

Perfil dos Medicamentos Antidiabéticos Dispensados pelo Programa “Aqui Tem Farmácia Popular” no Estado da Bahia

Profile of Antidiabetic Drugs Dispensed by the Program “Aqui Tem Farmácia Popular” in the State of Bahia

Êuder Reis Dias¹

RESUMO

Objetivo: Este trabalho avaliou o perfil dos medicamentos antidiabéticos dispensados pelo programa “Aqui Tem Farmácia Popular” no estado da Bahia. **Metodologia:** Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, com abordagem quantitativa realizado no período de outubro de 2006 a dezembro de 2014 com dados secundários fornecidos pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (Ministério da Saúde). **Resultados:** A partir de 2011, observa-se um aumento expressivo nas quantidades dispensadas dos antidiabéticos disponibilizados pelo programa “Aqui Tem Farmácia Popular”. O cloridrato de metformina 850 mg (Met850) apresentou uma maior dispensação em relação aos demais antidiabéticos orais (50,55%; $p < 0,0001$), seguido pela glibenclamida 5mg (Glib5) (33,80%; $p < 0,0001$). Met850 e Glib5 apresentaram uma diferença menor entre si ($p < 0,01$). Metformina de ação imediata (500 mg) (Met500) e prolongada (500mg) (Met_p500) não diferiram entre si ($p > 0,05$) no período considerado (10/2006 a 12/2014). Porém, quando se considera a data a partir do primeiro registro da dispensação da MetP₅₀₀ (05/2009), essa diferença foi significativa ($p < 0,0001$). Entre os antidiabéticos injetáveis, a insulina humana (IH) apresentou uma maior dispensação (92,74%; $p < 0,0001$) em relação à insulina humana regular (IHR₁₀₀) (ambas 100 UI/mL). **Conclusão:** A escolha do antidiabético adequado deve promover a normalização e controle dos níveis glicêmicos dos pacientes, além de garantir sua segurança e adesão ao tratamento.

DESCRITORES

Diabetes mellitus. Antidiabéticos. Farmácia Popular do Brasil. Distúrbios metabólicos.

ABSTRACT

Objective: This study evaluated the profile of antidiabetic drugs dispensed by the program “Aqui Tem Farmácia popular” in the state of Bahia. **Methodology:** This is a descriptive, retrospective study with a quantitative approach conducted from October 2006 to December 2014 with secondary data provided by the Secretariat of Science, Technology and Strategic Inputs (Ministry of Health). **Results:** From 2011, there has been a significant increase in the amounts of the antidiabetics dispensed by the “Aqui Tem Farmácia Popular” program. Metformin hydrochloride 850 mg (Met850) showed a higher dispensing compared to other oral antidiabetics (50.55%; $p < 0.0001$), followed by glibenclamide 5mg (Glib5) (33.80%; $p < 0.0001$). Met850 and Glib5 showed a smaller difference each other ($p < 0.01$). Metformin of immediate action (500 mg) and prolonged (500mg) did not differ from each other ($p > 0.05$) in the period (10/2006 a 12/2014). However, when considering the date from the first record of the dispensing of MetP500 (05/2009), this difference was significant ($p < 0.0001$). Among injectable antidiabetics, human insulin showed a higher dispensing compared to regular human insulin (both 100 IU/mL). **Conclusion:** The choice of appropriate antidiabetic should promote the normalization and control of glycemic levels of patients, in addition to ensuring their safety and adherence to treatment.

DESCRIPTORS

Diabetes mellitus. Antidiabetics. Farmácia Popular do Brasil. Metabolic disturbances.

¹ Doutor em Biotecnologia pela Universidade Estadual de Feira de Santana. Farmacêutico.

Diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica caracterizada por uma elevação dos níveis de glicose no sangue que ocorre devido a uma produção insuficiente de insulina, ou pela sensibilidade reduzida a esse hormônio^{1,2}. Essa doença é classificada em diferentes tipos, porém, os mais comuns são os tipos 1 e 2. A DM do tipo 1 (T1DM) é caracterizada pela destruição autoimune das células β do pâncreas^{1,3}, enquanto que o tipo 2 (T2DM) se caracteriza pela presença de resistência periférica à insulina, além do comprometimento da função das células β pancreáticas^{1,4}.

A T1DM ocorre em indivíduos de qualquer idade, porém, é mais prevalente em crianças^{1,3,5}. Por outro lado, a T2DM é prevalente em indivíduos adultos⁴, podendo, também, acometer crianças¹. A T2DM é o tipo mais comum de diabetes no mundo, representando cerca de 90% de todos os casos^{4,6}. Os fatores de risco associados ao desenvolvimento da T1DM envolvem predisposição genética, fatores imunes e ambientais^{1,3}. Embora a predisposição genética também seja um fator de risco para a T2DM, o estilo de vida e a dieta têm papéis cruciais no desenvolvimento dessa doença^{1,4}.

Estima-se que, mundialmente, em 2045, seiscentas e noventa e três milhões de pessoas terão diabetes⁶. Essa doença está entre as 3 principais doenças não-transmissíveis (DNTs) que representam mais de 80 % de todas as mortes prematuras por DNTs no mundo⁶. Em 2015, o número de mortes causados pela DM foi estimado em 5 milhões⁷. No Brasil, a mortalidade por DM corresponde a mais da metade do total de mortes registradas nas Américas do Sul e Central⁷. O Brasil apresenta o maior número de adultos diabéticos e o terceiro maior

número de crianças e adolescentes com T1DM das Américas do Sul e Central⁷. Estima-se que, em 2045, o número de indivíduos diabéticos seja de 20,3 milhões neste país⁸. A Bahia é o estado com o maior número de casos de diabetes no Nordeste do Brasil⁹.

Pacientes diabéticos (T1DM ou T2DM) apresentam um maior risco de hospitalização, quando comparado a pacientes não-diabéticos^{10,11} e muitas dessas internações são ocasionadas por doenças relacionadas à diabetes^{10,12}. No Brasil, as internações hospitalares devido à DM e doenças relacionadas, representaram 4,8% das hospitalizações totais registradas em 2014¹². No período de 2013 a 2017, a Bahia foi o estado que apresentou o maior número de internações hospitalares por diabetes mellitus, ou suas complicações, no Nordeste do Brasil, representando 31% (42.306 internações) de todas as internações registradas nesta região¹³.

Os gastos com cuidados de saúde para pacientes diabéticos são duas vezes maiores, quando comparados aos gastos com indivíduos não-diabéticos¹⁴. Em 2019, foi estimado que os gastos mundiais com saúde relacionados à diabetes foram de 760 bilhões de dólares⁷. Nas regiões das Américas do Sul e Central, esses gastos foram de, aproximadamente, 60 bilhões de dólares em 2019⁷. Nesse mesmo ano, o Brasil ficou entre os três países com os maiores gastos em saúde relacionados à DM (52,3 bilhões de dólares), ficando atrás dos Estados Unidos e China⁷. Na Bahia, entre os anos de 2013 e 2017, foram gastos 25,5 milhões de reais (4,73 milhões de dólares – cotação: USD 1 = BR\$ 5,39) no tratamento de pacientes portadores de diabetes mellitus¹⁵.

Nesse contexto, é de extrema

importância a busca de um controle efetivo dos níveis glicêmicos com o intuito de reduzir os riscos de complicações relacionadas à DM e reduzir, também, os impactos causados por essa doença, e suas complicações, na saúde pública. Em 2001, o Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus, buscou aumentar o acesso da população portadora de diabetes no Brasil aos serviços de saúde, objetivando reduzir a morbimortalidade através do diagnóstico precoce e do tratamento e acompanhamento desses pacientes¹⁶. Em 2004, o Governo Federal, visando facilitar o acesso da população a medicamentos para o tratamento da DM, lançou o programa “Farmácia Popular do Brasil” - FPB¹⁷. Em 2006, a expansão do programa FPB, denominado “Aqui Tem Farmácia Popular” – ATFP, permitiu que a rede privada de farmácias e drogarias participassem do programa, ampliando seu alcance^{17,18}. O programa ATFP passou a disponibilizar medicamentos para o tratamento da DM, entre outras doenças, gratuitamente através da campanha “Saúde Não Tem Preço”¹⁹.

Considerando a importância do programa “Aqui Tem Farmácia Popular” em garantir o acesso a medicamentos para o tratamento da DM, o presente trabalho teve como objetivo avaliar o perfil dos medicamentos dispensados por este programa no estado da Bahia para o tratamento da diabetes mellitus, no período de outubro de 2006 a dezembro de 2014.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, com abordagem quantitativa que avaliou o perfil dos medicamentos dispensados pelo programa “Aqui tem Farmácia Popular” (ATFP) para o tratamento

da diabetes mellitus no estado da Bahia no período de outubro de 2006 a dezembro de 2014. A Bahia é o quarto estado mais populoso do Brasil, com uma população que ultrapassa a marca de 15 milhões habitantes e uma expectativa de vida variando de 68,83 (para homens) a 77,92 (para mulheres) anos²⁰. Os dados secundários sobre os medicamentos no período considerado foram fornecidos pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde e são referentes ao número de unidades dispensadas no Estado da Bahia no período considerado (10/2006 – 12/2014)²¹. Estes dados foram solicitados a partir do sítio eletrônico do programa Farmácia Popular do Brasil (<http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/farmacia-popular>). Os medicamentos que fazem parte do programa ATFP para o tratamento da diabetes mellitus são: Insulina humana 100 UI/mL (IH100), insulina humana regular 100 UI/mL (IHR₁₀₀), glibenclamida 5mg (Glib5), cloridrato de metformina 500mg (Met500), cloridrato de metformina 850mg (Met850) e cloridrato de metformina 500 mg de ação prolongada (MetP₅₀₀). Nos dados fornecidos pela SCTIE²¹, as formas farmacêuticas líquidas (IH100 e IHR₁₀₀) e sólidas (Met850, Met500, MetP₅₀₀ e Glib5) são registradas no ATFP com diferentes unidades farmacotécnicas (Tabela S1). As unidades de apresentação da IH100 e da IHR₁₀₀ são frasco-ampola, mililitros e Unidade Internacional por mililitro no programa ATFP (Tabela S1). Para a Met850, Met500, MetP₅₀₀ e Glib5, as unidades farmacotécnicas utilizadas são comprimido e miligrama (Tabela S1). A própria SCITIE²¹ forneceu dados referentes ao somatório dos diferentes tipos de unidades farmacotécnicas para cada medicamento (Tabela S1). Em vista disso, os

cálculos foram realizados utilizando o valor total dispensado de acordo com o somatório realizado pela SCITIE, calculado para cada medicamento individualmente e relativo a soma das diferentes unidades farmacotécnicas dispensadas desse mesmo medicamento em cada mês. Os medicamentos foram classificados de acordo com a substância química (antidiabéticos orais, AO) ou origem (insulina) (quinto nível), seguindo o *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC)*²². Nesse sistema, as substâncias são classificadas em cinco diferentes níveis. O sistema possui 14 grupos anatômicos/farmacológicos principais ou 1º nível. Cada grupo principal ATC é dividido em 2ºs níveis, que podem ser grupos farmacológicos ou terapêuticos. Os 3º e 4º níveis são subgrupos químicos, farmacológicos ou terapêuticos e o 5º nível é a substância química²².

Os dados obtidos foram submetidos à análise de variância (*one-way ANOVA*), seguido pelo teste de Tukey (5%). Quando aplicável, o teste *t* de Student foi utilizado. As análises foram realizadas utilizando o programa GraphPad Prism® 6.0. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$ (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$).

RESULTADOS

No período compreendido entre julho de 2008 a abril de 2009, nota-se um pequeno aumento na dispensação dos medicamentos Met850 ($p < 0,0001$) e Glib5 ($p < 0,001$), em relação à Met500 pelo programa ATFP no estado da Bahia (Figuras. 1A, *arrowheads*, e 1B). As quantidades dispensadas de Met850 e a Glib5 não diferiram entre si ($p > 0,05$) nesse período (julho de 2008 a abril de 2009) (Figura 1B). O medicamento cloridrato de metformina 500 mg de ação prolongada (MetP₅₀₀) teve sua primeira dispensação registrada pelo programa ATFP em maio de 2009 (Figura 1A, seta, e Tabela S1). A partir de março

de 2011, houve um aumento acentuado na dispensação de Met850 e Glib5, bem como um aumento progressivo na quantidade de MetP₅₀₀ dispensada (Figura 1A). Entre maio de 2009 e dezembro de 2014, houve uma maior dispensação da MetP₅₀₀ em relação à Met500 ($p < 0,0001$) (Figura 1C).

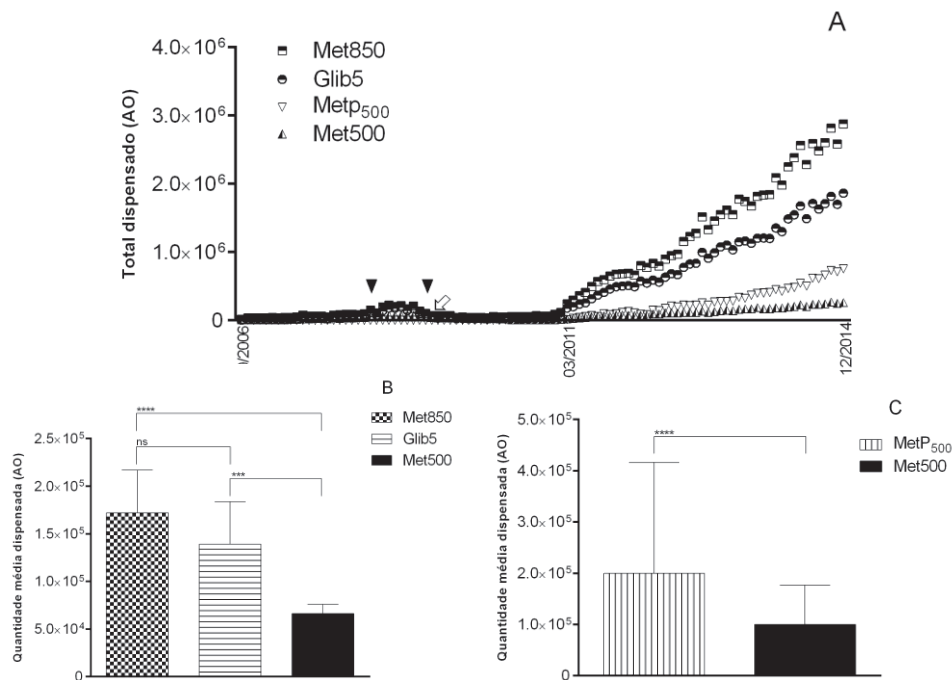
A Figura 2 mostra a análise estatística referente à dispensação dos medicamentos no período compreendido outubro de 2006 a dezembro de 2014 pelo programa ATFP no estado da Bahia. Considerando esse período, a Met850 apresentou uma maior dispensação em relação à Glib5 ($p < 0,01$) e aos demais medicamentos ($p < 0,0001$) (Figura 2 e Tabela 1). A Glib5 também apresentou uma maior dispensação quando comparada aos medicamentos Met500 e MetP₅₀₀ ($p < 0,0001$) (Figura 2 e Tabela 1). Apesar de não apresentarem diferença significativa entre si ($p > 0,05$) no período de 10/2006 a 12/2014, a MetP₅₀₀ apresentou uma maior dispensação (9,89%) em relação à Met500 (5,76%) (Tabela 1).

A quantidade de IH100 dispensada pelo programa ATFP no estado da Bahia no período de 10/2006 a 12/2014, foi bastante superior à de IHR₁₀₀ (Figura 3 e Tabela 1). Houve um aumento expressivo na quantidade de IH100 dispensada a partir de março de 2011 (Figura 3A). Esse medicamento representou 92,74% do volume total dispensado naquele período (Tabela 1). O primeiro registro da dispensação de IHR₁₀₀ pelo programa ATFP foi em abril de 2010 (Figura 3A, *arrowheads*, e Tabela S1). Houve diferença significativa entre os medicamentos IH100 e a IHR₁₀₀ ($p < 0,0001$) dispensados durante o período considerado (Figura 3B). Entre abril de 2010 e dezembro de 2014, a quantidade de IH100 dispensada também foi superior à de IHR₁₀₀ ($p < 0,0001$) (Figura 3C).

DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou o perfil dos

Figura 1. A. Quantidade total dos antidiabéticos orais (AO) dispensados no período compreendido entre outubro de 2006 a dezembro de 2014 pelo programa ATFP no estado da Bahia. Cada ponto no gráfico representa a quantidade dispensada em um determinado mês (Tabela S1 material suplementar). A parte destacada no gráfico (*arrowheads*) corresponde ao período entre julho de 2008 a abril de 2009.



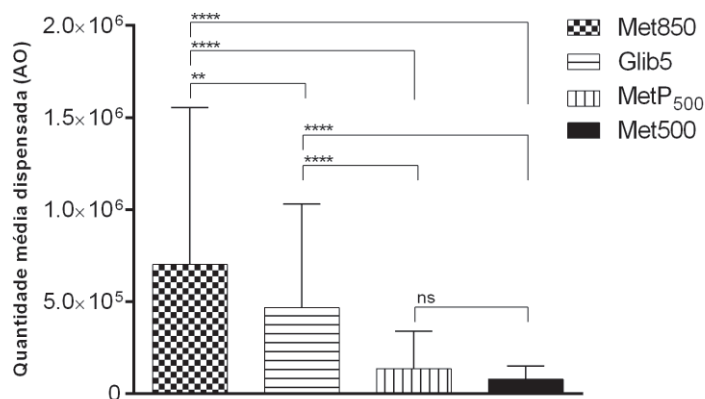
A seta indica a data do primeiro registro da dispensação de MetP₅₀₀ (maio de 2009). **B.** Quantidades médias dos AO dispensados (Met850, Glib5 e Met500) no período de julho de 2008 a abril de 2009 na Bahia pelo programa ATFP (*One-way ANOVA* seguido pelo teste de Tukey a 5%). **C.** Quantidades médias de MetP₅₀₀ e Met500 dispensadas no período de maio de 2009 a dezembro de 2014 na Bahia pelo programa ATFP (Teste *t* de *Student* a 5%). Os valores em **B** e **C** são expressos como média ± S.D. **** $p < 0,0001$; *** $p < 0,001$; ns – não significativo. Met850. Cloridrato de metformina 850 mg. Glib5. Glibenclamida 5mg. Met500. Cloridrato de metformina 500 mg. MetP₅₀₀. Cloridrato de metformina 500 mg de ação prolongada.

medicamentos dispensados para o tratamento da diabetes mellitus (DM) pelo programa ATFP no estado da Bahia. A DM é um problema de saúde global que afeta diferentes pessoas de diferentes classes sociais. Pacientes diabéticos apresentam níveis elevados de glicose plasmática (hiperglicemia) devido a secreção insuficiente de insulina, sua ação, ou ambos. A hiperglicemia em indivíduos portadores dessa doença pode contribuir para o desenvolvimento de complicações relacionadas à DM, levando a um aumento na

necessidade de cuidados médicos e afetando a qualidade de vida tanto do paciente, quanto de seus familiares^{7,14}.

Os elevados níveis plasmáticos de glicose em pacientes diabéticos contribuem para o desenvolvimento das complicações relacionadas a essa doença^{23,24}. Além disso, o controle inadequado da hiperglicemia está associado a um aumento no tempo de hospitalização de pacientes diabéticos, bem como na taxa de mortalidade desses pacientes, em relação àqueles com um controle glicêmico

Figura 2. Comparação entre os antidiabéticos orais (AO) dispensados no estado da Bahia no período de outubro de 2006 a dezembro de 2014 pelo programa ATFP no estado da Bahia. Os dados são referentes a quantidade total dos medicamentos dispensados durante o período considerado (Tabela S1).



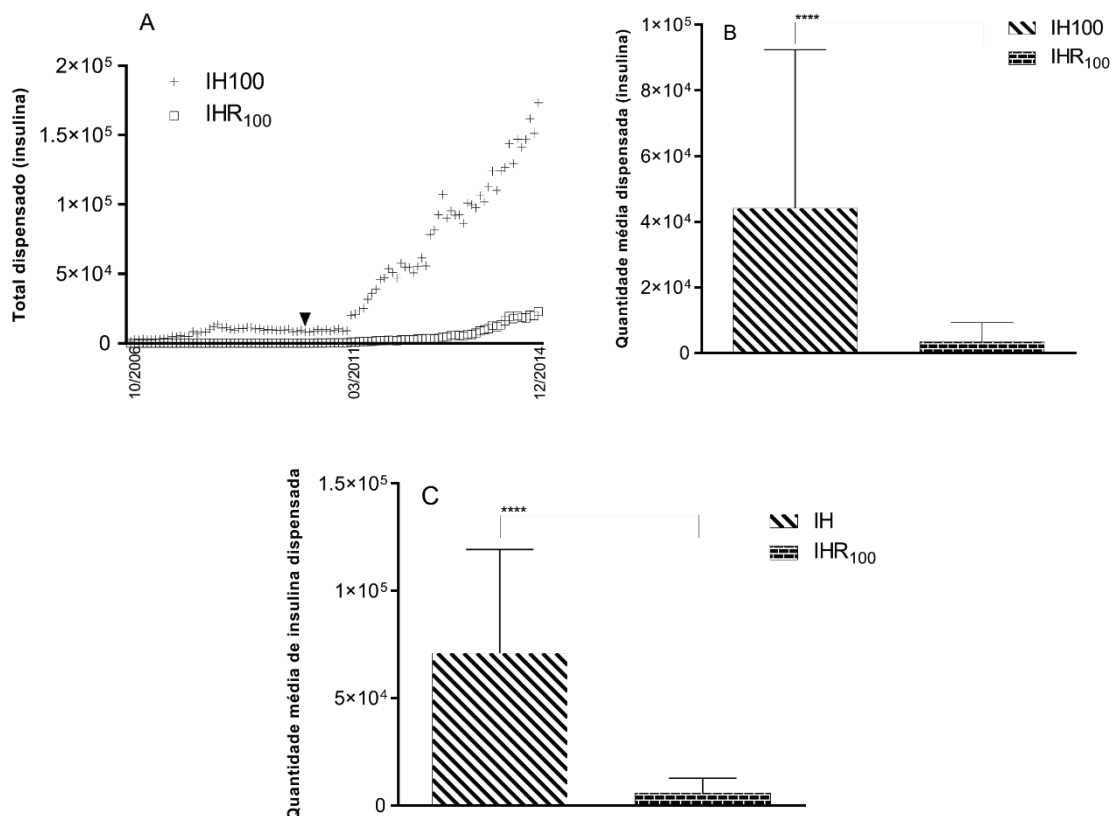
Valores expressos como média \pm S.D. *One-way* ANOVA seguido pelo teste de Tukey (5%). **** $p < 0,0001$; *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; ns – não significativo. Met850. Cloridrato de metformina 850 mg. Glib5. Glibenclamida 5mg. Met500. Cloridrato de metformina 500 mg. MetP₅₀₀. Cloridrato de metformina 500 mg de ação prolongada.

Tabela 1. Total dos antidiabéticos dispensados pelo programa “Aqui Tem Farmácia Popular” no estado da Bahia no período de outubro de 2006 a dezembro de 2014. Os códigos de classificação ATC dos medicamentos (quinto nível) são informados

	Antidiabéticos orais				Antidiabéticos Injetáveis	
	Met850	Glib5	MetP ₅₀₀	Met500	IH100	IHR ₁₀₀
ATC	A10BA02	A10BB01	A10BA02	A10BA02	A10AC01	A10AB01
Total dispensado	69.525,761	49.492,854	13.598,820	7.922,514	4.371,027	342,094
%	50,55	33,80	9,89	5,76	92,74	7,26
Total geral	137.539,949				4.713,121	

Fonte: Brasil²¹. **Met850** – Cloridrato de metformina 850 mg; **Glib5** – glibenclamida 5 mg; **Met500** - Cloridrato de metformina 500 mg; **MetP₅₀₀** – Cloridrato de metformina 500 mg de ação prolongada. **IH100** – insulina humana 100 UI/mL; **IHR₁₀₀** – insulina humana regular 100 UI/mL

Figura 3. A. Quantidade total de insulina (humana (IH) e humana regular) dispensada no período compreendido entre outubro de 2006 a dezembro de 2014 no estado da Bahia pelo programa ATFP. Cada ponto no gráfico representa a quantidade dispensada em um mês específico (Tabela S1 material suplementar). A parte em destaque (*arrowhead*) representa a data do primeiro registo da comercialização de IHR₁₀₀ pelo programa ATFP na Bahia (abril de 2010) (Tabela S1).



Quantidades médias dos medicamentos IH100 e IHR₁₀₀ dispensados na Bahia pelo programa ATFP no período entre outubro de 2006 a dezembro de 2014 (**B**) e abril de 2010 a dezembro de 2014 (**C**). Os valores em **B** e **C** são expressos como média \pm S.D. Os dados são referentes à somatória da quantidade total dos medicamentos dispensados durante o período considerado (Tabela S1) calculados pela SCITIE. Teste *t* de Student a 5%. **** $p < 0,0001$. IH. Insulina humana 100 UI/mL. IHR₁₀₀. Insulina humana regular 100 UI/mL.

adequado²⁵. Esses resultados mostram que o controle apropriado dos níveis plasmáticos de glicose em pacientes diabéticos pode contribuir para a redução das complicações causadas por essa doença.

Ações governamentais com o propósito de reduzir os impactos causados pela DM visam garantir um melhor acesso a medicamentos e a produtos de automonitorização da glicemia²⁶.

Entre as ações do Governo Federal para facilitar o acesso da população a medicamentos para o tratamento da diabetes, o programa “Farmácia Popular do Brasil” - FPB, lançado em 2004, surgiu com a finalidade de ampliar o acesso a medicamentos por indivíduos que possuíam rendimentos insuficientes para iniciar/manter um tratamento adequado¹⁷. Em 2006, o programa foi expandido através de

uma parceria entre o Ministério da Saúde e a rede privada de farmácias e drogarias, numa vertente denominada de “Aqui Tem Farmácia Popular” – ATFP¹⁸. Ambos os programas (FPB e ATFP) funcionavam por meio de um sistema de copagamento, onde o Ministério da Saúde realizava o pagamento de um percentual sobre os medicamentos e o paciente complementava a diferença em relação ao preço de venda^{17,18}. A partir de 2011, o programa ATFP começou a disponibilizar os medicamentos para o tratamento da DM gratuitamente¹⁹.

Os medicamentos antidiabéticos são utilizados com a finalidade de reduzir e controlar os níveis plasmáticos de glicose de pacientes portadores de DM. Os resultados obtidos neste estudo demonstraram um aumento acentuado nas quantidades dispensadas de alguns antidiabéticos a partir de março de 2011 (Figuras 1A e 3). Esses incrementos poderiam ser justificados pelo fato que, em fevereiro daquele ano, foi decretada a Portaria Nº 184, de 3 de fevereiro de 2011¹⁹ que estabelecia que os usuários de medicamentos destinados ao tratamento da DM poderiam adquiri-los gratuitamente nos estabelecimentos credenciados. Além disso, a maior divulgação do programa ATFP por parte das farmácias e drogarias cadastradas, poderia tê-lo tornado mais conhecido pela população, ajudando, também, a justificar o aumento expressivo na quantidade de medicamentos dispensados observada a partir de março de 2011.

Entre os antidiabéticos orais dispensados pelo programa ATFP no estado da Bahia no período de outubro de 2006 e dezembro de 2014, o cloridrato de metformina de 850 mg (Met850) apresentou a maior dispensação (Figuras 1 e 2). Diretrizes nacionais e internacionais recomendam a metformina como medicamento oral de primeira escolha para o tratamento da T2DM em todos os grupos etários^{8,27}. Um dos mecanismos para a redução da glicose plasmática pela metformina se baseia na

ativação de uma proteína quinase ativada por adenosina monofosfato no fígado, levando a uma captação hepática de glicose e inibindo a gliconeogênese através de efeitos complexos nas enzimas mitocondriais²⁸. Os resultados deste estudo demonstrando que a metformina apresentou uma maior dispensação no período considerado não surpreendem, haja vista que esse fármaco apresenta um excelente perfil de segurança, tem potenciais efeitos benéficos cardiovasculares²⁷, pode proporcionar perdas modestas de peso (importante para indivíduos em sobrepeso e/ou obesos)^{8,28}, pode reduzir a hemoglobina glicada (HbA_{1C}), sem riscos de causar hipoglicemia^{8,29}, apresenta segurança e eficácia no tratamento da diabetes gestacional^{30,31}, além de ser efetivo em controlar os níveis plasmáticos de glicose em pacientes obesos, ou não²⁹.

Embora seja bem tolerada pela grande maioria dos pacientes, alguns efeitos adversos podem ser observados em indivíduos que fazem uso da metformina. Entre esses, os efeitos colaterais mais comuns são efeitos gastrintestinais, incluindo dores abdominais, náuseas/vômitos e diarreia²⁷⁻²⁹, porém esses efeitos diminuem com o tempo, com a diminuição das doses⁸ ou com a administração do medicamento junto às refeições²⁹. Os efeitos colaterais gastrintestinais também podem ser reduzidos quando são utilizadas formulações de metformina de liberação prolongada^{28,32}. Além dessa vantagem, a metformina de liberação prolongada apresenta a possibilidade de uma única administração diária, quando comparada às múltiplas administrações da metformina de liberação imediata^{27,32}, e parece ser mais efetiva que a metformina de liberação imediata no controle dos níveis de glicose, mesmo quando utilizada em doses inferiores³³. Apesar do primeiro registro da dispensação de metformina de liberação prolongada (MetP₅₀₀) ter sido em maio de 2009 (Figura 1A, seta, e Tabela S1), a partir de março de 2011, o quantidade de MetP₅₀₀ dispensada foi crescente, superando

a dispensação de Met500 no estado da Bahia (Figuras 1A e 1C). Esse aumento considerável poderia ser justificado, pelo menos em parte, pelas vantagens que a metformina liberação prolongada apresenta em relação as apresentações de metformina de liberação imediata (Met850 e Met500) que fazem parte do programa ATFP. Por apresentar os benefícios descritos, é provável que a metformina liberação prolongada facilite a adesão dos pacientes ao tratamento, principalmente entre os idosos⁸.

A glibenclamida, uma sulfonilureia de segunda geração, reduz os níveis plasmáticos de glicose pelo aumento da secreção de insulina pelo pâncreas por bloquear os canais de potássio sensíveis ao ATP (trifosfato de adenosina), além de limitar a gliconeogênese no fígado²⁸. Um dos principais efeitos adversos relacionados à glibenclamida é a hipoglicemia^{8,28,34} e a Sociedade Brasileira de Diabetes não recomenda a prescrição desse medicamento para pacientes idosos devido a esse efeito adverso⁸. Além disso, a glibenclamida não é recomendada para o tratamento da diabetes gestacional, quando a metformina ou a insulina estão disponíveis³⁵. Embora não seja o antidiabético oral de primeira escolha para o tratamento da DM, a quantidade de glibenclamida dispensada no período foi superior aos medicamentos à base de metformina nas apresentações de 500 mg (Met500 e MetP₅₀₀), porém, inferior quando comparada à Met850 (Figuras 1 e 2).

Apesar de ser o tratamento medicamentoso de primeira escolha para o tratamento da T2DM^{8,27}, a metformina é contraindicada para pacientes que apresentam doença renal crônica, devido ao risco de desenvolvimento de acidose metabólica^{8,27-29}, porém, sua incidência é baixa^{8,27,28,36}. Além disso, como mencionado anteriormente, alguns pacientes podem desenvolver desconforto gastrointestinal com o uso desse medicamento²⁷⁻²⁹. Essas desvantagens com o uso da metformina

poderiam justificar, pelo menos em parte, a quantidade de glibenclamida dispensada no período analisado. Ainda que a monoterapia possa controlar, de modo satisfatório, os níveis plasmáticos de glicose em pacientes diabéticos, essa abordagem terapêutica pode não ser eficaz³⁷. Nesses casos, a terapia com o uso combinado de antidiabéticos, com mecanismos complementares de ação, pode ser necessária para se obter um controle glicêmico efetivo^{34,38}. A possibilidade de se utilizar medicamentos combinados para o tratamento da DM poderia também justificar a quantidade de glibenclamida dispensada no período. Vale a pena destacar que pacientes diabéticos utilizando, concomitante, glibenclamida e cloridrato de metformina podem apresentar maior risco de desenvolverem hipoglicemia^{39,40}.

A T1DM, também conhecida como diabetes insulino-dependente, é uma doença que se caracteriza pela destruição autoimune das células β do pâncreas, levando a uma diminuição na secreção de insulina^{1,3,5}. Embora seja menos comum que a T2DM no Brasil, este é o terceiro país do mundo com o maior número de casos de T1DM⁸. O tratamento da T1DM se baseia na administração de insulina, já que a produção desse hormônio está comprometida^{1,8}. Em indivíduos portadores da T2DM, uma característica patofisiológica que representa uma alteração chave é a disfunção nas células β do pâncreas. Essas células apresentam, ao longo do tempo, falha progressiva fazendo com que seja necessário o uso de insulina exógena para um controle adequado da hiperglicemia em alguns indivíduos portadores da T2DM^{1,34}. A insulino-terapia é, também, o tratamento padrão para mulheres com diabetes gestacional que requerem uma abordagem medicamentosa^{8,30,41}.

No programa ATFP, dois tipos de insulina são disponibilizados: insulina humana de ação rápida (IHR₁₀₀) e insulina humana de ação intermediária (IH100). A insulina humana

de ação rápida, ou regular, tem início rápido de ação (1h após administração), sendo utilizada para a redução do pico glicêmico que ocorre após uma refeição⁴¹. Por outro lado, o início de ação da insulina de ação intermediária é mais lento (1 a 3h após administração) e seu efeito perdura por mais tempo (12-18h)⁴¹. No período analisado, a insulina humana de ação intermediária (IH100) apresentou uma maior dispensação em relação à insulina humana regular (IHR₁₀₀) (Figura 3). Por ser uma insulina de ação rápida, a insulina regular deve ser administrada a cada 2-3 horas em indivíduos portadores de T1DM⁴¹, o que pode ser desconfortável e dificultar a adesão ao tratamento. Esse desconforto causado pelas várias aplicações diárias da IHR₁₀₀ poderia justificar, pelo menos em parte, sua menor quantidade dispensada em relação à insulina de ação intermediária (IH100) observada neste estudo. Além da insulina regular, indivíduos portadores de T1DM também utilizam insulina de ação prolongada⁴¹. Por também ser utilizada como tratamento para a T2DM, a maior quantidade de insulina de ação intermediária (IH100) dispensada poderia estar relacionada ao seu uso na terapia medicamentosa de indivíduos e/ou gestantes com essas condições (T1DM ou T2DM). Na Bahia, o número de portadores de T2DM é cerca de 3,5 vezes maior que o de portadores com T1DM⁹. Visto que as insulinas de longa ação são, normalmente, iniciadas antes das insulinas de ação rápida como tratamento de suporte da T2DM²⁴, isso também poderia justificar, em parte, a maior dispensação da IH100 no período estudado.

O obtenção de medicamentos pelo programa Farmácia Popular do Brasil por parte da população usuária é crescente, principalmente entre os idosos^{42,43}. Sendo que os indivíduos que fazem parte desse grupo populacional podem apresentar algumas doenças concomitantes⁸, um maior cuidado deve ser dado para a escolha do medicamento ideal para o início e/ou continuidade do

tratamento da DM por parte dos profissionais prescritores. Além disso, a orientação e o acompanhamento realizado por profissionais de saúde envolvidos na dispensação dos medicamentos também são imprescindíveis para o sucesso da terapia medicamentosa da diabetes mellitus.

Apesar das limitações em relação a falta de informações referentes às características individuais dos pacientes atendidos pelo programa ATFP no período analisado, como, por exemplo, sexo, idade, etnia, condições fisiopatológicas, bem como o conteúdo de suas prescrições, como por exemplo, se o paciente fará uso de mono ou politerapia no tratamento da diabetes, este estudo realizou uma avaliação dos medicamentos que foram dispensados para o tratamento da diabetes mellitus na Bahia e apresentou um panorama inédito em relação a esses por um programa governamental neste estado.

CONCLUSÃO

Ao contrário da T1DM, o surgimento da T2DM pode ser retardado ou evitado através da modificação do estilo de vida do indivíduo, como por exemplo, manter uma alimentação saudável e praticar atividades físicas. Quando essas medidas não-farmacológicas falham no controle do nível glicêmico plasmático, se faz necessário a introdução de medicamentos com o objetivo de mantê-los em valores próximos aos normais. Quando diagnosticada a T2DM, o tratamento deve ser realizado através de uma associação entre medidas farmacológicas e não-farmacológicas. Este estudo demonstrou que, entre os antidiabéticos orais para o tratamento da T2DM, o cloridrato de metformina de 850 mg foi o que apresentou a maior dispensação no estado Bahia pelo programa "Aqui Tem Farmácia Popular" no período de outubro de 2006 a dezembro de 2014. A glibenclamida (Glib5) e a insulina humana (IH100) também

apresentaram quantidades expressivas dispensadas nesse mesmo período para o tratamento da DM. A hipoglicemia é um efeito adverso grave, especialmente para indivíduos idosos, que pode surgir em pacientes que fazem uso da glibenclamida, do cloridrato de metformina ou da insulina (em monoterapia) ou com diferentes associações entre estes medicamentos. Além disso, alguns medicamentos podem apresentar outros efeitos adversos que podem comprometer a adesão ao tratamento e/ou a saúde do paciente, como por exemplo, os efeitos gastrintestinais e metabólicos que podem ser provocados pelo cloridrato de metformina. A iniciação do tratamento farmacológico ao paciente diabético requer uma avaliação individual criteriosa de modo a instituir uma terapia medicamentosa adequada, buscando identificar o medicamento ideal que garanta

uma redução e controle satisfatório dos níveis plasmáticos de glicose, sem comprometer a saúde do paciente e/ou o seguimento da farmacoterapia. Aliado a isso, medidas não-farmacológicas e o acompanhamento de outros profissionais de saúde na terapêutica também devem ser incluídos.

AGRADECIMENTOS

À Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde pelo fornecimento dos dados que foram utilizados para a elaboração deste trabalho.

Material Suplementar: Quantidade dos medicamentos dispensados pelo programa “Aqui Tem Farmácia Popular” no estado da Bahia no período de outubro de 2006 a dezembro de 2014.

REFERÊNCIAS

1. Tan SY, Mei Wong JL, Sim YJ, Wong SS, Mohamed Elhassan SA, Tan SH, Ling Lim GP, Rong Tay NW, Annan NC, Bhattamisra SK, Candasamy M, Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* **13**(1):364-72 (2019).
2. Gupta A, Behl T, Sachdeva M, Key milestones in the diabetes research: A comprehensive update. *Obesity Medicine* **17**:100183 (2020).
3. Norris JM, Johnson RK, Stene LC, Type 1 diabetes—early life origins and changing epidemiology. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* **8**(3):226-38 (2020).
4. Vaiserman A, Lushchak O, Developmental origins of type 2 diabetes: Focus on epigenetics. *Ageing Research Reviews* **55**:100957 (2019).
5. Warshauer JT, Bluestone JA, Anderson MS, New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Cell Metabolism* **31**(1):46-61 (2020).
6. Hu C, Jia W, Therapeutic medications against diabetes: What we have and what we expect. *Advanced Drug Delivery Reviews* **139**:3-15 (2019).
7. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Brussels: International Diabetes Federation; 2019. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/>.
8. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2019-2020. São Paulo: Ciannad; 2019. 491 p.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Datasus. SISHIPERDIA. Número de diabéticos na Bahia. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
10. Donnan PT, Leese GP, Morris AD, Hospitalizations for people with type 1 and type 2 diabetes compared with the nondiabetic population of Tayside, Scotland: a retrospective cohort study of resource use. *Diabetes Care* **23**(12):1774-9 (2000).
11. Kim S, Boye KS, Excessive Hospitalizations and Its Associated Economic Burden among People with Diabetes in the United States. *Value Health* **12**(2):267-72 (2009).
12. Rosa MQM, Roger SR, Correia MG, Araujo DV, Bahia LR, Toscano CM, Disease and Economic Burden of Hospitalizations Attributable to Diabetes Mellitus and Its Complications: A Nationwide Study in Brazil. *Int J Environ Res Public Health* **15**(2):294 (2018).
13. Souza Júnior EV, Jesus MAS, Lapa PS, Cruz JS, Maia TF, Barros VS, Almeida NS, Boery EN, Internações, óbitos e custos hospitalares por diabetes mellitus. *Rev enferm UFPE on line* **13**(e240388)(2019).
14. Al-Lawati JA, Diabetes Mellitus: A Local and Global Public Health Emergency! *Oman Med J* **32**(3):177-9 (2017).
15. Souza Júnior EV, Cruz DP, Caricchio GMN, Nunes GA, Frões AS, F. SFB, Boer RNSO, Boery EN, Morbidade hospitalar e impactos financeiros por diabetes mellitus. *Rev enferm UFPE on line* **13**(4):981-8 (2019).
16. Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas Públicas. Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus. *Rev Saude Publica* **35**(6):585-8 (2001).

17. Santos-Pinto CB, Costa NR, Osorio-de-Castro CGS, Quem acessa o Programa Farmácia Popular do Brasil? Aspectos do fornecimento público de medicamentos. *Ciênc. saúde coletiva* **16**(6):2963-73 (2011).
18. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 491, de 9 de março de 2006. Dispõe sobre a expansão do Programa "Farmácia Popular do Brasil". Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 184, de 3 de fevereiro de 2011. Dispõe sobre a expansão do Programa "Farmácia Popular do Brasil". In: União DO, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
20. Dias ER, "Aqui Tem Farmácia Popular": uma avaliação dos medicamentos dispensados para o controle da hipertensão arterial no estado da Bahia. *Saúde.com* **14**(3) (2018).
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. In: Saúde Md, editor. Brasil2015.
22. WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical Classification - ATC Code. Oslo2020 [Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/].
23. Klein R, Klein BE, Relation of glycemic control to diabetic complications and health outcomes. *Diabetes Care* **21 Suppl 3**:C39-43 (1998).
24. Riddle MC, Ahmann AJ, Therapeutics of Type 2 Diabetes Mellitus, In: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, J. KR, Rosen RS, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 14. Elsevier, Philadelphia,PA, pp. (2019).
25. Sharif K, Ghadir S, Jakubowicz D, Amital H, Bragazzi NL, Watad A, Wainstein J, Bar-Dayyan Y, Improved outcome of patients with diabetes mellitus with good glycemic control in the cardiac intensive care unit: a retrospective study. *Cardiovasc Diabetol* **18**(1):4 (2019).
26. Ribeiro GSG. Custo do *diabetes mellitus* no sistema público de saúde brasileiro: Uma análise de políticas públicas de prevenção, educação e controle. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2012.
27. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* **43**(Supplement 1):S98-S110 (2020).
28. Chaudhury A, Duvoor C, Reddy Dendi VS, Kraleti S, Chada A, Ravilla R, Marco A, Shekhawat NS, Montales MT, Kuriakose K, Sasapu A, Beebe A, Patil N, Musham CK, Lohani GP, Mirza W, Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Front Endocrinol (Lausanne)* **8**:6 (2017).
29. Rojas LB, Gomes MB, Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* **5**(1):6 (2013).
30. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, Roque M, Gich I, Corcoy R, Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* **350**:h102 (2015).
31. Guo L, Ma J, Tang J, Hu D, Zhang W, Zhao X, Comparative Efficacy and Safety of Metformin, Glyburide, and Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *J Diabetes Res* **2019**:9804708 (2019).
32. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ, Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin* **20**(4):565-72 (2004).
33. Derosa G, D'Angelo A, Romano D, Maffioli P, Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther* **11**:1481-8 (2017).
34. Cefalu WT, Pharmacotherapy for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: rationale and specific agents. *Clin Pharmacol Ther* **81**(5):636-49 (2007).
35. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, Roque M, Gich I, Corcoy R, Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* **350**(jan21 14):h102-h (2015).
36. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA, Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism* **65**(2):20-9 (2016).
37. Ortiz MG, Abundis EM, Eficacia y seguridad de la terapia hipoglucemiante oral combinada de glibepirida más metformina en una sola forma farmacéutica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y falla secundaria a monoterapia con glibenclamida. *Rev Invest Clin* **56**(3):327-33 (2004).
38. Rendell M, The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* **64**(12):1339-58 (2004).
39. Madsen KS, Kahler P, Kahler LKA, Madsbad S, Gnesin F, Metzendorf MI, Richter B, Hemmingsen B, Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* **4**:CD012368 (2019).
40. Gonzalez-Ortiz M, Guerrero-Romero JF, Violante-Ortiz R, Wacher-Rodarte N, Martinez-Abundis E, Aguilar-Salinas C, Islas-Andrade S, Arechavaleta-Granell R, Gonzalez-Canudas J, Rodriguez-Moran M, Zavala-Suarez E, Ramos-Zavala MG, Metha R, Revilla-Monsalve C, Beltran-Jaramillo TJ, Efficacy of glibepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* **23**(6):376-9 (2009).
41. Atkinson MA, McGill DE, Dassau E, Laffel L, Type 1 Diabetes Mellitus, In: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, J. KR, Rosen RS, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 14. Elsevier, Philadelphia, PA, pp. (2019).
42. Costa CMFN, Silveira MR, Acurcio FA, Guerra Junior AA, Guibu IA, Costa KS, Karnikowski MGO, Soeiro OM, Leite SN, Costa EA, Nascimento RCR, Araújo VE, Álvares J, Use of medicines by patients of the primary health care of the Brazilian Unified Health System. *Rev Saude Publica* **51**(suppl.2)(2017).
43. Miranda VIA, Fassa AG, Meucci RD, Lutz BH, Use of the Brazilian People's Pharmacy Program by older adults. *Rev Saude Publica* **50**(2016).

CORRESPONDÊNCIA

Éuder Reis Dias
E-mail: euderdiazz@yahoo.com.br