

Posicionamento Coalização Vozes do Advocacy
Associação Botucatuense de Assistência ao Diabético

Contribuição para a Consulta Pública 59 – Alteração das Insulinas Análogas de Ação Prolongada

Este documento é a contribuição à Consulta Pública nº 59 sobre a Alteração das Insulinas Análogas de Ação Prolongada. Como os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos, que visam garantir o melhor cuidado de saúde e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde, o nosso interesse é em melhorar a qualidade de vida das pessoas com diabetes e garantir o direito ao melhor controle glicêmico das pessoas com diabetes tipo 1 e que permita a melhor utilização dos recursos disponíveis e a capacitação dos profissionais da saúde pública.

O diabetes é uma doença que afeta 16 milhões de pessoas no Brasil (Dados da Organização Mundial a Saúde), provocando mais de 54.877 mortes em 2010 e chegando a 61.398 no ano de 2016, havendo um crescimento de 12%, segundo os dados do Ministério da Saúde de 2018. Dados publicados em 2018 pela mesma instituição mostram que cerca de 74 mil pessoas morrem no Brasil por ano por causa da diabetes e outras doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas. 78% dessas pessoas faleceram em decorrência do diabetes.

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, por ano cerca de 300 mil pessoas morrem no país por conta de problemas cardiovasculares, sendo que 60% dos óbitos têm ligação com o diabetes. Um dos grandes problemas em relação ao diabetes é a hipoglicemia, pois quando a pessoa tem uma queda acentuada da glicemia pode levar ao infarto do miocárdio e assim o risco é grande da pessoa vir a falecer.

Cansaço, confusão mental, dores de cabeça, tonturas, fome intensa, tremores, suores frios e palpitações. Estes são apenas alguns dos sintomas de uma hipoglicemia e a lista não acaba aqui, podendo mesmo estender-se para algo tão grave como perda de consciência, coma ou a própria morte.

É isto que as pessoas com diabetes enfrentam cada vez que o nível de açúcar no sangue (glicemia) desce mais do que seria suposto. E não, isto não é normal na diabetes, razão por que deve ser olhado com mais atenção, não só pelas pessoas com a condição, como pelos cuidadores e até pelos profissionais de saúde. Infelizmente, nem sempre é isto que acontece.

De acordo com um estudo levado a cabo pela Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP)*, seis em cada dez episódios de hipoglicemia não são convenientemente tratados.

O número de hipoglicemias pode ser reduzido com a substituição da insulina NPH pela insulina análoga de ação prolongada.

Segundo o estudo clínico: A insulina detemir usada na terapia basal-bolus em pessoas com diabetes tipo 1 está associada a um menor risco de hipoglicemia noturna e menor ganho de peso em 12 meses em comparação com a insulina NPH, publicada no Jornal Diabetes Obes Metab, mostra que o risco de hipoglicemia noturna durante a fase de manutenção (mês 2-12)

foi 32% menor no grupo detemir ($p = 0,02$) e menor em todos os meses. Essa redução de risco permaneceu estatisticamente significativa após a correção para HbA(1c).**

Outro estudo também constatou o melhor controle do diabetes em jejum quando se usa as insulinas análogas de ação prolongada: Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with Type 1 diabetes. Nele o controle da glicemia melhorou significativamente com a glargina (alteração do ponto final da linha de base: $-28,0$ mg/dL; IC 95%: $-37,3$, $-18,7$ mg/dL; $p < 0,001$) e NPH ($-9,8$ mg/dL; IC 95%: $-19,1$, $-0,5$ mg/dL; $p = 0,0374$). A melhora foi significativamente maior com glargina do que com NPH (diferença média: $-18,2$ mg/dL; IC 95%: $-31,3$, $-5,2$ mg/dL; $p = 0,0064$). MDBG ($-10,1$ mg/dL; 95% CI: $-18,1$, $-2,1$ mg/dL; $p = 0,0126$) e MAGE ($-20,0$ mg/dL; 95% CI: $-34,5$, $-5,9$ mg/dL; $p = 0,0056$) diminuiu significativamente com glargina, mas não com NPH, embora os valores finais não tenham sido diferentes com as duas insulinas. ***

Na mesma linha de raciocínio, outro estudo foi publicado ressaltando o mesmo efeito: Once-daily insulin glargine compared with twice-daily NPH insulin in patients with type 1 diabetes. Nele, houve Uma redução média maior na glicemia de jejum (GJ) foi alcançada no desfecho com insulina glargina do que com insulina NPH (-21 mg/dL versus -10 mg/dL [$-1,17$ mmol/L versus $-0,56$ mmol/L]; $P = 0,015$), e uma porcentagem maior de pacientes tratados com insulina glargina atingiu a FBG alvo ($32,6\%$ versus $21,3\%$; $P = 0,015$). Após a fase de titulação de 1 mês, a porcentagem de pacientes que relataram pelo menos um evento hipoglicêmico sintomático confirmado por um valor de glicose no sangue inferior a 50 mg/dL ($2,8$ mmol/L) foi significativamente menor com insulina glargina do que com insulina NPH. $73,3\%$ versus $81,7\%$; $P = 0,021$). *****

Por último, uma meta análise, por meio Comparative Efficacy and Safety of Ultra-Long-Acting, Long-Acting, Intermediate-Acting, and Biosimilar Insulins for Type 1 Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Network Meta-Analysis, mostrou que nos 65 estudos exclusivos examinando 14.200 pacientes com DM1, tanto a insulina de ação ultralonga quanto a de ação prolongada foram superiores à insulina de ação intermediária na redução de A1c, ganho de peso e na incidência de hipoglicemia maior, grave ou noturna. Para a glicemia de jejum, a ação prolongada uma vez ao dia foi superior à ação prolongada duas vezes ao dia (MD $-0,44$, IC 95%: $-0,81$ a $-0,06$) e a ação ultralonga foi superior para lance de ação prolongada (MD $-0,73$, IC 95% $-1,36$ a $-0,11$). Para mudança de peso, a de ação prolongada foi inferior ao de ação prolongada (MD $0,58$, IC 95%: $0,05$ a $1,10$) e a insulina de ação prolongada foi superior ao de biossimilar de ação prolongada (MD $-0,90$, IC 95%: $-1,67$ a $-0,12$).****

Com todos estes estudos e muitos outros que foram publicados, queremos mostrar que o relatório da Conitec reconhece a efetividade e a segurança desta classe de insulina e que ela muitas vezes não mostra a redução da média da glicemia dos últimos três meses, chamada hemoglobina glicada, mas ela mostra o efeito diretamente vinculado à redução da variabilidade glicemia em jejum e ao número reduzido de hipoglicemias. Estas, muitas vezes, podem levar à morte pessoas com diabetes.

Ressaltamos, que em muitas pessoas, as hipoglicemias podem ser completamente assintomáticas ou provocar entre sintomas ligeiros a sintomas mais intensos, como sensação de morte iminente, além de que podem ainda ser causa de alteração de comportamento, convulsões e perda de sentidos.

Por isso, ressaltamos que insulinas análogas de ação prolongada devem ser mantidas no protocolo de diabetes tipo 1 devido à superioridade de seus resultados, quando comparada à NPH.

Em outro aspecto, ressaltamos por meio do estudo multicêntrico, aberto, randomizado, de 6 meses com 349 pessoas com diabetes tipo 1, de Schober, E. et al. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 15, 369-376 (2002), mostrou que a dose média de insulina basal dos pacientes do grupo de insulina glargina diminuiu discretamente desde o início do até o final do estudo (19,5 para 18,2 U/da), enquanto a dose média em pacientes com insulina NPH aumentou de 18,7 para 21,1 U/dia. Ou seja, ao final do estudo a dose média diária do grupo da insulina glargina foi 13,8% menor, comparado a do grupo NPH.

Outro estudo Laubner K et al. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Jul;30(5):395-404 demonstrou que a dose média do grupo da insulina glargina foi 14% menor, comparada à dose média do grupo NPH e que a dose média do grupo da insulina detemir foi 8% maior, comparada à dose média do grupo NPH.

Por tudo o que foi explanado, a Coalizão Vozes do Advocacy em Diabetes e em Obesidade, sediada na Associação Botucatuense de Assistência ao Diabético, mostrou neste documento os benefícios da manutenção da inclusão da insulina análoga de ação prolongada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diabetes Tipo 1 e solicitamos uma conversa do Ministério da Saúde com as empresas fornecedoras de insulina para que cheguem a preço justo para que as pessoas com diabetes tipo 1 tenham acesso a esta tecnologia e assim evitem hipoglicemias e variabilidade glicêmica, que levem a convulsões, a internações e principalmente a mortes.

Referências:

*Ratzki-Leewing, Alexandria, Ehsan Parvaresh Rizi e Stewart B. Harris (2019), “Family Members: The Forgotten Players in the Diabetes Care Team (The TALK-HYPO Study)”, *Diabetes Therapy*, 10:2305–2311.

** De Leeuw I, Vague P, Selam JL, Skeie S, Lang H, Draeger E, et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2005 Jan;7(1):73–82.

*** G B Bolli¹, M Songini, M Trovati, S Del Prato, G Ghirlanda, R Cordera, R Trevisan, G Riccardi, C Noacco. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with Type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008.Aug.

**** Andrea C. Tricco PhD, Huda M. Ashoor BSc, Jesmin Antony MSc, Zachary Bouck MPH, Myanca Rodrigues HBSc, Ba’ Pham PhD, Paul A. Khan PhD, Vera Nincic PhD, Nazia Darvesh MSc, Fatemeh Yazdi MSc, Marco Ghassemi MSc, John D. Ivory MSc, Areti Angeliki Veroniki PhD, Catherine H. Yu MD, Lorenzo Moja & Sharon E. Straus MD. Comparative Efficacy

and Safety of Ultra-Long-Acting, Long-Acting, Intermediate-Acting, and Biosimilar Insulins for Type 1 Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of General Internal Medicine*.

*****Hershon KS, Blevins TC, Mayo CA, Rosskamp R. Once-daily insulin glargine compared with twice-daily NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Endocr Pract*. 2004 Feb;10(1):10–7.

.