

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE

PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

ALINE NEVES BONETTI

**ANÁLISE CRÍTICA DOS MEDICAMENTOS DISPONIBILIZADOS PARA
TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO E DO DIABETES NO MUNICÍPIO DE
CRICIÚMA**

CRICIÚMA

2014

ALINE NEVES BONETTI

**ANÁLISE CRÍTICA DOS MEDICAMENTOS DISPONIBILIZADOS PARA
TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO E DO DIABETES NO MUNICÍPIO DE
CRICIÚMA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado para o curso de Pós-Graduação *lato sensu* em Farmacologia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

Orientador (a): Dr^a Silvia Dal Bó.

CRICIÚMA

2014

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por estar aqui e me permitir à realização deste trabalho.

Aos meus pais, por tudo o que eles representam em minha vida, mas especialmente pelo incentivo de sempre dar um passo adiante.

A minha orientadora, Silvia Dal Bó, pela transmissão do conhecimento, dedicação e presença durante todo desenvolvimento do curso de pós-graduação em Farmacologia, e especialmente pela amizade formada desde os primeiros encontros na pós.

Ao meu noivo, Ronaldo, por todo apoio, compreensão, confiança e amor.

As minhas colegas de trabalho na Farmácia Central, Vera, Julia, Zoleide, Eduarda, Renata e Célia, pela credibilidade, paciência e incentivos diários no desenvolvimento desse trabalho.

“A esperança tem duas filhas lindas:
a indignação e a coragem.
A indignação nos ensina a não aceitar
as coisas como estão e a coragem a muda-las.”
(Santo Agostinho)

RESUMO

O aumento expressivo da prevalência de doenças crônicas como o diabetes e as doenças cardiovasculares, tem causado mudanças nos conceitos de prevenção e tratamento. Com o crescente desenvolvimento de medicamentos para o tratamento dessas doenças, o objetivo do trabalho foi revisar os medicamentos disponibilizados pelo município de Criciúma para hipertensão e o diabetes, quanto à eficácia e incidência efeitos colaterais, e comparar com os medicamentos mais modernos para o tratamento dessas doenças. Para o tratamento da hipertensão, os medicamentos das classes dos diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), agonistas alfa-2 adrenérgicos e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II disponibilizados pelo município estão de acordo com as principais diretrizes do assunto e com a RENAME. Com relação aos betabloqueadores, conforme discutido, deve ser considerada a inclusão de betabloqueadores de 2ª ou 3ª geração, dentre os quais o que parece ser mais custo efetivo é o carvedilol. Assim como para hipertensão, os medicamentos disponibilizados pelo município para o diabetes estão de acordo com principais diretrizes e com a RENAME, porém a inclusão da glimepirida é de extrema relevância, pois apresenta maiores benefícios e menos efeitos adversos, quando comparada as sulfonilureias já disponibilizadas. Além disso, a inclusão das gliptinas no Sistema Único de Saúde (SUS) é fundamental para obtenção de um melhor controle glicêmico dos pacientes e, em longo prazo, diminuir os custos com o tratamento das complicações decorrentes do diabetes.

Palavras-chave: Hipertensão, diabetes, RENAME, gliptinas, betabloqueadores, glimepirida.

LISTA DE ABREVIATURAS

AI- angiotensina I

AII- angiotensina II

AT1- receptor tipo I da angiotensina II

BB- betabloqueadores

BCC- bloqueadores de canal de cálcio

BRA II- bloqueadores dos receptores da angiotensina II

C/E- custo/efetividade

Cpr- comprimido

CV- cardiovascular

DCV- doenças Cardiovasculares

DCbV- doenças cerebrovasculares

DIC- Doenças Isquêmicas do coração

DM- Diabetes mellitus

DDP-IV- Dipeptidil Peptidase IV

ECA- Enzima conversora da angiotensina

GIP - Gastric Inhibitory Polypeptide

GLP 1 - Glucagon Like Polypeptide 1

Glut-4 – Transportador de glicose

HAS- Hipertensão arterial sistêmica

HbA1c – Hemoglobina glicada

IDF - International Diabetes Federation

IECA- Inibidores da enzima conversora da angiotensina

LADA – *Latent autoimmune diabetes in adults* (Diabetes autoimune latente do adulto)

OMS- Organização Mundial de Saúde

PA-Pressão arterial

PIB- Produto Interno Bruto

PPAR- γ - Receptor ativado por proliferadores de peroxissomo- γ

REMUME- Relação Municipal de Medicamentos

RENAME- Relação Nacional de Medicamentos

RESME- Relação Estadual de Medicamentos

RXR- Receptor de retinóide X

SUS-Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO	10
1.1 DOENÇAS CARDIOVASCULARES	11
1.2 HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	11
1.3 DIURÉTICOS.....	13
1.4 BETABLOQUEADORES.....	14
1.5 AGONISTAS ALFA-2 ADRENÉRGICOS	15
1.6 BLOQUEADORES DE CANAL DE CÁLCIO	15
1.7 INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA.....	17
1.8 BLOQUEADORES DOS RECEPTORES AT1 DA ANGIOTENSINA II ...	18
2.0 ESQUEMA TERAPÊUTICO HIPERTENSÃO	18
3.0 ANÁLISE DE CUSTO/EFETIVIDADE	25
4.0 DIABETES	26
4.1 CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES	27
4.2 PRÉ-DIABETES.....	28
4.3 DIAGNÓSTICO	29
4.4 HEMOGLOBINA GLICADA.....	29
4.5 TRATAMENTO COM ANTIDIABÉTICOS ORAIS	30
4.5.1 Sulfoniluréias	30
4.5.2 Glinidas.....	32
4.5.3 Biguanidas	32
4.5.4 Inibidores da α -glicosidade	33
4.5.5 Tiazolidinadionas	34
4.5.6 Inibidores da DPP-IV	35
5.0 ESQUEMA TERAPÊUTICO DIABETES	39

6.0 CUSTOS PARA SAÚDE PÚBLICA	40
7.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
REFERÊNCIAS.....	45

1.0 INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional no Brasil, assim como em outros países, requer a adequação dos medicamentos disponibilizados para atender às novas necessidades apresentadas pelos pacientes. Paralelamente ao envelhecimento da população, cresce a incidência de doenças crônicas e aumenta a necessidade do uso de medicamentos (LOYOLA FILHO et al., 2008). O aumento expressivo da prevalência de doenças crônicas como o diabetes e as doenças cardiovasculares, tem causado mudanças nos conceitos de prevenção e tratamento. Essas morbidades são umas das mais estudadas no meio científico, assim como constituem o foco da indústria farmacêutica no desenvolvimento e comercialização de medicamentos (WHO, 2004).

Com o desenvolvimento expansivo da indústria farmacêutica, muitos medicamentos estão disponíveis para o tratamento de uma mesma patologia, porém diferentes com relação ao mecanismo de ação e incidência de efeitos adversos. (FARDELONE; BRANCHI, 2006). Para selecionar representantes desta vasta oferta, faz-se necessário uma avaliação cientificamente embasada entre os medicamentos comparáveis, a fim de padronizar uma lista de medicamentos essenciais (MARIN et al., 2003).

Dentre as diversas listas de medicamentos existentes na Saúde Pública estão a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), Relação Estadual de Medicamentos Essenciais (RESME) e a Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME). A REMUME consiste na formalização da seleção dos medicamentos essenciais de um município e deve ser baseada em critérios epidemiológicos e no uso racional de medicamentos, a fim de garantir o acesso da população usuária do SUS às suas reais necessidades farmacoterapêuticas (AZIZ; CALVO; D`ORSE, 2012). Além de apresentar segurança, eficácia e menos efeitos colaterais, os medicamentos disponíveis devem estar de acordo com o planejamento orçamentário da secretaria municipal de saúde.

Com o crescente desenvolvimento de medicamentos para o tratamento do diabetes e das doenças cardiovasculares, faz-se necessário uma revisão dos

medicamentos disponibilizados pelo município de Criciúma, pois os já disponíveis estão ultrapassados, apresentam menor eficácia e maior incidência de efeitos colaterais, quando comparados com os medicamentos mais modernos para o tratamento dessas doenças.

Diante disso, o presente trabalho tem por objetivo revisar os medicamentos padronizados pelo município e comparar com os medicamentos mais modernos disponíveis no mercado para o tratamento das doenças cardiovasculares, especialmente a hipertensão e o diabetes.

1.1 DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As doenças cardiovasculares (DCV) representam um termo amplo que inclui várias doenças cardíacas e vasculares mais específicas, constituindo as principais causas de morte em mulheres e homens no Brasil (MARTINS, 2010). Em 2009, no Brasil, ocorreram 962.931 mortes em indivíduos com mais de 30 anos, sendo as doenças isquêmicas do coração (DIC) responsáveis por 95.449 mortes e as doenças cerebrovasculares (DCbV) por 97.860 mortes (MANSUR; FAVARATO, 2012).

1.2 HIPERTENSÃO ARTERIAL

Dentre as doenças cardiovasculares, a Hipertensão Arterial Sistêmica é a que apresenta maior frequência e constitui o principal fator de risco para infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença renal crônica (BRASIL, 2006, LIBERMAN, 2007). No Brasil são cerca de 17 milhões de portadores de hipertensão e esse número é crescente. Além disso, muitos são os problemas de saúde decorrentes da hipertensão, o que a torna um grave problema de saúde pública (BRASIL, 2006).

Um indivíduo é considerado hipertenso, quando a sua pressão arterial sistólica é maior ou igual a 140 mmHg e sua pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg, em tratamento ou não. A HAS é uma patologia progressiva, que

não apresenta sintomas evidentes e que tem origem multifatorial. Os pacientes apresentam os mais diversos desequilíbrios ou alterações significativas dos mecanismos de controle da pressão em órgãos como rins, coração e vasos sanguíneos (disfunção endotelial), além de alterações persistentes do sistema nervoso autônomo (NOGUEIRA et al., 2010). Além dos níveis pressóricos, o profissional de saúde deve levar em consideração o risco de desenvolvimento de outras patologias em órgãos alvo ou a presença de co-morbidades (BRASIL, 2006).

Na abordagem do paciente hipertenso, para melhor decisão terapêutica, deve-se avaliar o risco cardiovascular pesquisando fatores de risco e lesões em órgão-alvo. Com base nestes achados, podem-se estabelecer três graus distintos de risco cardiovascular: baixo, moderado e alto (BRASIL, 2006). O principal objetivo do tratamento da hipertensão arterial é a redução dos níveis pressóricos, bem como redução da morbidade e mortalidade cardiovasculares (NOGUEIRA et al., 2010). O tratamento é baseado em modificações no estilo de vida e/ou no uso de medicamentos.

Mudança nos hábitos alimentares, prática de atividade física, redução da ingestão de álcool e combate ao tabagismo são as principais indicações não farmacológicas. Se em um período de seis meses, após as mudanças citadas, não houver alteração nos níveis de PA do paciente é indicado à associação do tratamento medicamentoso (VI DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).

Os fármacos mais utilizados no tratamento de HAS são diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), agonistas alfa-2 adrenérgicos e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA II). Qualquer medicamento dos grupos disponíveis, avaliando-se as indicações e contraindicações, pode ser utilizado para o tratamento da hipertensão arterial (VI DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).

1.3 DIURÉTICOS

Os diuréticos atuam basicamente pela diminuição do volume extracelular. Após cerca de um mês de uso, ocorre normalização do volume circulante e a resistência vascular periférica diminui. (WRIGHT; WILLIS; EDWARDS, 2003).

Os diuréticos tiazídicos são os mais utilizados na clínica, enquanto os de alça são usados em situações de hipertensão associada à insuficiência renal e na insuficiência cardíaca com retenção de volume. Os diuréticos poupadores de potássio apresentam pequeno efeito diurético e são normalmente usados em associação aos tiazídicos e aos de alça, para prevenção e tratamento da hipopotassemia (VI DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).

Os principais efeitos colaterais dos diuréticos são devidos ao desequilíbrio hidroeletrólítico e incluem: hiponatremia, hipopotassemia, hipomagnesemia, hipercalcemia. Os diuréticos também podem provocar intolerância à glicose, o que aumenta o risco do aparecimento do diabetes, além de promover aumento de triglicérides. Esses efeitos adversos diminuem com a diminuição das doses e em associação com outros anti-hipertensivos (SHAH; ANJUM; LITTLER, 2004). No município de Criciúma, as três classes de diuréticos estão contempladas: hidroclorotiazida 25mg (tiazídico), furosemida 40 mg (de alça) e espironolactona 25 mg (poupador de potássio).

A hidroclorotiazida é utilizada na dose de 12,5 mg a 25 mg, em dose única diária. O pico de concentração ocorre entre 1,5 a 2,5 horas e o efeito anti-hipertensivo aparece após 3 a 4 dias de uso; a meia vida eliminação é de 10 a 12 horas. A furosemida atua na alça de Henle, com efeito diurético intenso, rápido (30-60 minutos), relativamente curto (4-6 horas) e a meia vida de eliminação é de 30 minutos a duas horas (FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, 2010).

O emprego da espironolactona parece importante no tratamento da hipertensão refrataria. Nesse caso a administração de 25 mg/dia de espironolactona, em adição a outros três anti-hipertensivos, determinou queda significativa da pressão arterial (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2006).

1.4 BETABLOQUEADORES

Os betabloqueadores adrenérgicos constituem uma classe terapêutica que apresenta como mecanismo de ação comum o bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos, porém com perfis farmacológicos diferentes (SENDON et al., 2004). Os betabloqueadores diferem na seletividade aos receptores adrenérgicos (β_1 e β_2) e alguns apresentam efeitos vasodilatadores por ações diversas, como aumento da liberação de óxido nítrico, ou antagonismo do receptor alfa-1 adrenérgico (STAFYLAS; SARAFIDIS, 2008).

Os vários mecanismos anti-hipertensivos dessa classe envolvem redução da frequência cardíaca, da secreção de renina e catecolaminas, como também a readaptação dos barorreceptores (SENDON et al., 2004). Os efeitos colaterais dependem do grau de solubilidade e da especificidade pelo subtipo de receptor e os mais descritos são fadiga, tontura, extremidades frias e broncoespasmos (HELFAND, PETERSON, DANA, 2007). Alguns representantes mais antigos da classe, que não apresentam ação vasodilatadora periférica, têm sido relacionados a efeitos metabólicos indesejáveis, que podem influenciar a evolução do paciente com hipertensão arterial, pois o aumento da resistência vascular diminui a disponibilidade de glicose e reduz seu uso pelo músculo esquelético, o que gera intolerância à glicose (BANGALOR; SAWHNEY; MESSERL, 2008).

No município de Criciúma estão disponíveis as apresentações atenolol comprimido (cpr) 50 mg e propranolol cpr 40 mg. O propranolol é o protótipo dos betabloqueadores inespecíficos e, inicialmente, diminui a pressão arterial por diminuir o débito cardíaco. Em longo prazo, o débito cardíaco volta ao normal e a resistência periférica total diminui, mantendo a pressão arterial baixa. O fármaco apresenta extenso metabolismo de primeira passagem e meia-vida de 4 a 6 horas, o que determina um esquema posológico com várias administrações diárias (FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, 2010).

O atenolol é um dos betabloqueadores mais usados em HAS, em razão de sua seletividade por receptores beta-1 cardíacos e menor penetração no sistema nervoso central. A administração do atenolol ocorre normalmente uma vez ao dia, na dose de 25 a 100 mg, o que deixa o paciente desprotegido do efeito da medicação

por várias horas, já que o tempo de meia-vida é de 6 a 7 horas (HELFAND, PETERSON, DANA, 2007).

Alguns estudos apontam o uso dos betabloqueadores como primeira escolha para o tratamento de HAS em alguns grupos, por se mostrarem eficazes em reduzir o risco da doença arterial coronariana e da mortalidade (WIYSONGE et al., 2007).

1.5 AGONISTAS ALFA-2 ADRENÉRGICOS

Essa classe atua estimulando os receptores alfa-2 adrenérgicos pré-sinápticos no sistema nervoso central, o que reduz o tônus simpático. Seu efeito hipotensor como monoterapia é, em geral, discreto. Os efeitos adversos são decorrentes da ação central e incluem sonolência, sedação, boca seca, fadiga, hipotensão postural e disfunção sexual.

O município disponibiliza a metildopa cpr 250 mg, a qual é recomendada como agente de escolha para tratamento da hipertensão em gestantes, em relação à segurança do binômio materno-fetal (VI DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).

1.6 BLOQUEADORES DE CANAL DE CÁLCIO

Os bloqueadores de canal de cálcio constituem uma classe de medicamentos estruturalmente heterogênea que bloqueiam os canais de cálcio. Os BCC terapeuticamente importantes atuam sobre os canais de cálcio do tipo L e compreendem três classes: fenilalquilaminas (ex: verapamil), di-hidropiridinas (ex: nifedipino e anlodipino) e benzotiazepinas (ex: diltiazem) (NIGRO; FORTES, 2005).

Os principais efeitos terapêuticos dos BCC são sobre os músculos liso e cardíaco. O verapamil age principalmente sobre o músculo cardíaco, através do bloqueio dos canais de cálcio tipo L e afeta a contratilidade e a condução cardíaca, por isso é indicado no tratamento das arritmias. As di-hidropiridinas bloqueiam preferencialmente os canais de cálcio na vasculatura e são predominantemente

vasodilatadores, enquanto o diltiazem apresenta seletividade intermediária (RANG et al., 2011, TOAL; MEREDITH; ELLIOTT, 2012). A ação anti-hipertensiva dessa classe, principalmente das di-hidropiridinas, é decorrente da diminuição da resistência vascular periférica pela redução da concentração de Ca^{+2} nas células musculares lisas do vaso, relaxando a musculatura lisa e promovendo vasodilatação (BOMBIG; POVOA, 2009). São bem absorvidos pelo trato gastrointestinal e extensamente metabolizados, por isso, formas farmacêuticas com liberação diferenciada apresentam relevância clínica (HERNANDEZ et al., 2002).

Os efeitos adversos dos BCC incluem rubor e cefaléia (decorrente da ação vasodilatadora) e em uso crônico podem causar edema de tornozelo, devido à dilatação arteriolar e aumento das vênulas pós-capilares (BOMBIG; POVOA, 2009, RANG et al., 2011).

No município de Criciúma, estão disponíveis anlodipino cpr 5 mg, nifedipino cpr 10 mg, nifedipino cpr 20 mg liberação retard e verapamil cpr 80 mg. No tratamento da hipertensão, o anlodipino é usado em doses que variam de 2,5 mg a 10 mg dia. Apresenta meia-vida longa, de 35 a 45 horas, o que permite uma única administração diária (KOROLKOVAS; FRANÇA; CUNHA, 2010).

O nifedipino tem meia-vida curta e são necessárias várias administrações diárias, ou preparações que permitam uma liberação diária controlada (NIGRO; FORTES, 2005, RANG et al., 2011). A concentração plasmática máxima é alcançada entre 30 a 60 minutos com formulações convencionais e 4,2 horas após o emprego de formulações de liberação controlada. Esses compostos de liberação prolongada podem apresentar efeitos anti-hipertensivos flutuantes durante 24 horas após a administração como abrupta redução da atividade, ou ainda problemas relacionados com a biodisponibilidade (formulações de liberação prolongada quase nunca atingem o 100% da liberação do princípio ativo) (RIBEIRO; MUSCARÁ, 2001).

O verapamil é um BCC de curta duração (6 a 8 horas), tem meia-vida de 2 a 8 horas e é administrado a cada seis a oito horas. É usado na HAS inicialmente na dose de 80 a 120 mg por via oral, podendo chegar a 480 mg diários (FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, 2010).

Estudos mostram que o uso desses fármacos, como monoterapia, reduz o risco de doença cerebrovascular e de evento cardiovascular total, mas não reduz o risco da doença arterial coronariana e da mortalidade. Já o anlodipino, quando comparado com outros do grupo, tem a vantagem de reduzir o risco de morbidade e mortalidade e permitir uma única dose ao dia (FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, 2010).

1.7 INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) atuam inibindo a enzima conversora da angiotensina (ECA), o que bloqueia a transformação da angiotensina I (AI), para o potente vasoconstritor angiotensina II (AII), cuja função biológica mais importante é a vasoconstrição direta das arteríolas. Além de catalisar a conversão de AI para AII, a ECA degrada a bradicinina, potente vasodilatador endógeno; conseqüentemente a inibição dessa enzima promove potencialização dos efeitos desse peptídeo, o qual também poderia explicar os efeitos benéficos dos IECA (RIBEIRO; MUSCARÁ, 2001).

Os efeitos colaterais são comuns a todos os representantes da classe e incluem hipotensão, angioedema, tosse seca, entre outros. A tosse seca é o efeito colateral mais comum e persistente, provavelmente decorrente do acúmulo de bradicinina (RIBEIRO; MUSCARÁ, 2001, RANG et al., 2011).

O captopril foi o primeiro IECA ativo por via oral. Ele apresenta meia-vida curta com valores situados entre 0,7 a 2,2 horas e grande parte é excretado inalterado na urina. A ingestão de alimentos altera a biodisponibilidade do captopril (KOROLKOVAS; FRANÇA; CUNHA, 2010).

O enalapril é um pró-fármaco que, após a ação de esterases circulantes e hepáticas, é transformado no composto ativo enalaprilato. A meia vida de eliminação inicial é cerca de 30 a 35 horas. A excreção é basicamente renal. Como possui meia vida mais longa, este fármaco tem melhor comodidade posológica, sendo possível a administração de dose única diária (KOROLKOVAS; FRANÇA; CUNHA, 2010).

Não existe diferença significativa na redução da PA entre os IECA. A escolha do fármaco a ser utilizado deve ter por base o perfil de reação adversa e comodidade de uso (FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, 2010).

1.8 BLOQUEADORES DOS RECEPTORES AT1 DA ANGIOTENSINA II

Através do bloqueio dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA II), essa classe antagoniza a ação da angiotensina II. A losartasana, a candesartana, a valsartana e a ibesartana (as chamadas sartanas) são antagonistas dos receptores da AT1 ativos por via oral (RANG et al., 2011). Essa classe apresenta bom perfil de tolerabilidade. Entre os efeitos colaterais estão tonturas e, raramente, reação de hipersensibilidade cutânea (“rash”) (VI DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).

Da classe dos BRA II, Criciúma disponibiliza a losartana. Sua principal ação é resultante do bloqueio do receptor tipo I (AT1) da AII, resultando em inibição da vasoconstrição e diminuição da síntese de aldosterona. Após ingerida ela é metabolizada para um metabólito ativo que apresenta uma meia-vida maior do que a observada para a losartana (RIBEIRO; MUSCARÁ, 2001).

A redução da PA pelos BRA II é semelhante a dos IECA; são considerados opção terapêutica para pacientes com intolerância aos IECA e podem ser usados em associação com outros anti-hipertensivos (FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, 2010).

2.0 ESQUEMA TERAPÊUTICO HIPERTENSÃO

O tratamento farmacológico utiliza diversas classes de fármacos selecionadas de acordo com a necessidade de cada paciente, tendo como meta a prevenção de DCV. A escolha do medicamento deve se basear no mecanismo fisiopatogênico

predominante no paciente a ser tratado, patologias associadas, idade e raça (VI DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).

No Brasil, estima-se que 65% dos idosos sejam hipertensos e é nesta faixa etária que prevalece a hipertensão sistólica isolada. Uma das limitações do tratamento da HAS nos idosos esta relacionada com a disfunção gradativa e inespecífica dos órgãos, o que exige ajuste cuidadoso das doses dos medicamentos, redução gradativa da PA e acompanhamento adequado para identificação de reações adversas e interações farmacológicas (BRASIL, 2006). As classes de anti-hipertensivos recomendadas para esta população são os diuréticos tiazídicos em baixas doses, IECA (enalapril), e bloqueadores de canais de cálcio (THE SEVENTH REPORT, 2004). Nos idosos, inicia-se o uso de anti-hipertensivos sempre com doses menores que as habituais, aumentando-se as dosagens de forma mais lenta, principalmente se houver alguma evidência de hipotensão ortostática.

Nos negros, fatores étnicos, por exemplo, menor atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, determinam uma maior a prevalência e gravidade da hipertensão (BRASIL, 2006). Para esses pacientes, a literatura indica o uso de diuréticos e bloqueadores de canais de cálcio como monoterapia de 1ª. linha (THE SEVENTH REPORT, 2004).

Em crianças e adolescentes, a prevalência de HAS varia entre 2% e 13%. A verificação da PA é fortemente recomendada a partir dos 3 anos de idade, com atenção especial aquelas crianças com fatores de risco (BRASIL, 2006). O cuidado para estes pacientes consiste em medidas não farmacológicas e, caso não haja controle, a avaliação para seleção da farmacoterapia é semelhante a do adulto (THE SEVENTH REPORT, 2004).

Todos os consensos orientam a utilização de determinada classe terapêutica de escolha no tratamento de um paciente hipertenso com alguma condição especial, particularmente quando existe uma co-morbidade, como por exemplo, beta-bloqueadores na insuficiência coronariana, ou IECA nos pacientes com disfunção ventricular esquerda.

A divergência está na escolha do medicamento para tratamento do hipertenso não complicado. Estes consensos não estabelecem uma orientação específica na

escolha inicial da terapêutica medicamentosa, permitindo ao médico optar pelo anti-hipertensivo, cujo uso ele tenha mais experiência e disponibilidade no momento (SILVA et al., 2004).

O consenso norte-americano, baseado nos resultados do estudo ALLHAT, recomenda os diuréticos tiazídicos como terapia de escolha, pois são tão efetivos, quanto às demais classes de medicamentos, no controle da hipertensão arterial. Além disso, o custo de um tratamento anti-hipertensivo baseado no uso de um tiazídico é infinitamente menor quando comparado a qualquer outro esquema disponível (WRIGHT; WILLIS; EDWARDS, 2003).

Já, em pacientes com idade inferior a 60 anos, o uso de betabloqueadores tem se mostrado eficaz no controle da HAS e redução da morbimortalidade cardiovasculares (WRIGHT; LEE; CHAMBER, 1999). Em pacientes com insuficiência cardíaca, de qualquer idade, com hipertensão ou não, estudos com carvedilol e bisoprolol mostram que eles são indicados na redução de complicações cardiovasculares (BANGALOR; SAWHNEY; MESSERL, 2008). Weir 2009 relata que betabloqueadores de 3ª. geração, como o carvedilol, bloqueiam além dos beta-receptores, os alfa 1 adrenérgicos na musculatura lisa de alguns vasos, contribuindo para vasodilatação (WEIR, 2009).

O uso dos IECA, como moterapia, reduz o risco de doença cerebrovascular, evento cardiovascular total, da doença arterial coronariana e da mortalidade (FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, 2010) e, além disso, oferecem proteção renal (VI DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).

Os BRA II são tão eficazes quanto às demais classes de anti-hipertensivos. Ensaio clínico recentes têm demonstrado benefícios adicionais dos BRA II em pacientes hipertensos como: redução da hipertrofia do ventrículo esquerdo, melhora na função diastólica, diminuição da arritmia ventricular e melhora na função renal. Entre os BRA II disponíveis, a candersartana apresenta maior afinidade de ligação com o receptor e maior tempo de meia-vida, quando comparada a ibersartana, valsartana e losartana (ISRAILI, 2000). Em termos de Saúde Pública, opta-se pela losartana, pois apresenta menor custo de aquisição (FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, 2010).

Como já citado, a raça, a idade e a presença de outras patologias são fatores relevantes na escolha do tratamento anti-hipertensivo. Segue alguns fatores que devem ser considerados na escolha da terapia.

- **Pacientes com mais de 55 anos, ou de raça negra de qualquer idade:** recomenda-se iniciar com baixas doses de diurético tiazídico. Quando contraindicado o diurético, se usa antagonista dos canais de cálcio. O uso de BB e dos IECA é contraindicado, pois ambos atuam inibindo o SRAA, o qual apresenta uma menor atividade em negros e idosos (BRASIL, 2009).
- **Adultos:** os consensos orientam o uso de IECA. De acordo com as particularidades de cada paciente, BRA ou BB também são indicados. Estágio II: Associar aos IECA baixas doses de tiazídicos. Nas pessoas com alto risco para diabetes, o uso de BB e diuréticos deve ser evitado, pois estão relacionados a efeitos metabólicos indesejáveis (BRASIL, 2009).
- **Adultos jovens:** devido maior atividade do SRAA nos jovens, iniciar com IECA (BRASIL, 2009). Atualmente, tem sido proposto o uso de BRA para inibir o remodelamento cardíaco e reduzir o risco de insuficiência cardíaca (OGHLAKIAN; SIPAHI; FANG, 2011).
- **Doença Renal Crônica (DRC):** preferencialmente utilizar IECAs e BRAs II, pois também reduzem a proteinúria (VI DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).
- **Diabéticos:** iniciar com IECA, pois são eficazes na redução da albuminúria e de certa forma, estabilizam a função renal. BB e tiazídicos são contraindicados devido a alterações no perfil de glicemia e lipídico, respectivamente (VI DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).
- **Gestantes:** o medicamento de escolha é a metildopa, pois não há evidências de teratogenicidade. Os IECAs e os BRAs são contraindicados (VI DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).
- **Insuficiência cardíaca:** BB em pacientes que já estão em tratamento com diurético e com BCC (OGHLAKIAN; SIPAHI; FANG, 2011). Agentes beta bloqueadores seletivos e não seletivos com propriedades vasodilatadoras têm se mostrado efetivos no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) reduzindo morbidade e mortalidade.

Desde a ratificação de dados iniciais sobre os benefícios do uso de beta bloqueadores no tratamento da ICC, dúvidas têm existido a respeito da possibilidade dos efeitos sobre morbimortalidade serem diferentes entre os medicamentos de segunda geração e cardiosseletivos, por exemplo, metoprolol ou bisoprolol e os de terceira geração com atividade não seletiva e ações vasodilatadoras associadas como o carvedilol (METRA et al., 2000).

O “US Carvedilol Heart Failure Study” e o “Australia-New Zealand Heart Failure Study”, comprovaram a eficácia e inferiram superioridade do carvedilol sobre outros agentes da classe, possivelmente devido a suas atividades vasodilatadoras, porém o MERIT-HF e o CIBIS II demonstraram a efetividade do metoprolol e bisoprolol respectivamente (FIGUEIREDO NETO; AMDY; GRUPI, 2006).

O COMET comparou diretamente os efeitos de carvedilol e metoprolol na sobrevida e morbidade de pacientes com IC sistólica. Os autores acreditavam em um benefício maior do carvedilol em relação ao metoprolol nestes pacientes, já que o carvedilol é um BB não seletivo, inibidor de receptor α , tem efeito antiisquêmico, inibição de apoptose e ação antioxidante. Os resultados deste estudo demonstraram que o carvedilol reduziu significativamente (queda relativa de 17%) o risco de morte por todas as causas em relação ao metoprolol, com uma diminuição absoluta de 5,7% na mortalidade em cinco anos. A mortalidade anual foi de 10% para o grupo metoprolol e 8,3% para carvedilol. Na análise de desfechos combinados (mortalidade total ou admissão por qualquer causa), embora numericamente a favor do carvedilol, não foram detectadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos (POOLE-WILSON; SWEDBERG; CLELAND, 2003).

Na prática, os custos do tratamento com carvedilol superam os com metoprolol e se não forem confirmadas vantagens significativas do segundo, o tratamento em massa de pacientes com ICC na saúde pública deverá ser centrado na opção de menor custo (METRA et al., 2000).

Se a monoterapia não for suficiente para controle da hipertensão, pode-se aumentar a dose do medicamento, observando a ocorrência de efeitos colaterais, ou associar outra classe terapêutica; ou trocar o medicamento utilizado, ou ainda associar dois ou mais medicamentos (VI DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010). A terapia de combinação serve para balancear os

mecanismos de contra regulação, que são ativados sempre que a intervenção farmacológica é iniciada, por isso não se deve associar medicamentos com mecanismos de ação semelhantes (VI DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010).

Mesmo que a hipertensão arterial constitua de forma clara um dos principais problemas de saúde, o número de hipertensos tratados é pequeno. Cerca de 50% desconhece sua condição. Dos que sabem, 50% não se tratam e, somente metade dos tratados tem sua pressão sob controle. Esse percentual é baixo devido a vários fatores, dentre eles: característica assintomática da doença, tratamento prolongado, custo dos medicamentos e seus efeitos colaterais e a relação médico paciente insatisfatória (PIRES; MUSSI, 2009).

A falta de adesão ao tratamento constitui um dos maiores problemas no controle da hipertensão arterial, ocorrendo em até 40% dos pacientes, por diversos motivos. O problema da adesão começa no momento em que o médico prescreve o medicamento, porém a chance de o paciente não cumprir nada do que lhe é recomendado é baixa. Em contrapartida, a taxa de abandono medida após seis meses a primeira prescrição é elevada; é possível encontrar quase 50% dos pacientes não ingerindo qualquer medicamento (SANTOS et al., 2005).

Uma abordagem multidisciplinar de profissionais da saúde facilita a adesão ao tratamento, o que contribui para melhor controle dos níveis da pressão arterial (PIRES; MUSSI, 2009). Além disso, para uma correta abordagem do paciente hipertenso, devem-se considerar, além dos fatores de risco, os seguintes aspectos: situação socioeconômica, grau de instrução, atividade que executa, conhecimento sobre a doença, estilo de vida, percepção da seriedade do problema, complexidade do tratamento, efeitos colaterais dos medicamentos e o relacionamento com membros da equipe de saúde (DELLACQUA et al., 1997).

Na prática, o que se observa é uma abordagem unilateral e a utilização de programas que visam tratar as pessoas hipertensas de uma mesma forma, sem perceber principalmente as diferenças individuais entre os pacientes (PIRES; MUSSI, 2009). Os médicos alegam muitas vezes, que a grande demanda de usuários no serviço público faz com que eles observem apenas a patologia a ser tratada, sem considerar o indivíduo no seu contexto de vida (SANTOS et al., 2005).

Dados da literatura mostram que os médicos que tratam doenças crônicas, ambulatorialmente, dispensam tempo muito pequeno nas orientações sobre o uso correto dos medicamentos prescritos, o que leva a erro de seu uso, perda de eficácia e favorece o aparecimento de reações adversas. Além disso, estudos têm mostrado que existe a tendência do médico evitar ajustes posológicos, ou mesmo a introdução de novo esquema terapêutico para os pacientes com pressão arterial persistentemente elevada e com perfil de não aderentes (COELHO; NOBRE, 2006).

Embora a participação de toda equipe seja importante, a relação médico/paciente é à base de sustentação para o sucesso do tratamento anti-hipertensivo. Ao médico cabe incentivar e educar o paciente, informando-o sobre o significado clínico e prognóstico da sua doença (VI DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010). Cabe também ao médico manter constante vigilância para o surgimento de reações adversas aos medicamentos, usando critérios baseados na epidemiologia clínica e nos resultados de estudos clínicos bem delineados para a seleção e individualização do melhor medicamento para um paciente (ELWYN; EDWARDS; BRITTEN, 2003).

Outro profissional de importância relevante dentro da equipe multiprofissional é o farmacêutico, que tem conhecimento sobre medicamentos e cuidados de saúde e é de fácil acesso pela população. No tratamento da HAS, bem como no de outras patologias, este profissional junto com o médico pode esclarecer dúvidas sobre os medicamentos utilizados, posologia, efeitos colaterais, horário de administração e até mesmo substituição da classe farmacológica utilizada, a fim de atingir o controle da PA, diminuir os riscos da morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (STRANDE, 1997).

Para aumentar a adesão às condutas preconizadas pelo tratamento, o paciente e seus familiares, devem receber orientações sobre a doença sendo os conteúdos educativos simples e objetivos, para maior entendimento do público alvo. As medidas educacionais devem ser contínuas e os pacientes devem ser vistos como únicos, com seus problemas, sua história de vida, para que as causas de não adesão ao tratamento sejam atingidas (PIRES; MUSSI, 2009).

3.0 ANÁLISE DE CUSTO/EFETIVIDADE

No Brasil, o custo do tratamento da hipertensão e o gasto com as internações relacionadas às complicações da hipertensão absorvem grande parte dos recursos da saúde. Em 2005 o gasto no Sistema Único de Saúde foi de aproximadamente R\$ 969.231.436,00 (VI DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2010). Apesar do grande impacto econômico, são raros os estudos de custo/efetividade (C/E). A análise de C/E é uma das estratégias que visa avaliar a eficiência do tratamento e pode ser mensurada como o custo/ mm Hg de redução da pressão arterial, diminuição de eventos cardiovasculares, ou o custo por ano de vida ganho (MCMURRAY, 1999).

Um estudo realizado em Pelotas, entre dezembro de 99 e abril de 2000, concluiu que os diuréticos e betabloqueadores foram os medicamentos mais usados em monoterapia e as associações mais comuns foram os diuréticos e betabloqueadores seguidos de diuréticos associados aos IECA. Foi identificado menor razão C/E para diuréticos e betabloqueadores em monoterapia e em associação. No entanto, essa explicação é questionada, porque apesar do menor C/E, somente 55% dos pacientes que fizeram uso de diuréticos tiveram sua pressão inferior a 160/ 95 mm Hg (COSTA et al., 2002).

Polanczyk avaliou a razão C/E dos anti-hipertensivos: hidroclorotiazida 25 mg/dia, atenolol 100 mg/dia, captopril 25 mg/dia, anlodipino 10 mg/dia e losartana 50 mg/dia. Neste estudo considerou-se a redução da PA, a incidência de efeitos adversos e o abandono dos medicamentos baseados em estimativas da literatura internacional. Conclui-se que os diuréticos e betabloqueadores mostraram as razões C/E mais baixas, porém há necessidade de confirmação destes resultados com outros estudos, principalmente em razão dos dados utilizados não representarem a realidade brasileira (POLANCZYK, 2002).

Em uma grande cidade de São Paulo, outro estudo concluiu que o uso de betabloqueador, em monoterapia, proporciona melhor controle da pressão arterial, porém indica como tratamento mais custo-efetivo o uso de diurético (MOREIRA et al., 2009).

Existem muitas opções terapêuticas efetivas com custos distintos e diante da dificuldade de mensurar a relação custo-efetividade, como também a falta de dados epidemiológicos no Brasil, dificultam a padronização de tratamentos mais custo-efetivos.

4.0 DIABETES

O Diabetes Mellitus (DM) configura-se hoje como uma epidemia mundial, sendo uma das doenças crônicas mais onerosas para os serviços de saúde, sendo que os custos para o tratamento da patologia podem variar de 2,5% a 15% dos gastos em saúde, dependendo da prevalência e da terapia farmacológica disponível (BRASIL, 2006). O envelhecimento da população associado a mudanças no estilo de vida contribuem para o aumento da incidência e prevalência do diabetes mundialmente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011).

Segundo dados da OMS (2010), havia no Brasil em 2000, aproximadamente 4,5 milhões de indivíduos portadores de DM e cerca de metade desses pacientes desconheciam seu diagnóstico (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006). A OMS estima que em 2030 essa doença atinja 11 milhões de portadores (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

Muitas são as complicações decorrentes do diabetes, o que representa alta morbimortalidade, por isso uma das maiores preocupações dos profissionais de saúde é a prevenção dessas complicações devido a sua gravidade e repercussões para o paciente, família e sociedade. No início do século XXI, estimou-se que se atribuíram 5,2% de todos os óbitos no mundo ao diabetes, o que torna essa doença a quinta principal causa de morte. Parcela importante desses é prematura, ocorrendo quando ainda os indivíduos contribuem economicamente para a sociedade. Frequentemente, na declaração de óbito, não se menciona o DM pelo fato de serem suas complicações, principalmente as crônicas, as causa da morte (ROGLIC et al., 2000).

As complicações do DM são classificadas em agudas e crônicas. Entre agudas encontram-se a cetoacidose diabética e o coma hiperosmolar não cetótico,

complicações estas de fácil manejo clínico, mas que podem ter consequências sérias se não tratadas a tempo (LUCCIA, 2003).

As complicações crônicas do DM incluem as alterações macrovasculares, microvasculares e as neuropatias (SACCO et al., 2007). As macrovasculares manifestam-se, principalmente nas artérias cerebrais, coronarianas e periféricas de extremidades inferiores.

As complicações microvasculares resultam de alterações dos níveis glicêmicos, que provocam um espessamento da membrana basal dos capilares, e estão relacionadas à retinopatia, nefropatia e neuropatia (LUCCIA, 2003). No Brasil, o diabetes e a hipertensão arterial, são as principais causas de mortalidade e de hospitalizações, de amputações de membros inferiores e estão presentes em 62,1% dos diagnósticos primários de pacientes com doença renal crônica em diálise (BRASIL, 2006).

4.1 CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES

O diabetes mellitus não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, a qual é resultado de defeitos na ação da insulina, na sua secreção ou em ambos. As últimas diretrizes nacionais e internacionais recomendam a classificação do DM nas categorias DM tipo 1 (DM 1), DM tipo 2 (DM 2), Outros tipos e Diabetes Gestacional, conforme descrito abaixo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011).

- DM 1: subdividido em tipo 1A, tipo 1 B e *Latent Autoimmune Diabetes of the Adult* (LADA). De modo geral, o DM tipo 1 inicia antes dos 30 anos de idade, mas pode acometer indivíduos em qualquer faixa etária. Existe uma destruição das células β pancreáticas e seu tratamento exige o uso de insulina para impedir a cetoacidose diabética. No DM tipo 1A, a destruição das células β é de etiologia autoimune (90% dos casos) e no 1B não tem causa conhecida (idiopático). Normalmente ocorre em crianças, mas também pode acometer adultos.

LADA: é referido como diabetes latente auto-imune do adulto (LADA – Latent autoimmune diabetes in adults); é um DM do tipo 1 onde também existe uma destruição autoimune das células β , mas ela é muito mais lenta e acontece em indivíduos mais velhos (acima de 30 anos). Os portadores têm sua doença inicialmente controlada com agentes orais, mas apresentam perda de função da célula β progressivamente e necessitam de insulina para o tratamento.

- DM 2: é a forma presente em 90 a 95% dos casos, decorrente de níveis variados de resistência à insulina, menor secreção de insulina ou ambos. A maioria dos pacientes tem sobrepeso e normalmente é diagnosticada em indivíduos com mais de 40 anos. Os pacientes são tratados com antidiabéticos orais, mas podem necessitar de insulina para obter controle metabólico adequado.

- DM gestacional: caracterizado pela diminuição da tolerância à glicose, detectado na gestação, podendo ou não persistir após o parto. Similar ao DM 2 está associado tanto à resistência a insulina, quanto a destruição das células β .

- Outros tipos: estão relacionados a alterações genéticas que prejudicam a ação da insulina; endocrinopatias; doenças do pâncreas exócrino; induzido por drogas ou agentes químicos e infecções.

4.2 PRÉ-DIABETES

O diabetes é uma doença crônica progressiva que passa por alguns estágios antes da doença propriamente dita, como diminuição da tolerância a glicose oral e glicemia de jejum acima dos valores de referência, porém inferiores aos valores de diagnóstico da patologia. Esses estágios caracterizam o estado chamado pré-diabetes.

A tolerância à glicose diminuída é uma fase em que os níveis de insulina são normais, mas sua atividade está reduzida e ocorre uma utilização inadequada da glicose, o que caracteriza o quadro de resistência a insulina. A medida da tolerância é mensurada através do teste de tolerância a glicose oral. Já alterações na glicemia de jejum indicam disfunção de células beta.

Ambas situações são silenciosas, por isso o paciente pode permanecer com essas alterações que resultam em hiperglicemia por vários anos, o que aumenta o risco das complicações do diabetes que somente serão descobertas no momento do diagnóstico do diabetes. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009).

Com aumento da incidência de DM 2, o presente trabalho irá restringir-se somente ao tratamento do diabetes tipo 2.

4.3 DIAGNÓSTICO

As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2009) consideram alguns critérios para diagnosticar o paciente diabético. São eles:

- Sintomas como: glicemia casual (realizada a qualquer hora do dia) acima de 200 mg/dL na presença de perda ponderal, poliúria e polidipsia;
- glicemia de jejum maior ou igual à 126 mg/dL (se necessário, confirmar o teste em outro dia);
- teste de tolerância à glicose oral positivo, onde o paciente que apresenta glicemia acima de 200 mg/dL 2 horas após ingestão de 75 g de glicose. Neste teste os pacientes podem ser enquadrados em outras categorias, sendo elas: glicemia de jejum alterada (glicemia medindo valores que vão de 100 mg/dL a 126 mg/dL) e tolerância à glicose diminuída (valores entre 140 mg/dL e 199 mg/dL 2 horas após o teste de sobrecarga de 75 g de glicose).

4.4 HEMOGLOBINA GLICADA

A hemoglobina glicosilada (HbA1c ou hemoglobina glicada), é uma substância formada a partir da reação entre a hemoglobina humana (HbA) e alguns açúcares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009). Os níveis de HbA1c é uma medida interessante pois reflete a glicemia média do pacientes nos últimos os dois ou três meses que precedem o teste, sendo assim, este exame pode servir como

monitoramento do tratamento vigente. Este exame é tido como padrão ouro na monitorização da terapia hipoglicemiante (farmacológica e não farmacológica) e pela comprovada inter-relação entre a glicemia média do paciente e o surgimento de complicações crônicas do diabetes. Apesar disso, ainda não é aceita para o diagnóstico clínico da doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009).

4.5 TRATAMENTO COM ANTIDIABÉTICOS ORAIS

O tratamento para o diabetes pode ser não medicamentoso e medicamentoso. O não medicamentoso inclui modificações do estilo de vida, como parar de fumar, aumento da atividade física, mudanças na dieta e hábitos alimentares. O uso de medicamentos visa controlar a glicemia e promover uma queda da hemoglobina glicada (HbA1C) e é indicado, quando mudanças no estilo de vida não foram capazes de alcançar níveis glicêmicos adequados (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009).

De modo geral e de acordo com o principal mecanismo de ação, podem-se subdividir os antidiabéticos orais em: os que incrementam a secreção pancreática de insulina (sulfoniluréias e glinidas); os que reduzem a velocidade de absorção dos glicídios (inibidores das alfa-glicosidases); os que diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas); os que aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas) e os que se baseiam no aumento do efeito das incretina (inibidores da DDP-IV).

4.5.1 Sulfoniluréias

As sulfoniluréias (SU) atuam principalmente sobre as células beta pancreáticas, através do bloqueio dos canais de K_{ATP} , o que causa despolarização da célula com entrada de Ca^{+2} e secreção de insulina. As SU são primeira escolha quando há perda de peso e teores glicêmicos mais elevados, indicando secreção deficiente de insulina (KOROLKOVAS; FRANÇA; CUNHA, 2010, RANG et al., 2011).

Em curto prazo, as SU aumentam a secreção de insulina, mas em longo prazo (mais de 6 meses), a secreção de insulina pode estar igual ou até diminuída em relação aos níveis iniciais, mas o efeito hipoglicemiante persiste e possivelmente está relacionado aos efeitos extra pancreáticos. Alguns estudos sugerem que elas aumentem o número de receptores de insulina e/ou tenham efeito pós-receptor, facilitando as ações da insulina (ARAUJO; BRITTO; CRUZ, 2000).

A metabolização das SU é hepática (cerca de 60%) e a excreção é renal. Os efeitos colaterais incluem alterações hematológicas (leucopenia, anemia hemolítica), gastrointestinais (náuseas e vômitos) e hipoglicemia. A hipoglicemia é mais comum com o uso de SU de ação prolongada, que têm ligação iônica com as proteínas plasmáticas. Outro efeito indesejável é a tendência ao aumento de peso, relacionado ao aumento dos níveis insulinêmicos (KOROLKOVAS; FRANÇA; CUNHA, 2010).

As contra-indicações são insuficiência hepática ou renal, presença de infecção e insuficiência cardíaca (RANG et al., 2011). O bloqueio dos canais de potássio sensíveis a ATP, por algumas SU, especialmente a glibenclamida, pode agravar a isquemia miocárdica impedindo o pré-condicionamento isquêmico e pode ser responsável pela elevação do risco de complicações cardiovasculares em pacientes diabéticos (NATHAN et al., 2009).

No município de Criciúma, estão disponíveis a glibenclamida 5 mg cpr e glicazida 80 mg cpr, ambos SU de 2ª. geração, com perfil de ação e efeitos colaterais semelhantes. A glibenclamida apresenta início de ação cerca de 30 min após a administração e tempo de meia vida de 5 a 10 horas, enquanto a glicazida apresenta início de ação em 2 a 3 horas e meia vida de 8 a 10 horas. Os efeitos hipoglicêmicos desses medicamentos perduram por 12 a 24 horas, o que permite administração única diária (Formulário Terapêutico Nacional, 2010). Entre as SU de 2ª geração, o risco de hipoglicemia é maior para a glibenclamida relativamente à glipizida ou gliclazida. Algumas SU tem melhor perfil CV que outras devido à seletividade para receptores pancreáticos (gliclazida, glipizida), ou pela não interferência no pré-condicionamento miocárdico (glimepirida) (DANCHIN et al., 2010).

A glimepirida, uma SU de 3ª. geração, tem maior ligação com as proteínas do pâncreas (canais de potássio ATP-sensíveis) e menor ligação com as do miocárdio,

em relação às outras SU. Tem associação e dissociação mais rápida com os sítios de ligação dos receptores de SU, levando a uma liberação mais rápida e duração da ação mais curta da insulina (ARAUJO, BRITTO, CRUZ, 2000). Um estudo norte-americano demonstrou aumento na mortalidade total com a glipizida (HR 1.39, IC 95% 0.99 – 1.06) e com a glibenclamida (HR 1.36, IC 95% 0.96 – 1.91) relativamente à glimepirida em doentes com doença isquémica coronária (CLEVELAND et al., 1997).

A escolha do tipo da SU depende da idade do paciente, da tolerabilidade e da resposta à medicação.

4.5.2 Glinidas

As glinidas são fármacos que atuam de forma semelhante às sulfoniluréias, mas não apresentam a porção sulfoniluréia. Essa alteração estrutural faz com que elas apresentem rápido início e fim de ação, o que reduz o risco de hipoglicemia (RANG et al., 2011).

Nos indivíduos com DM2 ocorre perda da secreção rápida ou precoce da insulina, responsável pela supressão da produção hepática da glicose, limitando a hiperglicemia pós-prandial e o hiperinsulinismo tardio, o que melhora a tolerância à glicose e reduz o risco de hipoglicemia interprandial. As glinidas restauram esta secreção e, portanto, diminuem a hiperglicemia pós-prandial, à qual tem sido atribuído papel importante na patogênese das complicações do DM 2 (ARAUJO; BRITTO; CRUZ, 2000).

4.5.3 Biguanidas

A metformina é o único representante das biguanidas usado na clínica e é responsável por diversos efeitos bioquímicos como redução da gliconeogênese, aumento da captação e utilização de glicose pelo músculo esquelético, redução na

absorção de carboidratos, aumento na oxidação de ácidos graxos e redução nos níveis circulantes de lipoproteínas de baixa densidade. Constitui a primeira escolha no tratamento de pacientes DM2 com sobrepeso, no qual a resistência à insulina é o fator preponderante (CUZI; DEFRONZO, 1998, KOROLKOVAS; FRANÇA; CUNHA, 2010).

A metformina é absorvida no intestino e excretada pelos rins de forma quase inalterada. Apresenta meia-vida curta, cerca de 3h e alta incidência de efeitos colaterais gastrintestinais, verificados em até 30% dos pacientes. Os mais frequentes são diarreia (15%), gosto metálico e náuseas, que com a continuidade do uso do medicamento, tendem a diminuir. Aumento gradativamente a dose, fazer uso concomitante com alimentos, ou utilizar sistemas de liberação controlada também contribuem para menor ocorrência de efeitos indesejáveis (SAENZ CALVO et al., 2005, KOROLKOVAS; FRANÇA; CUNHA, 2010).

A formulação de liberação controlada libera a metformina lentamente, diminuindo a intolerância gastrintestinal. O tratamento deve iniciar com 500 mg duas vezes ao dia, junto com as principais refeições. Para melhor adaptação recomenda-se aumentar a dose a cada duas semanas. O limite são 3g/dia divididos em três doses (SAENZ CALVO et al., 2005).

Em obesos, a metformina usada para obter controle intensivo de glicemia, mostrou-se significativamente melhor em reduzir eventos cardiovasculares associados à diabetes (32%), morte por diabetes (42%) e mortalidade geral (36%) do que insulina ou sulfoniluréias em diabetes tipo 2; relacionou-se com perda de peso, e os eventos hipoglicêmicos não diferiram entre os grupos com metformina *versus* dieta isolada (FTN, 2010).

No município estão disponíveis comprimidos de metformina 500 mg e 850 mg.

4.5.4 Inibidores da α -glicosidade

Os inibidores competitivos da alfa-glicosidase, como a acarbose, atuam como antagonistas enzimáticos da amilase e sucrase e diminuem a absorção intestinal da

glicose (SEGAL et al., 1997). Estas medicações não interferem na secreção de insulina, diminuem a glicemia de jejum e a hiperglicemia pós-prandial. Os efeitos colaterais mais freqüentes são flatulência (20 a 55%), diarréia (3 a 14%), dores abdominais (8 a 21%) e elevação das transaminases, que têm relação com a dose utilizada e são atenuados com a continuidade (ARAUJO; BRITTO; CRUZ, 2000).

4.5.5 Tiazolidinadionas

Os principais representantes da classe são a rosiglitazona e a pioglitazona. As tiazolidinadionas (glitazonas) possuem início de ação lento, sendo o efeito máximo atingido cerca de um a dois meses, após início do tratamento. As glitazonas ligam-se a um receptor nuclear denominado receptor ativado por proliferadores de peroxissomo- γ (PPAR- γ), o qual forma um complexo com o receptor de retinóide X (RXR), o complexo PPAR γ -RXR. O PPAR γ está presente principalmente no tecido adiposo, mas também é encontrado no músculo e no fígado (ARAUJO; BRITTO; CRUZ, 2000, RANG et al., 2011).

Quando o complexo PPAR γ -RXR liga-se ao DNA, promove a transcrição de diversos genes, cujos produtos são importantes na via de sinalização de insulina, entre eles estão a lipoproteína lipase, o Glut-4 e a proteína ligadora de ácido graxo do adipócito. Dessa forma, as glitazonas contribuem para redução da produção hepática de glicose e aumentam a captação de glicose pelo músculo, através do aumento da efetividade da insulina endógena (ARAUJO; BRITTO; CRUZ, 2000, RANG et al., 2011).

As glitazonas apresentam metabolização hepática e tempo de meia-vida de aproximadamente 7 horas, porém o metabólito ativo possui uma meia-vida de até 24 horas. Os efeitos colaterais mais comuns incluem ganho de peso, retenção hídrica e aumento no risco de fraturas (RANG et al., 2011).

4.5.6 Inibidores da DPP-IV

Os efeitos dessa classe de medicamentos são baseados nos efeitos glicorregulatórios das incretinas, principalmente do “Glucagon Like Polypeptide 1” (GLP-1) e do “Gastric Inhibitory Polypeptide” (GIP) (DRUCKER; NAUCK, 2006).

Os níveis aumentados de glicemia após as refeições faz com que as incretinas influenciem na resposta das ilhotas de Langerhans e potencializem a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas (DAVIDSON; PARENTE; GROSS, 2007). Cerca de 70% da secreção de insulina pós prandial é devido à ação das incretinas (CHACRA, 2006). No estado pós-prandial, em pacientes DM2, os níveis de GLP-1 estão diminuídos, o que reduz a secreção de insulina sem supressão do glucagon (DRUCKER; NAUCK, 2006).

O GLP-1 retarda o esvaziamento gástrico, suprime a secreção de glucagon e aumenta a saciedade, diminuindo o apetite. A enzima Dipeptidil Peptidase IV (DDP-IV) inativa o GLP-1, o que determina um tempo de atividade muito breve da incretina. O uso de inibidores dessa enzima aumentam em duas a três vezes os níveis de GLP-1. As gliptinas fazem parte de uma classe mais nova de antidiabéticos orais que atuam inibindo a DPP-IV, o que retarda a degradação das incretinas (DRUCKER; NAUCK, 2006).

Quando utilizados em monoterapia, os inibidores da DPP-IV podem levar a uma redução da HbA1c entre 0,6% e 1,8%. Como ocorre com os outros agentes orais, a redução é maior nos pacientes que têm hemoglobina glicada inicial acima de 9% (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009).

A incidência de efeitos colaterais é baixa, mas podem ocorrer náuseas, diarreia, infecções do trato respiratório superior e aumento na contagem dos leucócitos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2009).

No Brasil, estão disponíveis a sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina e a linagliptina.

4.5.6.1 Sitagliptina

A sitagliptina inibe aproximadamente 80% da atividade da DPP-IV, produzindo um aumento de duas vezes do GLP-1, o que contribui para um melhor controle glicêmico (DRUCKER; NAUCK, 2006).

Num estudo controlado por placebo, vildagliptina 100 mg por via oral, administrada diariamente durante 4 semanas em pacientes com DM2 e dieta controlada aumentou significativamente os níveis de GLP-1 e reduziu a hiperglicemia pós-prandial, a glicemia de jejum e os níveis de glicose em 24 horas (BAGGIO; DRUCKER, 2007).

Um estudo com 743 pacientes avaliou o efeito da sitagliptina em pacientes tratados com dieta e exercício sem controle glicêmico (HbA1c média de 7,9%). Foram formados grupos tratados com placebo (n = 125), 5 mg (n = 125), 12,5 mg (n = 123) e 25 mg (n = 123) de sitagliptina em dose única diária. Também foi formado um grupo que recebeu 50 mg de sitagliptina (n= 124) duas vezes dia e outro que recebeu 5 mg de glipizida dia (n = 123). Os resultados mostraram que sitagliptina promoveu reduções significativas na HbA1c e na glicemia de jejum em pacientes tratados em relação ao placebo. Entre todas as doses, o esquema de 50 mg de sitagliptina, duas vezes por dia, mostrou o maior eficácia no controle glicêmico. Sitagliptina mostrou-se bem tolerada pelos pacientes, com índices de hipoglicemia e ganho de peso semelhante ao placebo, porém mais baixos que os tratados com glipizida (SCOTT; SANCHEZ; STEIN, 2007).

Estudo duplo-cego, realizado por Aschner e colaboradores, pacientes com idades entre 18 e 75 anos com DM2, com HbA1c média 8%, foram randomizados para receber sitagliptina 100 mg dia (n = 238), sitagliptina 200 mg dia (n = 250) ou placebo (n = 253). Ambos tratados com sitagliptina apresentaram redução estatisticamente significativa em relação ao placebo. A sitagliptina também melhorou a função das células β , que foi avaliada pela proporção de pró-insulina / insulina no modelo de avaliação da homeostase da função das células beta (HOMA- β) (ASCHNER et al., 2006).

Outro estudo que comparou a sitagliptina com glipizida mostrou redução idêntica nos níveis de HA1c após 1 ano, com menos hipoglicemias e ganho de peso

no grupo tratado com sitagliptina. Os episódios de hipoglicemia ocorreram em 32% dos doentes tratados com glipizida, mas apenas em 5% dos tratados com sitagliptina (BLOOMGARDEN, DREXLER, 2008).

4.5.6.2 Vildagliptina

A vildagliptina é um potente inibidor da DPP-IV. O benefício de monoterapia com vildagliptina em pacientes com hiperglicemia leve foi avaliada numa série de estudos que mostram os efeitos positivos do tratamento sobre o controle da glicose e a função das células β (DEJAGER; SCHWEIZER; FOLEY, 2012).

Pratley e colaboradores observaram uma redução na taxa de hemoglobina glicada, em pacientes com HbA1c de foi 8mg/dL tratados com 25 mg/dia de vildagliptina, de 0,6% em relação ao grupo tratado com placebo (PRATLEY et al., 2006).

Outro estudo avaliou a eficácia e tolerabilidade da vildagliptina 50 mg/dia, em pacientes com DM2, virgens de tratamento, com HbA1c entre 6,2 e 7,5%. Foi observado que a dose de 50 mg é bem tolerada, reduz significativamente a hemoglobina glicada e a glicemia pós-prandial, quando comparada ao grupo tratado com placebo (SCHERBAUM et al., 2008).

Outro estudo mostra que o tratamento com vildagliptina reduz clinicamente e significativamente a HbA1c em cerca de 1%, não promove ganho de peso e não demonstra risco de hipoglicemia. Foi observado que os pacientes com HbA1c basal > 8,0% tiveram duas vezes mais reduções da HbA1c com o uso da vildagliptina que os pacientes que apresentavam HbA1c basal < 8,0%. Nesse estudo também foram avaliados os efeitos colaterais da vildagliptina em relação à metformina. No grupo metformina, o dobro dos pacientes apresentou efeitos adversos gastrointestinais, e teve uma incidência de 3-4 vezes maior de náuseas, diarreia e dor abdominal (DEJAGER; SCHWEIZER; FOLEY, 2012).

Em um estudo que comparou o uso de vildagliptina + metformina e placebo + metformina, foi observado que o primeiro apresentou redução nos valores de HbA1c de 0,7% nas primeiras doze semanas. Nas quarenta semanas subsequentes, foi

observado um aumento na HbA1c de 0,066% nos pacientes que receberam placebo+vildagliptina, enquanto no outro houve um aumento de somente 0,013%. Os autores acreditam que o uso de vildagliptina, quando associada à metformina, melhora ainda mais a função das células β e, possibilita melhor controle glicêmico (AHREN et al., 2005).

Fonseca e colaboradores, durante 24 semanas, observaram o efeito da vildagliptina (n = 144, 50 mg duas vezes por dia) e placebo (n = 152) em pacientes inadequadamente controlados com insulina (HbA entre 7,5 e 11%). Os resultados mostraram que a vildagliptina em combinação com insulina reduziu a HbA1c em 0,7%, enquanto a insulina sozinha reduziu a HbA1c em 0,2%. A incidência de eventos adversos foi similar nos dois grupos, porém os eventos de hipoglicemia foram menos freqüentes (p <0,001) e menos grave (p <0,05) em pacientes que receberam vildagliptina do que naqueles que receberam placebo (FONSECA et al., 2007).

4.5.6.3 Saxagliptina

A saxagliptina foi recém aprovada pelo FDA, após um estudo com mais de 5 mil pessoas. Segundo os resultados, durante a fase de testes, pessoas que receberam a Saxagliptina tiveram seus níveis glicêmicos estabilizados, nas três medidas de controle avaliadas: HbA1c, glicose plasmática de jejum e glicose pós-prandial, tanto em monoterapia como em conjunto com metformina, sulfoniluréias e glitazonas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA).

Em um estudo controlado com placebo, 401 pacientes com DM2 e HbA1c entre 7,0% a 10,0% receberam tratamento com saxagliptina 10 mg/dia, durante seis meses e foi observado uma redução na HbA1c em 0,54% (KLONOFF, 2010).

4.5.6.4 Linagliptina

A linagliptina foi aprovada na Europa e nos EUA em 2011 para uso em monoterapia, quando a metformina é contra-indicada, ou em combinação com metformina. Em monoterapia, a linagliptina reduz até 1,1% a HbA1c e também parece melhorar a função das células β (TASKINEN et al., 2011).

5.0 ESQUEMA TERAPÊUTICO DIABETES

Na abordagem do paciente DM2 é fundamental a observação dos níveis glicêmicos, através da associação dos níveis de HbA1c, valores de automonitorização capilar, glicemia de jejum e após sobrecarga de glicose. Além disso, uma investigação criteriosa de complicações, como lesão em órgão-alvo, é de extrema importância (CHACRA et al., 2005).

Como os principais órgãos acometidos são os rins, a retina e as extremidades dos membros inferiores, devem ser realizados exames de microalbuminúria, avaliação oftálmica e exames do pé diabético, para detectar, acompanhar e prevenir o desenvolvimento de lesões. Perfil lipídico, peso, medida da circunferência abdominal e pressão arterial também devem ser monitorados (CHACRA et al., 2005).

Em pacientes que apresentam sobrepeso e predisposição a resistência insulínica, inicia-se o tratamento com metformina (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2003). É a primeira escolha no tratamento, por promover maior redução de morte, acidente vascular cerebral e outros desfechos do diabetes, em comparação à insulina ou às sulfoniluréias (FORMULÁRIO TERAPÊUTICO Nacional, 2010). Além disso, o uso de metformina no paciente com DM2 e insuficiência cardíaca está associado a menor risco de internação e menor taxa de mortalidade em relação a sulfoniluréias, tiazolidinedionas e insulina (EURICH et al., 2005).

Os secretagogos de insulina, como as sulfoniluréias e glinidas, são indicados em pacientes com peso normal ou com perda de peso. Pacientes tratados com sulfoniluréia apresentaram redução significativa do risco para qualquer desfecho relacionado ao diabetes em 12%, para mortes associadas ao diabetes em 10% e para qualquer causa de mortalidade em 6%. Os secretagogos de insulina de ação rápida, glinidas, também se mostraram eficazes na redução da glicemia e da HbA1c, particularmente úteis em pacientes com hiperglicemia pós-prandial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2004).

As gliptinas podem ser utilizadas tanto como 1ª linha, ou na fase mais avançada da doença. O uso das gliptinas como 1ª linha de tratamento é importante, pois é o estágio em que os pacientes ainda apresentam uma população de células beta capazes de responder ao GLP-1 e um nível de HbA1c compatível em atingir as metas para controle glicêmico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007). As gliptinas também são indicadas na fase mais avançada da doença, em função de seu benefício na redução dos níveis de glucagon, em associação com outros medicamentos ou insulina (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

Para os pacientes que apresentam a hemoglobina de jejum normal ou pouco alterada, mas HbA1c acima do valor de referência, é indicado o uso de anti-hiperglicemiante, como metformina, ou glitazonas, ou aqueles que atuam mais na glicose pós prandial, como as glinidas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

6.0 CUSTOS PARA SAÚDE PÚBLICA

Segundo o IDF (*International Diabetes Federation*), em 2011 mais de 366 milhões de pessoas foram diagnosticadas com diabetes e até 2030 a prevalência está estimada em 552 milhões. Os custos relacionados a essa patologia são altos, estima-se que o diabetes causou pelo menos 465 bilhões de dólares em gastos de saúde em 2011 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2012).

O Ministério da Saúde fez um levantamento do número de internações e óbitos por diabetes no Sistema Único de Saúde (SUS), no qual passou de 121.168 hospitalizações em 2008 para mais de 125 mil em 2011. O valor anual de internações ocasionadas pelo diabetes mellitus passou de 53 milhões de reais no ano de 2008 para 65 milhões de reais em 2011 (BRASIL, 2011).

As complicações vasculares de longo prazo constituem 78% do gasto total em diabetes. Segundo a Nota Técnica Secretaria de Atenção à Saúde de 2010, 166 milhões de reais foram aplicados no tratamento de insuficiência renal por complicações do diabetes, o que gerou 78.464 internações no SUS. (BRASIL, 2010).

O diabetes é uma doença crônica que exige muitos cuidados para evitar complicações, que conforme já citado são muito dispendiosas (GOMES et al., 2006). Dentre os cuidados, uma importante estratégia é a manutenção dos valores de HbA1c dentro dos valores desejados, para pacientes em tratamento, e para isso muitas vezes é necessário o adaptação da terapia com o uso de novos medicamentos (GERICH, 2005). A monoterapia com agentes antidiabéticos orais convencionais muitas vezes não consegue alterar o declínio progressivo na função das células- β do diabetes tipo 2 e é insuficiente para sustentar os níveis de HbA1c ao longo do tempo (TRIPLITT et al., 2007)

A rede pública oferece basicamente metformina, uma sulfoniluréia e a insulina. A combinação de sulfonilureia + metformina pode ser eficaz, mas não pelo resto da vida. Nessas condições, o próximo passo seria a insulinização, também eficaz no tratamento do diabetes tipo 2 mas, além de dispendiosa, pode comprometer o índice de adesão do paciente ao tratamento devido a rejeição aos tratamentos injetáveis (NETTO, 2012).

Diante disso, fica caracterizada a necessidade da padronização de um medicamento oral, com alta eficácia e baixos níveis de efeitos adversos, que não promova aumento de peso e não aumente o risco de hipoglicemias, ou seja, um medicamento com o perfil terapêutico das gliptinas, que são eficazes quando usados em monoterapia, ou em associação.

Em curto prazo esses novos medicamentos, apresentam custos mais elevados, quando comparados com as terapias já utilizadas. No entanto, deve-se considerar que, em longo prazo, melhores serão os resultados terapêuticos. Logo,

menor será o aparecimento de complicações, as quais são as mais onerosas para os serviços de saúde. Desse modo, o uso das gliptinas está associado a economias futuras nos sistemas de saúde (NITA et al., 2011). Reforçando esta idéia, uma revisão sistemática sobre a relação custo-benefício que avaliou os tratamentos propostos para o diabetes tipo 2 apresentou evidências contundentes para classificar o controle glicêmico intensivo (com inibidores da DPP-IV), como proposto no “Modelo de Desfechos do UKPDS”, quando comparado com estratégias de controle glicêmico convencional (LI et al., 2010). Reforçando ainda mais esta idéia, outro estudo relatou que inibidores de DPP-IV demonstraram ser uma terapia poupadora de recursos ou melhor custo-efetiva, quando comparados à outras terapias medicamentosas já utilizadas (MCEWAN; EVANS; BERGENHEIM, 2010).

7.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A hipertensão e o diabetes são doenças crônicas, multifatoriais, de fácil diagnóstico e tratamento, porém de difícil adesão, pois o processo incluiu mudança nos hábitos de vida e participação ativa do indivíduo. As complicações decorrentes dos pacientes não controlados são altamente dispendiosas para os serviços de saúde;
- Os medicamentos das classes dos diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), agonistas alfa-2 adrenérgicos e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (AT1) disponibilizados pelo município de Criciúma, para o tratamento da hipertensão, estão de acordo com as principais diretrizes do assunto e com a RENAME. A programação e aquisição desses medicamentos desse ser observada, para o tratamento não ser interrompido pela falta de medicamentos;
- Com relação aos betabloqueadores, conforme discutido, deve ser considerada a inclusão de betabloqueadores de 2ª. ou 3ª. geração, dentre os quais o que parece ser mais custo efetivo é o carvedilol;
- A importância da equipe multiprofissional, com destaque para o médico e farmacêutico, na abordagem do paciente hipertenso conduz uma melhor adesão ao tratamento, com melhores resultados terapêuticos;
- Assim como para hipertensão, os medicamentos disponibilizados pelo município para o diabetes estão de acordo com principais diretrizes do assunto e com a RENAME;
- Com relação às sulfoniluréias, a inclusão da glimepirida é de extrema relevância, pois apresenta maiores benefícios e menos efeitos adversos, quando comparada a glibenclamida e glicazida. A glimepirida pode ser utilizada por pacientes com insuficiência renal e está padronizada na RENAME;
- A sensibilização dos gestores sobre os benefícios das gliptinas faz-se necessário, a fim de reforçar a importância da inclusão dos inibidores da DDP-IV na rede

pública. Num primeiro momento, a disponibilidade das gliptinas poderia ser através de protocolo clínico, no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, nesse caso, de responsabilidade do estado;

- A inclusão das gliptinas no Sistema Único de Saúde (SUS) é fundamental para obtenção de um melhor controle glicêmico dos pacientes e, a longo prazo, diminuir os custos com o tratamento das complicações decorrentes do diabetes.

REFERÊNCIAS

- AHREN, Bo et al. Improved mealrelated beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin in metformin-treated patients with type 2 diabetes over 1 year. **Diabetes Care**, v. 28, n. 8, p.1936-1940, aug. 2005.
- ASCHNER, Pablo et al. Effect of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin as Monotherapy on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 29, n. 12, p.2632-2637, dez. 2006.
- ARAÚJO, Leila Maria Batista; BRITTO, Maria M. dos Santos; CRUZ, Thomaz R. Porto da. Tratamento do Diabetes Mellitns do Tipo 2: Novas Opções. **Arq Bras Endocrinol Metabo**, Sao Paulo, v. 44, n. 6, p.509-518, dez. 2000.
- AZIZ, Marina Meneses; CALVO, Maria Cristina Marino; D'ORSI, Eleonora. Medicamentos prescritos aos idosos em uma capital do Sul do Brasil e a Relação Municipal de Medicamentos. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 1, p.52-64, jan. 2012.
- BANGALOR, Sripal; SAWHNEY, Sabrina; MESSERL, Franz H. Relation of Beta-Blocker–Induced Heart Rate Lowering and Cardioprotection in Hypertension. **J Am Coll Cardiol**. New York, p. 1482-1489, oct. 2008.
- BAGGIO, Laurie L; DRUCKER, Daniel J. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP, **Gastroenterology**, v. 132, n. 6, p. 2131–2157, may. 2007.
- BLOOMGARDEN, Zachary; DREXLER, Andrew. What role will “gliptins” play in glycemic control?. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 75, n.4, p. 305-310, apr. 2008.
- BOMBIG, Maria Teresa Nogueira; PÓVOA, Rui. Interactions and associations of drugs in antihypertensive treatment – Calcium channel blockers. **Rev Bras Hipertens.**, v. 16, n. 4, p. 226-230, 2009.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde /Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 58 p. – (Cadernos de Atenção Básica; 16) (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2006.
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). *Procedimentos hospitalares do SUS*. [Acesso: 08 de Junho de 2012]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral da Média e Alta Complexidade. *Nota Técnica 36/2010/DESD/SE/MS, de 02 de julho de 2010. Estimativa do Custo do Procedimento de Hemodiálise II*. [Acesso: 03 de Junho de 2012]. Disponível em: http://www.sbn.org.br/pdf/23_apresentacao.pdf.

Brasil. Ministério da Saúde. Grupo Hospitalar Conceição. Protocolo de Hipertensão Arterial Sistêmica para a Atenção Primária em Saúde; organização de Sandra Rejane Soares Ferreira... /et.al/; ilustrações de Maria Lúcia Lenz. -- Porto Alegre: Hospital Nossa Senhora da Conceição, 2009.

CHAMORRO, Miguel Ángel Rodríguez et al. Efecto de la actuación farmacéutica en la adherencia del tratamiento farmacológico de pacientes ambulatorios con riesgo cardiovascular (Estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO). **Atencion Primaria**, Toledo, v. 43, n. 5, p.245-253, jan. 2011.

CHACRA, Antonio R. Efeito fisiológico das incretinas. **Johns Hopkins Advanced Studies in Medicine**, v. 6, n. 7, p.613-617, jul. 2006.

CHACRA, A. R. et al. An algorithm for the treatment of type 2 diabetes in Latin America. **Diabetes Obes Metab**, v.7, n.2, p.148-60, mar. 2005.

COELHO, Eduardo Barbosa; NOBRE, Fernando. Recomendações práticas para se evitar o abandono do tratamento anti-hipertensivo. **Rev Bras Hipertens** v. 13, n.1, p. 51-54, 2006.

COSTA, Juvenal Soares Dias da et al. Cost-effectiveness of hypertension treatment: a population-based study. **Revista Paulista de Medicina**, São Paulo, v. 120, n. 4, p.100-104, 2002.

CUSI K, DEFRONZO R. Metformin: a review of its metabolic effects. **Diabetes Rev**, v. 6, p.89-131, 1998.

DANCHIN, N et al. Role of previous treatment with sulfonylureas in diabetes patients with acute myocardial infarction: results from a nationwide french registry. **Diabetes Metab Res Ver**, v. 21, n. 2, p.143-149, apr. 2005.

DAVIDSON, Jaime A.; PARENTE, Erika B.; GROSS, Jorge L.. Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: innovative treatment therapies for type 2 diabetes. **Arq Bras Endocrinol Metab**, Sao Paulo, v. 56, n. 6, p.1039-1049, set. 2008.

DELL'ACQUA, Magda Cristina Queiroz et al. Comunicação da equipe multiprofissional e indivíduos portadores de hipertensão arterial. **Rev. Latino-am. Enfermagem**, Ribeirao Preto, v. 5, n. 3, p.43-48, jul. 1997.

DRUCKER, Daniel J; A NAUCK, Michael. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. **Lancet**, Toronto, v. 368, n. 1, p.1696-1705, nov. 2006.

ELWYN, Glyn; EDWARDS, Adrian; BRITTEN, Nicky. "Doing prescribing": how doctors can be more effective. **BMJ**, v. 327, n. 1, p.327-327, oct. 2003.

EURICH, Dean T. et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*, v. 28, p. 2345-2351, 2005.

FARDELONE, Lucídio Cristóvão; BRANCHI, Bruna Angela. Mudanças recentes no mercado farmacêutico. **Revista Fae**, Curitiba, v. 9, n. 1, p.139-152, jun. 2006.

FIGUEIREDO NETO, Jose Albuquerque de; AMDY, Charles; GRUPI, Cesar. Efeitos do tartarato de metoprolol em pacientes portadores de insuficiência cardíaca. **Arq. Bras. Cardiol**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 3, p.329-335, set. 2006.

FONSECA, V. et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. **Diabet.**, v.50, n. 6, p. 1148-1155, jun. 2006.

Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 1135 p.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

GERICH, J. The importance of tight glycemic control. **Am J Med**, v. 118, n. 9, p. 7-11. sep. 2005.

GOMES, Marília de Brito et al. Prevalence of Type 2 Diabetic Patients Within the Targets of Care Guidelines in Daily Clinical Practice: A Multi-Center Study in Brazil. **Rev Diabetic Stud**, v. 3, n. 2, p.82-87, ago. 2006.

HERNÁNDEZ, R.H. et al. Comparative effects of amlodipine and nifedipine GITS During treatment and after missing two doses. **Blood Press Monit**, v. 6, n. 1, p.47-57, fev. 2001.

Helfand, Mark; Peterson, Kim; Dana, Tracy. Drug class review on beta adrenergic blockers. 2007.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *Diabetes Atlas*. 3. ed. Brussel, 2006.

International Diabetes Federation. *Who are you*. [Acesso: 10 de novembro de 2013]. Disponível em: <http://www.idf.org/who-we-are>

ISRAILI, Z., H. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. **J Hum Hypertens.**, v. 14 , n. 1, p, 73-86, apr. 2000

- KLONOFF, David C. Incretin Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. **Adv Ther**, v. 27, n. 12, p. 881-894, 2010.
- LI, Rui et al. Cost-Effectiveness of Interventions to Prevent and Control Diabetes Mellitus: A Systematic Review. **Diabetes Care**, v. 33, n. 8, p.1872-1894, ago. 2010.
- LIBERMAN, Alberto. Aspectos epidemiológicos e o impacto clínico da hipertensão no indivíduo idoso. **Revista Brasileira Hipertensão**, Campinas, v. 14, n. 1, p.17-20, ago. 2007.
- LOYOLA FILHO, Antônio I de et al. Influência da renda na associação entre disfunção cognitiva e polifarmácia. **Rev Saúde Pública**, Belo Horizonte, v. 42, n. 1, p.89-99, jul. 2008.
- LUCCIA, Nelson de. Doença vascular e diabetes. **J Vas Bras**, Sao Paulo, v. 2, n. 1, p.49-60, 2003.
- MANSUR, Antonio de Padua; FAVARATO, Desidério. Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo: Atualização 2011. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 99, n. 2, p.755-761, mar. 2012.
- MARIN N, LUIZA VL, OSÓRIO-DE-CASTRO CGS, MACHADO-DOS-SANTOS S. **Assistência farmacêutica para gerentes municipais**. Rio de Janeiro: Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde; 2003.
- MARTINS, Rosa. Anti-hipertensivos. In: Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 1135 p.
- MCMURRAY, J. The health economics of the treatment af hyperlipidemia anda hypertension. **Am J Hypertension.**, v. 12, p. 99-104, oct. 1999.
- 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**, v. 12, n. 7, p.623-630, jan. 2010.
- METRA, M. et al. Differential effects of b-blockers in patients with heart failure: A prospective, randomizedm doubleblind comparison of long-term effects of metoprolol versus carvedilol. **Circulation**, v. 102, n. 1, p. 546-551, aug, 2000.
- MOREIRA, Gisela C et al. Evaluation of the awareness, control and cost-effectiveness of hypertension treatment in a Brazilian city: populational study. **J Hypertens**, SÃO Paulo, v. 27, n. 9, p.1900-1907, set. 2009.

NATHAN, D. M. B. et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. **Diabetologia**, v. 52, p.17–30, 2009.

NETTO, Augusto Pimazoni. Os antidiabéticos disponíveis na rede pública são suficientes para um tratamento adequado?. **Rev Diabetes**, v. 19, n. 2, p.10, 2012.

NIGRO, Doroth; FORTES, Zuleica Bruno. Efeitos farmacológicos dos diuréticos e dos bloqueadores dos canais de cálcio. **Rev Bras Hipertens.**, v.12, n.2, p.103-107, 2005.

NITA, Marcelo Eidi et al. Custo-efetividade e impacto orçamentário da saxagliptina como terapia adicional à metformina para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 no sistema de saúde suplementar do Brasil. **Rev Assoc Med Bras**, São Paulo, v. 58, n. 3, p.294-301, dez. 2011.

NOGUEIRA, Danielle et al. Reconhecimento, tratamento e controle da hipertensão arterial: Estudo Pró-Saúde, Brasil. **Revista Panam Salud Publica**, Washington, v. 27, n. 2, p.103-109, fev. 2010.

OGHLAKIAN, Gerard O.; SIPAHI, Ilke; FANG, James C. Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Have We Been Pursuing the Wrong Paradigm? **Mayo Clin Proc**, v. 86, n. 3, p. 531-539, jun. 2011.

PIRES, Claudia Geovana da Silva; MUSSI, Fernanda Carneiro. Refletindo sobre pressupostos para o cuidar/cuidado na educação em saúde da pessoa hipertensa. **Rev Esc Enferm Usp**, Sao Paulo, v. 43, n. 1, p.229-236, abr. 2009.

POOLE-WILSON, P., A.; SWEDBERG, K.; CLELAND, J.,G.,F. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. **Lancet**, v. 362, p.7-13, 2003 (abstract).

POLANCZYK, Carisi Anne. Decisão clínica em hipertensão arterial sistêmica baseada em análises econômicas. **Rev Bras de Hipertensão**, São Paulo, v. 9, n. 1, p.29-34, mar. 2002.

PRATLEY, R.E et al. Twelve week monotherapy with the DPP-4 inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes. **Horm Metab Res**, v. 38, p. 423-428, 2006.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON, G. **Farmacologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

RIBEIRO, Wellington; MUSCARÁ, Marcelo Nicolás. Características farmacocinéticas de antagonistas de cálcio, inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II em humanos. **Rev Bras Hipertens**. v. 8, p. 114-124, 2001.

KOROLKOVAS, Andrejus; FRANÇA, Francisco Faustino de Albuquerque Carneiro de; CUNHA, Bruno Carlos de Almeida. **DICIONARIO TERAPEUTICO GUANABARA**. 17. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010

ROGLIC, Gojka et al. The Burden of Mortality Attributable to diabetes. **Diabetes Care**, Geneva, v. 28, n. 9, p.2130-2135, set. 2005.

SACCO I.,C.,N., et al. Avaliação das perdas sensório-motoras do pé e tornozelo decorrentes da neuropatia diabética. **Revista Brasileira de Fisioterapia, São Carlos**, v. 11, n. 1, p.27- 33, fev. 2007.

SAENZ CALVO, A. et al. Metformin for type-2 diabetes mellitus. Systematic review and meta-analysis. **Aten Primaria**, v. 36, n. 4, p.183- 91, sep. 2005.

SANTOS, Zélia Maria de Sousa Araújo et al. Adesão do cliente hipertenso ao tratamento: análise com abordagem interdisciplinar. **Texto Contexto - Enferm**, Florianópolis, v. 14, n. 3, p.332-340, set. 2005.

SCOTT R, WU M, SANCHEZ M, STEIN P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. **Int J Clin Pract**, v. 61, p.171-80, 2007 (abstract).

SEGAL, P. et al. Efficacy and safety of miglitol therapy compared with glibenclamide in patients with NIDDM inadequately controlled by diet. **Diabetes Care** 1997, v. 36, n. 4, p. 687-691, may, 1997.

SENDON, Jose Lopez et al. Expert consensus document on b-adrenergic receptor blockers. **European Heart Journal**. Madrid, p. 1341-1362, 2004.

SHAH, S.U.; ANJUM, S.; LITTLER, W.A. Use of diuretics in cardiovascular disease: (2) hypertension. **Postgrad Med J**, v. 80, n. 2, p. 271-276, 2004.

SILVA, Giovanio Vieira da et al. Qual a Diretriz de Hipertensão Arterial os Médicos Brasileiros Devem Seguir? Análise Comparativa das Diretrizes Brasileiras, Européias e Norte-Americanas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Sao Paulo, v. 83, n. 2, p.179-181, Aug. 2004.

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

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: SBD; 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus - **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Rio de Janeiro: Diagraphic. 2007. 168 p.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Consenso Brasileiro sobre diabetes. Diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito tipo 2.** Rio de Janeiro: Diagraphic. 2003.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 3 ed São Paulo: A. Araújo Silva Farmacêutica, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. Disponível em <http://www.endocrino.org.br/diabetes-tipo-2-novo-medicamento/>. Acesso em 01-12-2013.

STAFYLAS, Panagiotis C; SARAFIDIS, Pantelis A. Carvedilol in hypertension treatment. **Vasc Health Risk Mana.** Vasc Health Risk Management, p. 23-30, 2008.

STRANDE, L. Re-visioning the profession. **J. Am. Pharm. Assoc.**, v.37. p.474-8, 1997.

TASKINEN, Marja Riitta et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 13, p. 65–74, 2011.

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, n. 4-5230. aug. 2004.

TOAL, Corey B.; MEREDITH, Peter A.; ELLIOTT, Henry L.. Long-acting dihydropyridine calcium-channel blockers and sympathetic nervous system activity in hypertension: A literature review comparing amlodipine and nifedipine GITS. **Bloos Press.** Glasgow, v. 21, n. 1, p. 3-10, 2012.

TRIPLITT, Curtis; MCGILL, Janet B; PORTE JR, Daniel; CONNER, Christopher S. The changing landscape of type 2 diabetes: the role of incretin-based therapies in managed care outcomes. Supplement to **Journal of Managed Care Pharmacy (JMCP)** Vol. 13, No. 9, S-c, December 2007.

Wiysonge, C. et al., 2007. Beta-blockers for hypertension (Review). The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2007, Issue 1.

WRIGHT, Jonelle E.; WILLIS, Garth J.; EDWARDS, Marilyn S. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcome in high-risk hypertensive patients to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). **Jama**, Houston, v. 288, n. 23, p.2981-2196, dec. 2003.

WEIR, M., R. Beta-blockers in the treatment of hypertension: are there clinically relevant differences? **Postgrad Med J**, v. 121, n. 3, p. 90-98, may. 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diabetes Programme. Disponível em:

<www.who.int/diabetes/facts/world_figures/em>.

World Health Organization. The world medicines situation. Geneva: World Health Organization; 2004.

WRIGHT, J.M.; LEE, CH.; CHAMBER, G.K. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a first-line drug. **CMAJ**, v. 161, p. 25-32, 1999.