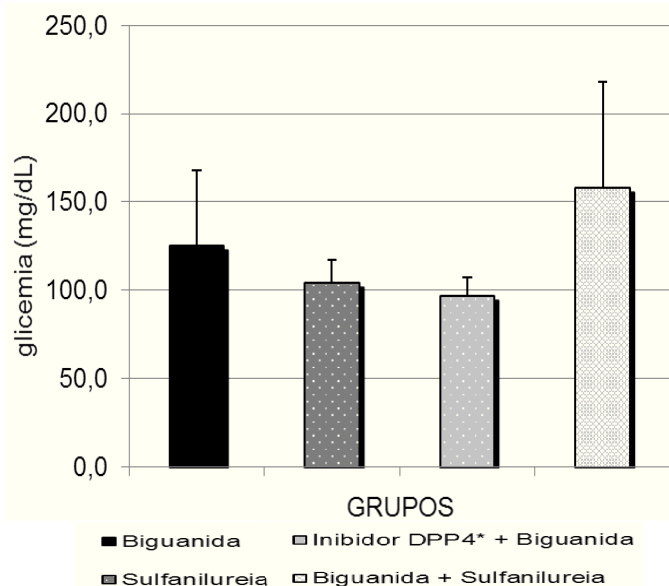
Os valores de glicemia de jejum e HbA1C apresentaram correlação significativa em todos os grupos (R= 0,88; p<0,01).

sendo o valor médio de pressão arterial sistólica (PAS) 132,7 ± 17,0, e o valor médio da pressão arterial diastólica (PAD) de 85,0 ± 14,0. Houve diferença significativa nas aferições de PA entre os grupos. Os valores médios de PAS e PAD foram maiores no Grupo 4 (140,0 ± 12,0 e 93,0 ± 13,0 respectivamente) e menores no Grupo 2 (125,0 ± 12,0 e 81,0 ± 14,0).

O valor médio do índice de massa corporal (IMC) foi 26,5 ± 3,6 kg/m²; o IMC não apresentou diferença significativa entre os grupos.

No que diz respeito às MEV, 87,2% referiram realizar alguma das práticas. Do total de pacientes, 42,1% tinham dieta balanceada, 30,8% afirmaram praticar exercícios físicos regularmente e 14,3% abandonaram o tabagismo. Além da dieta, 23,3% também praticavam exercícios físicos e 9,0% afirmaram realizar as três práticas em conjunto. Entre os 133 participantes do estudo, 24,8% eram tabagistas.

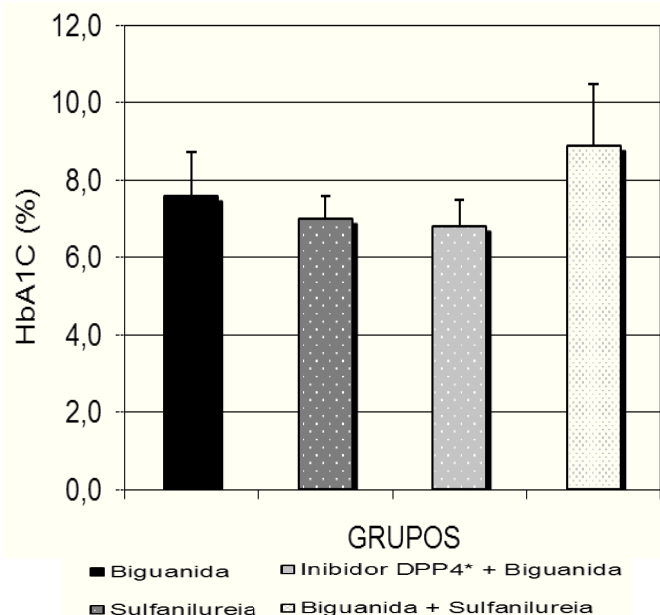
Figura 1. Valores plasmáticos de glicemia de jejum (mg/dL) de acordo com o tipo de terapia farmacológica de uma amostra (n=133) de diabéticos participantes do programa Hiperdia na cidade de Tubarão, Santa Catarina, 2012.



*DPP4: dipeptidil peptidase-4.

Todos os dados estão representados como média + desvio padrão. O Median Test foi utilizado para comparar os valores de glicemia entre os grupos, sendo que a diferença foi significativa para todos os grupos ($p \leq 0,05$).

Figura 2. Valores plasmáticos (%) de hemoglobina glicada (HbA1C) de acordo com o tipo de terapia farmacológica de uma amostra (n=133) de diabéticos participantes do programa Hiperdia na cidade de Tubarão, Santa Catarina, 2012.



*DPP4: dipeptidil peptidase-4.

Todos os dados estão representados como média + desvio padrão. O Median Test foi utilizado para comparar os valores de hemoglobina glicada entre os grupos, sendo que a diferença foi significativa para todos os grupos ($p \leq 0,05$).

DISCUSSÃO

De acordo com a International Diabetes Federation (IDF), o Brasil possuía, em 2015, 14,3 milhões de diabéticos, o que o coloca como o quarto país com o maior número de adultos com DM². Assim, por ser um importante problema de saúde pública, tem demandado a criação de programas como o Hiperdia (substituído em 2013 pelo e-SUS Atenção Básica), que se destina ao cadastramento e ao acompanhamento de portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e/ou DM atendidos na rede ambulatorial do SUS¹⁵.

O tratamento do DM tem como meta a normoglicemia, devendo dispor de boas estratégias para sua manutenção e uso adequado de medicamentos, tornando-se fundamental para o controle da doença, evitando as complicações⁵. Neste estudo, os antidiabéticos orais mais utilizados foram a metformina (54,1%) e glibenclamida (9,8%). No Brasil, o governo disponibiliza, por meio do SUS, os antidiabéticos orais glibenclamida, gliclazida, metformina e as insulinas NPH e regular¹⁶.

A progressão da doença reflete diretamente no manejo farmacológico, adotando um ou mais antidiabéticos orais (quando DM 2), ou ainda, dependendo do estágio em que se encontra a célula secretora, implementando a insulinização⁵, a qual foi necessária em 16,4% dos pacientes.

Entre as complicações decorrentes do DM, verificou-se maior prevalência da retinopatia diabética (RD), presente em 51 pacientes (38,3%). A RD é a complicação microvascular mais comum do DM, sendo uma causa importante de cegueira¹⁷. O comprometimento visual como resultado da RD tem um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. Após 15-20 anos do diagnóstico, quase todos os pacientes com DM 1 e mais de 60,0% daqueles com DM 2 apresentarão algum grau de retinopatia¹⁸.

A grande quantidade de pacientes utilizando medicamentos anti-hipertensivos, antiagregantes plaquetários e estatinas correlaciona-se com os fatores de risco presentes envolvidos na gênese das complicações crônicas do DM. Entre esses fatores, destacam-se, além da hiperglicemia, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, disfunção endotelial e inflamação¹⁹.

Ao total, foram identificadas 483 possíveis IMs. A IM mais prevalente foi entre anti-hipertensivos e antidiabéticos orais. É comum encontrar pacientes que utilizam essas duas classes de medicamentos em associação devido à alta incidência simultânea de HAS e DM²⁰, também presente nessa amostra. Este tipo de politerapia requer um aumento do conhecimento dessas classes de fármacos, particularmente em relação às suas interações.

Entre as IMs classificadas como graves, todas eram integradas pela amiodarona. A amiodarona é um antiarrítmico da classe III (classificação de Vaughan Williams), que pode induzir arritmias

por prolongar o intervalo QT. Apesar da maioria dos pacientes tratados com amiodarona terem o intervalo QT prolongado, taquicardias ventriculares polimórficas (ex: torsades de pointes) são raras²¹.

No entanto, a associação com hidroclorotiazida (n=8) poderia, teoricamente, precipitar arritmias graves, pelo potencial arritmogênico aditivo devido a distúrbios eletrolíticos induzidos por esse fármaco¹². A IM da amiodarona também ocorreu com a sinvastatina (n=8), uma estatina que, quando associada a amiodarona, aumenta a incidência de miopatia mediada por estatina²¹. Três pacientes estavam fazendo uso concomitante de amiodarona e amitriptilina, um antidepressivo tricíclico, que também pode prolongar o intervalo QT, aumentando o efeito pró-arritmico da amiodarona¹².

Mais da metade da amostra utilizava algum antidepressivo. A depressão é duas vezes mais comum em diabéticos²², afetando negativamente o desfecho desses pacientes, estando associada com o aumento da mortalidade e do risco de complicações²³.

Na avaliação da adesão ao tratamento, apenas 29 (21,8%) pacientes foram considerados aderentes pelo teste de Morisky-Green. O baixo grau de adesão da amostra analisada é semelhante ao encontrado em outros estudos^{24,9}. Por se tratar de uma condição crônica, o paciente diabético tende a apresentar alterações psicossociais que podem prejudicar seu processo de aderência a um regime de tratamento vitalício que demanda tempo, recursos financeiros e, em algumas situações, do comprometimento de outras pessoas²⁵.

Com relação aos valores laboratoriais, o valor médio da glicemia de jejum obtido ($126,0 \pm 46,8$ mg/dL) é considerado alto para os padrões clínicos; a meta atual é <100 mg/dL, sem qualquer nível de tolerância extra. A glicemia de jejum isolada, porém, é insuficiente para o monitoramento do controle metabólico do DM, devendo ser correlacionada com a HbA1C, glicemia pós-prandial e variabilidade glicêmica⁵.

A HbA1C apresentou valor médio de $7,7 \pm 1,4\%$, superior ao recomendado ($<7,0\%$) na maioria dos pacientes adultos sem complicações significativas. No entanto, as metas recomendadas para o valor da HbA1C variam conforme a idade, as condições clínicas e o risco de hipoglicemia, com uma tolerância maior para crianças e idosos. Para adultos idosos, porém saudáveis, um nível de HbA1C $< 7,5\%$ é indicado. Idosos com condições clínicas mais complexas podem atingir uma HbA1C $< 8,0\%$. Assim, para a faixa etária da amostra do estudo, os níveis de HbA1C alcançados são considerados aceitáveis⁵.

Os pacientes do Grupo 4 utilizaram a associação entre biguanida (metformina) e sulfonilureia (glibenclamida). A metformina reduz a produção hepática de glicose com menor ação sensibilizadora da ação insulínica, enquanto a glibenclamida aumenta a secreção do hormônio. Aos pacientes tratados com metformina na dose máxima e que ainda não atingiram controle glicêmico recomenda-se acrescentar sulfonilureia à terapêutica, visto que os mecanismos de ação se complementam. No entanto, a glibenclamida é contraindicada em idosos, pelo risco

de hipoglicemia. Nessa população, a glimepirida e a gliclazida devem ser as drogas preferidas por provocarem menos hipoglicemia^{1,5}. Verificou-se que o grupo 4 obteve as maiores médias de glicemia em jejum ($157,0 \pm 11,2$ mg/dL) e de HbA1C ($8,9 \pm 0,3\%$).

Entre os pacientes do Grupo 1, com monoterapia a base de biguanida (metformina), observou-se a segunda maior média de glicemia de jejum ($125,0 \pm 42,9$ mg/dL). De acordo com os dados do United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)²⁶, a metformina é o fármaco com melhor demonstração da capacidade de reduzir a morbimortalidade nos doentes obesos com DM 2; por esse motivo, a monoterapia com metformina é a opção de primeira linha no período inicial do DM 2 caracterizado por hiperglicemia discreta, obesidade e resistência insulínica. Em idosos, deve-se atentar para a presença frequente de intolerância ou contraindicações (hepatopatia, nefropatia, pneumopatia, alcoolismo, etc.) que podem incapacitar a introdução do medicamento^{1,5}.

Os pacientes do Grupo 3 que utilizaram a classe de antidiabéticos orais inibidores da DPP-4 tiveram resposta metabólica superior aqueles que utilizaram isoladamente biguanidas, sulfonilureias ou associação desses, com valores médios de glicemia de jejum de $97,0 \pm 3,9$ mg/dL e HbA1C de $6,8 \pm 0,2\%$. O tratamento de pacientes diabéticos com inibidores da DPP-4 é uma das principais ferramentas disponíveis atualmente; seu mecanismo inclui inibição da enzima dipeptil peptidase-4, evitando a degradação dos hormônios peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP 1) e peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), com aumento da síntese e secreção de insulina, além da redução de glucagon. Esse tratamento é seguro e bem tolerado, com um risco mínimo de hipoglicemia, portanto, pode ser considerado como monoterapia, bem como em associação a metformina, glibenclamida, sulfonilureias, e, mais recentemente, com insulina^{5,6}.

Avaliando os benefícios que a terapia realizada com inibidores da DPP-4 trouxe para os níveis glicêmicos do Grupo 1, aliado ao fato de que o Grupo 4 teve o maior valor de CT ($189,0 \pm 34,0$ mg/dL) e LDL-c ($112,0 \pm 33,0$ mg/dL), é considerável a análise da adoção de uma terapia alternativa. A adição de um inibidor da DPP-4 no Grupo 4 seria vantajoso, pelo efeito redutor pós-prandial sobre os níveis lipídicos que os fármacos dessa classe apresentam, como a sitagliptina²⁷.

Novos antidiabéticos orais para manejo do DM podem ter custos unitários mais altos quando comparados a outras opções de tratamento. Porém, uma avaliação mais ampla, considerando custos totais de tratamento e benefícios de saúde esperados, pode ajudar na tomada de decisão. A inclusão de um inibidor da DPP-4 a terapia isolada com metformina ou metformina associada à sulfonilureia tem mostrando maior custo-efetividade que outras opções terapêuticas²⁸⁻²⁹. A maioria dos pacientes deve iniciar o tratamento do DM com MEV, que inclui alimentação saudável, exercício físico, controle do peso e abandono do tabagismo. Quando as metas do tratamento não são atingidas apenas com essas medidas, metformina em monoterapia deve ser iniciada. As MEV são importantes e devem ser reforçadas durante todas as etapas de tratamento.

Em nosso estudo, 42,1% (n=56) dos pacientes referiram fazer uma dieta balanceada, 30,8% (n=41) estavam praticando exercícios físicos, 14,3% (n=19) abandonaram o tabagismo e 9,0% (n=12) exerciam as três MEV.

Com relação ao perfil lipídico, os pacientes obtiveram uma média de LDL-c ($101,6 \pm 28,9$ mg/dL) inferior à meta estabelecida pela V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose que considera os pacientes diabéticos de alto risco para eventos coronarianos e estabelece como meta primária LDL-c < 70,0 mg/dL.³⁰

Concluimos, por meios de nossos resultados, que os diabéticos participantes do programa Hiperdia da cidade de Tubarão, estado de Santa Catarina, Brasil, são na maioria idosos, homens, apresentando alta incidência de sobrepeso, HAS e diversas complicações em consequência da hiperglicemia crônica, além de baixa resposta terapêutica na combinação de metformina com uma sulfonilureia e uma má adesão ao tratamento.

Sugere-se uma mudança na forma como os profissionais de saúde interagem e se comunicam com os usuários, na

tentativa de fazer que os pacientes tenham melhor aceitação às orientações. Como alternativa terapêutica, a adição de outro antidiabético oral aos medicamentos disponibilizados pelo SUS, como um inibidor da DPP-4, pode ser vantajoso, com o intuito de postergar a insulinização e diminuir custos, com benefício tanto para o paciente quanto para o sistema de saúde. Foi descrita uma grande quantidade de possíveis IMs, no entanto, há a necessidade de avaliar parâmetros clínicos e/ou laboratoriais dos pacientes para determinar suas relevâncias clínicas. É inegável, no entanto, que o prescritor deve estar atento aos medicamentos dispensados e suas interações, para não causar nenhum dano adicional com sua terapêutica.

Uma limitação provável de nosso estudo é o pequeno número de pacientes avaliados, fazendo que a validade externa dos achados seja limitada. Entretanto, diante da escassez de estudos sobre o perfil farmacoepidemiológico de diabéticos, os resultados aqui apresentados são de grande relevância.

Estudos futuros devem avaliar a necessidade de reformulação dos medicamentos dispensados pelo SUS para tratamento do DM, com base na custo-efetividade da terapêutica.

REFERÊNCIAS

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2016. *Diabetes Care*. 2016 Jan; 39(Suppl 1):S1-S112. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/dc16-S003>.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 7. ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2015.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Diabetes Mellitus*. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. (Cadernos de Atenção Básica, 16; Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001 Set; 44(Suppl 2):S14-21. PubMed PMID 11587045.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015*. São Paulo: AC Farmacêutica; 2015.
- Nicholson G, Hall GM. Diabetes mellitus: New drugs for a new epidemic. *Br J Anaesth*. 2011 Jul;107(1):65-73. doi: 10.1093/bja/aer120. PubMed PMID 21610013.
- Coelho PV, Brum CA. Interactions between antidepressants and antihypertensive and glucose lowering drugs among patients in the HIPERDIA Program, Coronel Fabriciano, Minas Gerais State, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2009 Out;25(10):2229-36. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009001000013>.
- Secoli SR. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. *Rev. Esc. Enferm. USP*. 2001 Mar;35(1):28-34. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342001000100005>.
- Obreli PR Neto, Prado MF, Vieira JC, Fachini FC, Pelloso SM, Marcon, SS, et al. Fatores interferentes na taxa de adesão à farmacoterapia em idosos atendidos na rede pública de saúde do Município de Salto Grande – SP, Brasil. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2010;31(3):229-233.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67-74. PubMed PMID 39455130.
- Drugs.com. Drug Interactions Checker [Internet]. Auckland: Drugsite Trust; 2016 [citado 2016 fev 2]. Disponível em: http://www.drugs.com/drug_interactions.php.
- Micromedex® Healthcare Series. Interações medicamentosas [Internet]. Greenwood Village: Truven Health Analytics; 2016 [citado 2016 fev 2]. Disponível em <http://www-micromedexsolutions-com.ez222.periodicos.capes.gov.br>.
- World Health Organization. *Guideline for ATC classification and DDD assignment 2016*. 19 ed. Oslo: World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2015.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. *VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão*. Arq Bras Cardiol 2010; 95(1 supl.1): 1-51. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010001700001>.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Articulação de Redes de Atenção à Saúde. Coordenação Geral de Atenção às Pessoas com Doenças Crônicas. Nota Técnica – Atualização sobre os Sistemas de Informação da Atenção Básica [Internet]. Brasília: Coordenação Geral de Atenção às Pessoas com Doenças Crônicas; 2013 ago 21 [citado 2016 fev 06]. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/nota_tecnica_esus_ab.pdf.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.583, de 10 de outubro de 2007. Define elenco de medicamentos e insumos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde, nos termos da Lei nº 11.347, de 2006, aos usuários portadores de diabetes mellitus. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, 2007 out 10; Seção 1.
- Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2004 Out;27(10):2540-53. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.10.2540>.
- Fenwick EK, Pesudovs K, Rees G, Dirani M, Kawasaki R, Wong TY, et al. Republished article: The impact of diabetic retinopathy: understanding the patient's perspective. *Postgrad Med J*. 2012 Mar;88(1037):167-75. doi: 10.1136/pgmj.2010.191312rep. PubMed PMID 22343937.
- Cade WT. Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the

- physical therapy setting. *Phys Ther.* 2008 Nov; 88(11):1322-35. doi: 10.2522/ptj.20080008. PubMed 18801863.
20. Cheung BM, Li C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? *Curr Atheroscler Rep.* 2012 Apr;14(2):160-6. doi: 10.1007/s11883-012-0227-2. PubMed PMID 22281657.
21. Siddoway LA. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am Fam Physician.* 2003 Dec 1; 68(11):2189-96. PubMed PMID 14677664.
22. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2001 Jun; 24(6):1069-78. PubMed PMID 11375373.
23. Gonzalez JS, Fisher L, Polonsky WH. Depression in diabetes: have we been missing something important? *Diabetes Care.* 2011 Jan;34(1):236-9. doi: 10.2337/dc10-1970. PMCID: PMC300547.
24. Groff DP, Simões PWTA, Fagundes ALSC. Adesão ao tratamento dos pacientes diabéticos tipo II usuários da estratégia saúde da família situada no bairro Metrópol de Criciúma, SC. *ACM arq catarin med.* 2011 jul;40(3):43-8.
25. Torres RM, Fernandes JD, Cruz EA. Adesão do portador de diabetes ao tratamento: revisão bibliográfica. *Rev Bai Enf.* 2010;21(3):61-70. doi: http://dx.doi.org/10.18471/rbe.v21i2.3925.
26. effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998 Set 12 Nov 7; 352(9131):854-65. PubMed PMID 9742977.
27. Tremblay AJ, Lamarche B, Deacon CF, Weisnagel SJ, Couture P. Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Abr;13(4):366-73. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01362.x. PubMed PMID 21226820.
28. Geng J, Yu H, Mao Y, Zhang P, Chen Y. Cost effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes. *Pharmacoeconomics.* 2015 Jun;33(6):581-97. doi: 10.1007/s40273-015-0266-y. PubMed PMID 25736235.
29. McEwan P, Evans M, Bergenheim K. A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010 Jul;12(7):623-30. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01198.x. PubMed PMID 20590737.
30. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2013 Out; 101(4 Supl 1):1-20. doi: http://dx.doi.org/10.5935/abc.2013S010.

Como citar este artigo/How to cite this article:

Silvano GP, Jaques NPJúnior, Machado MO. Perfil farmacoepidemiológico dos pacientes diabéticos participantes do programa Hiperdia em Tubarão-SC, Brasil. *J Health Biol Sci.* 2016 Abr-Jun; 4(2):102-110.

J. Health Biol Sci. 2016; 4(2):102-110