

2011

**REVISÃO SOBRE ANÁLOGOS DE INSULINA:
INDICAÇÕES E RECOMENDAÇÕES
PARA A DISPONIBILIZAÇÃO
PELOS SERVIÇOS PÚBLICOS DE SAÚDE**

Posicionamento Oficial SBD nº 01/2011

Fevereiro de 2011



Índice

- 3 -

PREFÁCIO

- 5 -

INTRODUÇÃO

- 5 -

**VISÃO GERAL DA METODOLOGIA DE DESENVOLVIMENTO
DESTE POSICIONAMENTO OFICIAL**

- 6 -

VISÃO GERAL DAS INSULINAS E ANÁLOGOS DE INSULINA

- 7 -

**INDICAÇÕES CLÍNICAS GERAIS PARA O USO DE ANÁLOGOS
DE INSULINA DE LONGA DURAÇÃO**

- 9 -

**INDICAÇÕES CLÍNICAS GERAIS PARA OS ANÁLOGOS
DE INSULINA DE AÇÃO ULTRARRÁPIDA**

- 10 -

**INDICAÇÕES CLÍNICAS GERAIS PARA
OS ANÁLOGOS BIFÁSICOS**

- 10 -

**PERFIS OPERACIONAIS DOS PROTOCOLOS SOBRE DISPONIBILIZAÇÃO
DE ANÁLOGOS DE INSULINA JÁ IMPLEMENTADOS NO BRASIL**

- 16 -

**FUNDAMENTOS DAS RECOMENDAÇÕES DA SOCIEDADE
BRASILEIRA DE DIABETES**

- 18 -

**RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES DA SOCIEDADE
BRASILEIRA DE DIABETES**

PREFÁCIO

A Sociedade Brasileira de Diabetes vem sendo solicitada por instituições públicas e privadas para se posicionar oficialmente quanto a vários conceitos e recomendações relativos a importantes aspectos da assistência à pessoa com diabetes na prática clínica diária.

Além disso, médicos especialistas e clínicos não-especialistas têm uma urgente necessidade de atualizar seus conhecimentos e suas condutas clínicas, recorrendo a orientações da SBD sob a forma de atividades presenciais de atualização, consensos e, mais recentemente, através de Posicionamentos Oficiais sobre os aspectos mais importantes relacionados à boa prática clínica na assistência ao portador de diabetes.

Os Posicionamentos Oficiais SBD-2011 terão por objetivo divulgar os pareceres oficiais da SBD em relação a aspectos preventivos, diagnósticos e terapêuticos do diabetes e das doenças comumente associadas.

Outro objetivo igualmente importante é o de propiciar aos associados o recebimento, via correio, dos Posicionamentos Oficiais da SBD, como mais uma prestação de serviços que visa atualizar continuamente os médicos e os gestores de serviços de atenção ao portador de diabetes.

São Paulo, fevereiro de 2011

DR. SAULO CAVALCANTI

Presidente da Sociedade Brasileira de Diabetes

Coordenação Editorial:

Dr. Augusto Pimazoni Netto

CRM-SP 11.970

Coordenador do Grupo de Educação e Controle do Diabetes do Hospital do Rim e Hipertensão da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP e do Centro de Diabetes do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Editores Médicos:

Dr. Balduino Tschiedel

CRM-RS 7.953

Presidente Eleito (biênio 2012-2013) da Sociedade Brasileira de Diabetes.
Diretor-Presidente do Instituto da Criança com Diabetes do Rio Grande do Sul

Dra. Hermelinda Pedrosa

CRM-DF 4.405

Vice-Presidente Eleita (biênio 2012-2013) da Sociedade Brasileira de Diabetes. Coordenadora do Programa de Educação e Controle de Diabetes – Secretaria de Estado de Saúde, Brasília, DF

Dra. Janice Sepúlveda Reis

CRM-MG 34.658

Coordenadora do Ambulatório de Diabetes Tipo 1 da Santa Casa de Belo Horizonte.
Doutora em Clínica Médica pela Santa Casa de Belo Horizonte

Dra. Reine Chaves Fonseca

CRM-BA 6.208

Vice-Presidente Eleita (biênio 2012-2013) da Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretora do CEDEBA – Centro de Diabetes e Endocrinologia da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia

Dra. Rosângela Réa

CRM-PR 8.312

Professora Assistente e Coordenadora da Unidade de Diabetes do Serviço de Endocrinologia e Metabologia da UFPR. Chefe do Serviço de Endocrinologia do Hospital Pequeno Príncipe, de Curitiba, PR

Dra. Adriana Costa e Forti

CRM-CE 1.659

Editora Convidada – Assessora da SBD para Assuntos Governamentais.
Doutora pela Universidade Federal de São Paulo e Professora Adjunta da Universidade Federal do Ceará.

INTRODUÇÃO

Este Posicionamento Oficial SBD nº 01 - 2011 tem por objetivo orientar as políticas de disponibilização dos análogos de insulina pelos serviços públicos de saúde, com foco principal nos análogos de insulina de curta (ultrarrápida) e de longa duração, seja sob a forma de agentes terapêuticos isolados ou na forma de pré-misturas.

Por apresentar um custo substancialmente maior, as diretrizes e normas oficiais de disponibilização de análogos de insulina devem ser regidas em conformidade com as condições clínicas e exigências terapêuticas individuais de cada paciente.

Além disso, tendo em vista que os recursos financeiros disponíveis para a saúde são de natureza finita, enquanto que as prioridades médicas demandam volumes crescentes e quase infinitos de investimentos financeiros, torna-se absolutamente necessário que a análise das reais necessidades terapêuticas dos pacientes seja realizada em conjunto com a análise de custos comparativos dentre as opções disponíveis.

VISÃO GERAL DA METODOLOGIA DE DESENVOLVIMENTO DESTE POSICIONAMENTO OFICIAL

O primeiro Posicionamento Oficial da SBD sobre disponibilização de análogos de insulina no serviço público de saúde foi publicado em setembro de 2005,¹ ocasião em que apenas o Distrito Federal já havia implementado o programa de disponibilização de análogos na rede pública, em 2004.² Os resultados iniciais da experiência do Distrito Federal foram publicados recentemente, em 2010.³ Em outubro de 2006, foi lançada uma nova edição desse Posicionamento da SBD.⁴

Desde então surgiram vários outros protocolos tratando deste assunto em nível estadual ou municipal, porém, não há ainda um documento atualizado de consenso emanado pela Sociedade Brasileira de Diabetes. O desenvolvimento editorial deste projeto procurou refletir as diretrizes de alguns dos protocolos já desenvolvidos e implementados em secretarias de saúde ou instituições de saúde pública, de acordo com o seguinte fluxograma:

- a) A Coordenação Editorial avaliou os protocolos em vigor para uma análise preliminar de seus conteúdos.
- b) Com base nessa análise preliminar foram identificados os pontos mais fortes de cada protocolo.
- c) A Coordenação Editorial elaborou uma versão preliminar deste documento aproveitando os aspectos positivos de cada protocolo analisado.

- d) Esse texto preliminar foi então submetido à avaliação e à aprovação dos representantes das respectivas entidades cujos protocolos serviram de base para a elaboração da versão preliminar
- e) Os protocolos utilizados como bases referenciais para o desenvolvimento deste documento foram os seguintes:
- Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal.⁵
 - Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais.⁶
 - Secretaria de Estado da Saúde do Paraná.⁷
 - Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da Bahia – CEDEBA.⁸
 - Instituto da Criança com Diabetes do Rio Grande do Sul.⁹

Importante: o documento final deste Posicionamento Oficial SBD nº 01 – 2011 foi desenvolvido incorporando as sugestões de modificação / inclusão / exclusão de textos ou conceitos constantes da versão inicial, priorizando os seguintes objetivos:

- a) Ser compatível com os princípios elementares da medicina baseada em evidências e da economia em saúde.
- b) Refletir a opinião dos responsáveis pelos protocolos de disponibilização de análogos de insulina já implementados no Brasil.
- c) Ser um documento didático, objetivo, descomplicado, operacionalmente viável e fundamentalmente preocupado com a utilização racional e eficaz dos recursos públicos de saúde, sem ignorar os fundamentos médicos e terapêuticos que sustentem a indicação para a disponibilização de análogos de insulina aos pacientes atendidos no serviço público.

VISÃO GERAL DAS INSULINAS E ANÁLOGOS DE INSULINA

Pesquisadores do Instituto de Ciências Clínicas e Translacionais da *Northwestern University*, de Chicago, EUA, publicaram em março de 2010 um artigo bastante didático sobre otimização da terapêutica insulínica no diabetes tipo 1 e no tipo 2. Nessa publicação, os autores incluíram uma tabela atualizada sobre propriedades farmacocinéticas das diversas insulinas e de análogos de insulina, como agentes isolados ou em formulação combinada de pré-mistura,¹⁰ conforme mostra a **tabela 1**.

Tabela 1. Propriedades farmacocinéticas das insulinas e análogos

Insulina	Início de ação	Pico de ação	Duração do efeito terapêutico
Longa duração			
glargina (Lantus®)	2-4 hs	Não apresenta	20-24 hs
detemir (Levemir®)	1-3 hs	6-8 hs	18-22 hs
Ação intermediária			
NPH	2-4 hs	4-10 hs	10-18hs
Ação rápida			
Regular	0,5-1 h	2-3 hs	5-8 hs
Ação ultrarrápida			
asparto (Novorapid®)	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs
lispro (Humalog®)	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs
glulisina (Apidra®)	5-15 min	0,5-2 hs	3-5 hs
Pré-misturas			
70% NPH/30% regular	0,5-1 h	3-12 hs (duplo)	10-16 hs
50% NPH/50% regular	0,5-1 h	2-12 hs (duplo)	10-16 hs
75% NPL/25% lispro	5-15 min	1-4 hs (duplo)	10-16 hs
50% NPL/50% lispro	5-15 min	1-4 hs (duplo)	10-16 hs
70% NPA/30% asparto	5-15 min	1-4 hs (duplo)	10-16 hs

NPH = protamina neutra hagedorn; NPL = protamina neutra lispro; NPA = protamina neutra asparto

Hahr, AJ. e Molitch, ME. *Optimizing Insulin Therapy in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: Optimal Dosing and Timing in the Outpatient Setting. Disease-a-Month* 56:148-162, 2010.

INDICAÇÕES CLÍNICAS GERAIS PARA O USO DE ANÁLOGOS DE INSULINA DE LONGA DURAÇÃO

Neste tópico serão abordados os análogos de longa duração, também denominados de basais, que são a insulina glargina e a insulina detemir.

A principal função da insulina basal é regular a homeostase hepática da glicose no estado de jejum ou entre as refeições, mimetizando o que ocorre com a secreção fisiológica de insulina pelas células beta pancreáticas em indivíduos não diabéticos.

Entidades internacionais de análise de tecnologias à disposição da saúde, sob a ótica da medicina baseada em evidência elaboram trabalhos de revisão sistemática com base na análise da literatura internacional, incluindo estudos de grande porte e metanálises, com o objetivo de avaliar a significância estatística dos resultados encontrados.

Em 2008, a entidade *The Cochrane Collaboration* publicou uma revisão sobre o papel dos análogos de insulina de longa duração no tratamento do diabetes tipo 1, em comparação com a insulina NPH. Foram avaliados aspectos de eficácia e segurança comparativas entre as insulinas glargina, detemir e NPH.

Resumidamente, essa análise mostrou uma eficácia similar da glargina e da detemir, em comparação com a NPH, em termos de potencial de redução da hemoglobina glicada (A1C), fato este reconhecido há algum tempo.

Por outro lado, o documento da *Cochrane Collaboration* indicou que os análogos de insulina mostraram-se superiores à NPH em seus efeitos noturnos, resultando em níveis mais baixos de glicemia de jejum e num número menor de episódios de hipoglicemia noturna.

A porcentagem de indivíduos que experimentaram hipoglicemia noturna foi significativamente mais baixa no grupo dos análogos de insulina, com um coeficiente de probabilidade de apenas 0,70.¹¹

No Brasil, em dezembro de 2010, a ANVISA publicou no Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) uma excelente revisão sobre insulina glargina e insulina detemir no controle do diabetes mellitus tipo 1. Os resultados dessa revisão apontaram para a mesma direção, ou seja, a eficácia similar entre análogos de longa duração e insulina humana NPH e uma maior relevância no uso de análogos de insulina em determinados pacientes com DM1 como, por exemplo, os que apresentam maior frequência de episódios de hipoglicemia noturna.¹²

Por sua vez, a *American Diabetes Association (ADA)*, em sua publicação mais recente de *Standards of Medical Care in Diabetes* (2011), reconhece como válida a opção terapêutica de utilização de análogos de insulina em pacientes com DM1 que sofrem com maior frequência de episódios de hipoglicemia.¹³

Em resumo e com base nas evidências da literatura internacional, podemos inferir que os análogos de insulina de longa duração podem ser utilizados como insulina basal em pacientes com condições clínicas especiais.

Por serem bem mais previsíveis em sua ação do que a insulina NPH, tornam-se indicados para pacientes com DM1 (e DM2 em fases mais avançadas, insulinoresistentes) que apresentem oscilações importantes de suas glicemias diárias, com alternância de episódios de hipo e hiperglicemias, já que essas oscilações, além dos riscos inerentes associados, são importantes fatores de diminuição da qualidade de vida.

Outra indicação é para pacientes que apresentem episódios de hipoglicemia noturna, que são causa de grande estresse para o paciente e seus familiares, pois esses análogos comprovadamente diminuem os episódios de hipoglicemia noturna.

Não existe um regime de tratamento do DM que atenda às necessidades de todos os tipos de paciente. Diferentes opções terapêuticas devem ser disponibilizadas para garantir o tratamento mais próximo do ideal, combinando eficácia terapêutica e segurança para o paciente.

INDICAÇÕES CLÍNICAS GERAIS PARA OS ANÁLOGOS DE INSULINA DE AÇÃO ULTRARRÁPIDA

Os análogos de ação ultrarrápida permitem uma boa aproximação dos perfis fisiológicos da secreção de insulina. Atualmente, existem três análogos de insulina de ação ultrarrápida: a insulina lispro, a insulina asparte e a insulina glulisina.

Embora o controle glicêmico geral possa ou não ser diferente com a utilização dos análogos de ação ultrarrápida quando comparado ao com insulina regular a administração adequada destes análogos permite uma maior flexibilidade, tanto para os adultos como para as crianças, que apresentem uma alimentação irregular, pois esses análogos podem ser aplicados imediatamente após as refeições, quando a ingesta alimentar já foi bem quantificada.¹⁴

Os análogos de ação ultrarrápida são efetivos na redução das oscilações das glicemias pós-prandiais, tanto do DM1 como do DM2.¹⁵ Outra indicação para a utilização de análogos da insulina de ação ultrarrápida são os pacientes que apresentam tendência a ter hipoglicemia nos períodos pós-prandiais tardios e noturnos.

Estes benefícios são devidos a uma menor variabilidade da absorção e a uma atuação como verdadeira insulina prandial destes análogos.

Os análogos de ação ultrarrápida (lispro, asparte e glulisina) podem ser utilizados em sistemas de infusão contínua de insulina (SIC) e, também, por via endovenosa, em situações especiais e dentro do ambiente hospitalar.

Um estudo comparando a lispro com a insulina regular demonstrou uma redução de 12% nos episódios de hipoglicemia, principalmente os noturnos.¹⁴

Atualmente, tanto a insulina asparte como a lispro estão aprovadas para serem utilizadas em SIC de insulina, tanto no DM1 como no DM2. Recentemente a insulina glulisina também se mostrou como uma alternativa eficaz nesse sentido.

Reações alérgicas locais e sistêmicas podem ocorrer após o uso desses análogos. Embora se pensasse que os análogos de insulina de ação ultrarrápida fossem menos antigênicos, casos de alergia à insulina asparte, à

lispro e à glulisina já foram relatados. Estes casos sugerem que os análogos de ação ultrarrápida podem não ser uma boa alternativa para o uso da insulina regular nestas situações.

Os principais inconvenientes do uso desses análogos são o seu maior custo e a falta de cobertura nos estados pós-prandiais tardios (4 a 6 horas após as refeições) necessitando frequentemente de um aumento nas doses das insulinas basais.

INDICAÇÕES CLÍNICAS GERAIS PARA OS ANÁLOGOS BIFÁSICOS

Em pacientes com controle glicêmico estável e com necessidades insulínicas diárias razoavelmente constantes, sem necessidade de ajustes freqüentes das doses e tipos de insulina, os análogos bifásicos podem ser uma opção de tratamento mais cômoda, principalmente para pacientes portadores de DM2, através de esquemas terapêuticos que incluem duas ou três aplicações por dia.¹⁶

Também podem ser de utilidade para pacientes com dificuldades visuais para os acertos de doses, bem como para pacientes idosos ou com dificuldades motoras que possam comprometer sua capacidade de efetuar misturas corretas dos dois tipos de insulina (ultrarrápida e intermediária).¹⁶

PERFIS OPERACIONAIS DOS PROTOCOLOS SOBRE DISPONIBILIZAÇÃO DE ANÁLOGOS DE INSULINA JÁ IMPLEMENTADOS NO BRASIL

O objetivo principal deste Posicionamento Oficial SBD 01/2011 é o de colaborar para a normatização da disponibilização de análogos de insulina pelos serviços públicos obedecendo rigorosamente os preceitos de necessidade terapêutica plenamente justificável e de compatibilidade com os princípios básicos da economia da saúde, segundo os quais os investimentos em saúde pública deverão ser racionalmente aplicados em estratégias que apresentem efetividade de custo, no sentido amplo.

Isto significa que os recursos disponíveis para a saúde pública devam ser investidos de acordo com a necessidade médica e com o impacto de custo de cada estratégia considerada.

Neste documento abordaremos inicialmente um perfil resumido dos protocolos implementados pelas Secretarias de Estado da Saúde do Distrito Federal, do Paraná e de Minas Gerais, bem como os Protocolos do Instituto da Criança com Diabetes do Rio Grande do Sul, um centro de atenção em diabetes para crianças atendidas pelo SUS e do Centro de Diabetes e Endocrinologia da Bahia, onde o protocolo encontra-se ainda em fase de validação com projeto piloto incluindo 200 pacientes e com dados preliminares em fase de publicação.

(Tabelas 2 a 6)

Tabela 2 PERFIL DO PROTOCOLO – SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL

PARÂMETRO	DESCRIÇÃO
Abrangência	Diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 e diabetes gestacional + outras condições específicas.
Critérios de inclusão no protocolo: análogos de longa duração (glargina ou detemir) e análogos de ação ultrarrápida	<ol style="list-style-type: none"> 1. Falha com o uso de esquemas prévios de insulinoterapia. 2. Mau controle persistente nos últimos 6 meses, comprovado por 3 testes de A1C nos últimos 12 meses. Níveis máximos de A1C definidos de acordo com faixa etária. 3. Hipoglicemia grave, caracterizada por glicemia <50 mg/dL, necessitando auxílio de terceiros. 4. Hipoglicemia despercebida (disautonomia). 5. Resistência imunológica às insulinas intermediárias. 6. Outras condições clínicas especiais: início direto dos análogos apenas diante de diabetes gestacional ou diabetes tipo 1 com ou sem gestação em andamento; as demais condições especiais seguem os critérios anteriores: hepatopatia, neoplasia em tratamento químico e/ou radioterápico, nefropatia (clearance de creatinina abaixo de 30 mL/min ou macroalbuminúria ou tratamento dialítico), retinopatia com perda parcial ou total da visão, doença coronariana aguda ou crônica e doença arterial periférica graves.
Critérios de suspensão temporária	Não contempla esta opção.
Critérios de exclusão do protocolo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Não haver redução de pelo menos 1,0% do valor da A1C, em comparação ao valor prévio, nos últimos 6 meses. 2. Ausência de redução significativa na frequência das hipoglicemias graves. 3. Surgimento de resistência imunológica à insulina análoga. 4. Não realização de teste de A1C para a avaliação da atual condição de controle.

Tabela 3 PERFIL DO PROTOCOLO – SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ

PARÂMETRO	DESCRIÇÃO
Abrangência	Diabetes tipo 1 instável ou de difícil controle.
Critérios de inclusão no protocolo: análogos de longa duração (glargina ou detemir)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Falha com o uso de esquemas prévios de insulinoterapia. 2. Mau controle glicêmico nos últimos 12 meses, caracterizado por glicemia de jejum >140 mg/dL + hemoglobina glicada 2 pontos acima do valor máximo para o método. 3. Hipoglicemia grave, caracterizada por glicemia <50 mg/dL, necessitando auxílio de terceiros nos últimos 6 meses. 4. Hipoglicemia despercebida.
Critérios de inclusão no protocolo: análogos de curta duração (asparte, lispro ou glulisina)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Falha com o uso de esquemas prévios de insulinoterapia. 2. Mau controle glicêmico nos últimos 12 meses, caracterizado por glicemia de jejum >140 mg/dL + hemoglobina glicada 2 pontos acima do valor máximo para o método. 3. Hipoglicemia grave, caracterizada por glicemia <50 mg/dL, necessitando auxílio de terceiros nos últimos 6 meses. 4. Hiperglicemia pós-prandial, caracterizada por glicemia >180 mg/dL, 2 horas após as refeições.
Critérios de suspensão temporária	Não contempla esta opção.
Critérios de exclusão do protocolo	Não adesão pelo paciente aos critérios de acompanhamento.

Tabela 4 PERFIL DO PROTOCOLO – SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE MINAS GERAIS

PARÂMETRO	DESCRIÇÃO
Abrangência	Diabetes tipo 1 e LADA (<i>Latent Autoimmune Diabetes of Adults</i>).
Critérios de inclusão no protocolo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diabetes tipo 1 ou LADA, com diagnóstico clínico e laboratorial devidamente comprovado (peptídeo C e marcadores de autoimunidade). 2. Falha com o uso de esquemas prévios de insulino terapia. 3. Persistência do mau controle glicêmico nos últimos 12 meses, caracterizado por hemoglobina glicada 2 pontos acima do valor máximo para o método. 4. Ocorrência de hipoglicemia grave, caracterizada por glicemia <50 mg/dL, necessitando auxílio de terceiros nos últimos 6 meses. 5. Hipoglicemia despercebida. 6. Idade superior a 6 anos. 7. Pacientes em uso de insulina glargina há mais de 1 ano e com controle glicêmico adequado devem apresentar o registro de episódio grave de hipoglicemia.
Critérios de suspensão temporária	<ol style="list-style-type: none"> 1. Não comprovação, na reavaliação a cada 6 meses, da redução de pelo menos 50% do nível de A1C em relação ao limite superior do método laboratorial utilizado. 2. Não comprovação da redução na frequência de hipoglicemias graves. 3. O período de reavaliação para suspensão temporária na presença de doenças intercorrentes ou relacionadas ao uso de medicamentos que comprometam o controle glicêmico será estendido para “6 meses livres de intercorrências”.
Critérios de exclusão do protocolo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes portadores de diabetes não caracterizado como do tipo 1. 2. Pacientes que não obedeçam rigorosamente os critérios de inclusão. 3. Pacientes que apresentam qualquer um dos critérios de suspensão temporário da dispensação de análogos. 4. Pacientes gestantes em decorrência da falta de dados demonstrando a segurança de seu uso durante a gravidez. 5. Pacientes menores de 6 anos de idade.

Tabela 5 PERFIL DO PROTOCOLO – CENTRO DE ENDOCRINOLOGIA E DIABETES DO ESTADO DA BAHIA – CEDEBA

PARÂMETRO	DESCRIÇÃO
Abrangência	Diabetes tipo1 e tipo 2.
Critérios de inclusão no protocolo	<p>Para início de análogos de duração longa ou ultrarrápida, em tratamento com outros esquemas terapêuticos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipoglicemias moderadas de repetição, presença de sintomas adrenérgicos mais de duas vezes por semana, confirmado através de exame de monitorização glicêmica contínua (CGMS) quando necessário. 2. Diagnóstico de diabetes hiper-lábil, com instabilidade glicêmica diária, variando de <50 mg/dL a >270 mg/dL com necessidade de doses muito variável de insulina, confirmado através de exame de monitorização glicêmica contínua (CGMS) quando necessário. 3. Lipoatrofia insulínica em dois ou mais locais. 4. Persistente mau controle do diabetes (A1C >8%). 5. Uso terapêutico prévio de insulina humana intermediária por pelo menos 6 meses. 6. Idade cronológica >6 anos (para análogos de ação ultrarrápida). <p>Para dispensação de análogos de duração longa ou ultrarrápida, pelo Estado para pacientes já em tratamento prévio com análogos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A1C \leq7,0% para tratamentos iniciados há mais de 12 meses =ou= 2. Redução de pelo menos 50% do valor da A1C excedente a 7% no período de 6 meses após o início do análogo.
Critérios de manutenção no protocolo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Frequentar programa de educação em diabetes ministrado por instituições cadastradas. 2. Seguimento do diabetes em instituição pública cadastrada, com acompanhamento regular. 3. Boa adesão ao tratamento e às recomendações de estilo de vida. 4. Monitoramento regular a cada trimestre nas unidades de saúde de referência.
Critérios de exclusão do protocolo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Não apresentar redução de pelo menos 50% do valor da A1C excedente a 7% nos últimos 6 meses. 2. Não atingir A1C \leq7,0% após 12 meses de tratamento. 3. Ausência de diagnóstico comprovado de diabetes mellitus. 4. Análogos de ação longa ou ultrarrápida não estão indicados para uso em gestantes.

Tabela 6 PERFIL DO PROTOCOLO – INSTITUTO DA CRIANÇA COM DIABETES DO RIO GRANDE DO SUL

PARÂMETRO	DESCRIÇÃO
Abrangência	Diabetes tipo 1.
Critérios de inclusão no protocolo: análogos de ação ultrarrápida	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hipoglicemias graves: pelo menos 1 episódio no ano anterior. 2. Hipoglicemias despercebidas (disautonomias). 3. Crianças menores de 6 anos cuja ingestão alimentar é imprevisível e que apresentem hipoglicemias após o uso de insulina regular. 4. Indivíduos com episódios leves ou moderados de hipoglicemia durante pelo menos 3 meses de tratamento intensivo. 5. Controle metabólico instável com oscilações glicêmicas extremas e de difícil controle. 6. Início de complicações crônicas como microalbuminúria, retinopatia, ou doença renal avançada. 7. Resistência imunológica às insulinas humanas.
Critérios de inclusão no protocolo: análogos de longa duração (glargina ou detemir)	Persistência dos critérios acima, mas para pacientes que já estejam utilizando análogos de ação ultrarrápida há pelo menos três meses, quando então a NPH será substituída por um dos análogos de ação prolongada.
Critérios de suspensão temporária	Não contempla esta opção.
Critérios de exclusão do protocolo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Indivíduos que não preenchem os critérios de inclusão. 2. Indivíduos sem atendimento e sem acompanhamento em serviços especializados de referência em diabetes. 3. Indivíduos com baixa adesão ao tratamento.

FUNDAMENTOS DAS RECOMENDAÇÕES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES

Primeiramente, é importante salientar que essas recomendações da SBD em relação aos análogos de insulina têm um caráter apenas orientativo, devendo ser adaptadas às características e às condições locais de cada programa ou serviço.

De qualquer forma, a mensagem talvez mais importante deste documento é a de que qualquer intervenção farmacológica isolada nos esforços de controle do diabetes estará certamente destinada ao fracasso, caso não seja acompanhada de intervenções de monitorização glicêmica adequada e de intervenções educacionais efetivas e de natureza continuada.

A experiência mundial tem demonstrado que o bom controle glicêmico não se sustenta quando a tríplice intervenção de monitorização adequada + educação continuada + intervenção farmacológica efetiva não for implementada com sucesso.

Outra recomendação importante é que os resultados dos testes de A1C exigem uma interpretação cautelosa. Por se tratar de um parâmetro com tendência central, o valor obtido de um teste de A1C tanto pode significar um controle glicêmico efetivamente normalizado, com os valores glicêmicos variando pouco ao redor de uma média, como pode resultar de amplas variações dos valores glicêmicos, com alternância de episódio de hipo e hiperglicemias.

Ou seja, na faixa de valores “normais” de A1C de 6,0% a 7,0%, em grande número de casos pode estar representando uma condição de extrema variabilidade glicêmica e não uma situação de normalidade.

A **figura 1** apresenta os resultados de uma avaliação glicêmica completa de um paciente com DM1 mal controlado, mas que mostra uma A1C de apenas 6,6%, apesar do nítido comprometimento do controle glicêmico, com inúmeros episódios alternados de hipo e hiperglicemia, o que resultou em altíssima variabilidade glicêmica (75 mg/dL).

A alta variabilidade glicêmica resulta em aumentos significantes da disfunção endotelial e do estresse oxidativo, dois importantes fatores que favorecem as complicações cardiovasculares no DM.¹⁷

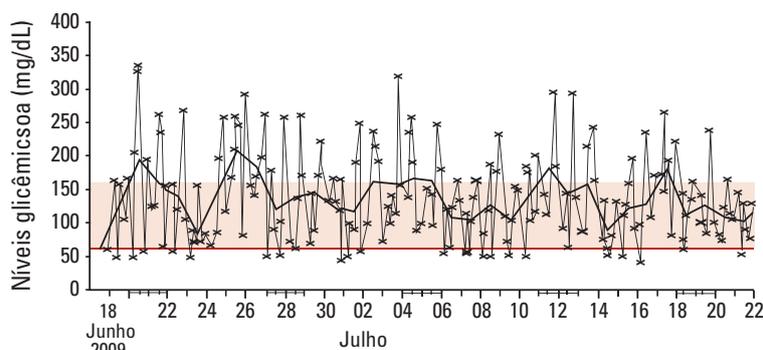
Os protocolos atualmente disponíveis, com exceção do Distrito Federal e do Instituto da Criança com Diabetes do Rio Grande do Sul, defendem uma redução progressiva dos níveis de A1C como um dos requisitos para garantir a continuidade do tratamento, sem levar em conta a faixa etária do paciente. Essa exigência,

com o passar do tempo, vai se tornando inexecuível, até porque o principal efeito terapêutico dos análogos de insulina é a redução na frequência e na gravidade dos episódios de hipoglicemia, reduzindo a variabilidade glicêmica e colaborando, assim, para a melhoria dos níveis de A1C.

Figura 1. Perfil glicêmico de paciente com DM1 mostrando alta variabilidade glicêmica decorrente da alternância de episódios de hipo e hiperglicemia, apesar de apresentar um “valor normal” de A1C

O risco de se utilizar a A1C como parâmetro único de avaliação do controle glicêmico

Parâmetros	A1C	Glicemia média	Variabilidade glicêmica
Metas terapêuticas	7,0%	<150 mg/dL	<50 mg/dL
Este paciente	6,6% ✓	135 mg/dL ✓	75 mg/dL ✗



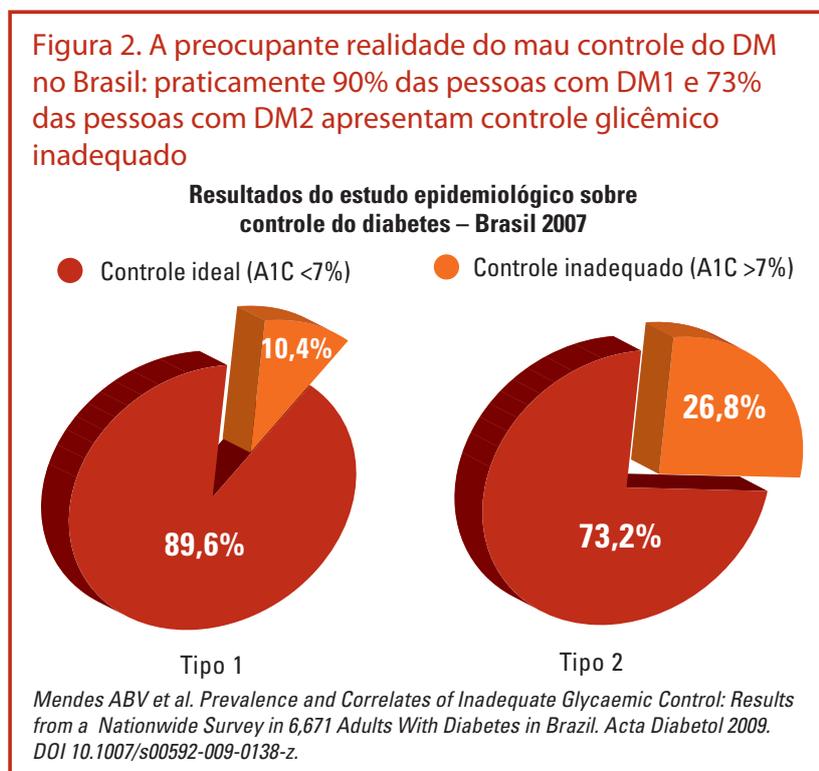
Elaborado pelo autor

Neste Posicionamento Oficial, o objetivo de se atingir valores de A1C próximos da faixa de 7,0% a 8,0%, conforme a faixa etária considerada substituiu a exigência de redução constante e progressiva dos níveis de A1C e está de acordo com as metas de A1C recomendadas pela Sociedade Brasileira de Diabetes.¹⁸

Outra inovação do presente documento é a de ressaltar a importância das intervenções educacionais e da monitorização inteligente e racional do controle glicêmico para, juntamente com a intervenção farmacológica da utilização de análogos de insulina, aumentar significativamente as probabilidades de sucesso terapêutico.

As dificuldades que as equipes enfrentam referentes a recursos humanos e materiais constituem barreiras para melhor estruturar os diversos programas de DM existentes.

Portanto, faz-se necessária uma mudança de paradigma no processo de monitorização e de educação em DM, sem o que não se obterá um concreto avanço na melhoria da assistência às pessoas com DM no Brasil onde 90% das pessoas com DM1 e 73% das pessoas com DM2 apresentam um mau controle do DM, como mostra a **figura 2**.¹⁹



RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES

A **tabela 7** resume as principais recomendações da SBD em relação aos critérios de inclusão, de avaliação de eficácia para a continuidade do tratamento e de exclusão de pacientes dos respectivos protocolos.

Na coluna da direita, estão resumidas as principais justificativas e os comentários que apóiam as respectivas orientações.

Tabela 7 RECOMENDAÇÕES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES PARA A DISPONIBILIZAÇÃO DE ANÁLOGOS DE INSULINA NO SERVIÇO PÚBLICO DE SAÚDE

PARÂMETRO	PARÂMETRO	JUSTIFICATIVAS/COMENTÁRIOS
Abrangência	<p>Desde que se enquadrem nos critérios de inclusão, as seguintes condições clínicas devem ser consideradas para a concessão do benefício dos análogos de insulina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes tipo 1. • Diabetes tipo LADA. • Diabetes gestacional ou gestante com diabetes tipo 1 ou tipo 2. • Diabetes tipo 2 insulínizado. • Outras indicações especiais de caráter clínico ou social (idade avançada, complicações graves, cegueira, falta de cuidador, etc.), a critério médico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Os diversos protocolos já implementados apresentam abrangências distintas em relação aos tipos de diabetes que credenciarão o paciente a receber os análogos de insulina. • Na verdade, os quatro tipos de diabetes aqui mencionados devem credenciar o paciente, desde que preencham os critérios de inclusão e apresentem: <ul style="list-style-type: none"> - Episódios frequentes de hipoglicemia grave. - Alta variabilidade dos níveis glicêmicos (diabetes instável). - Controle glicêmico inaceitável mesmo com a utilização de esquemas adequados de insulinoterapia com insulinas humanas tradicionais. • Evidências recentes (2011) apontam para a segurança de uso da glargina durante a gravidez.²⁰
Critérios de inclusão	<ul style="list-style-type: none"> • Pelo menos 2 episódios nos últimos 6 meses de hipoglicemia grave definida como glicemia ≤ 50 mg/dL, necessitando ajuda de terceiros ou atendimento hospitalar. • Presença de hipoglicemia despercebida, definida como ausência de sintomas neuroadrenérgicos à hipoglicemia. • Diabetes instável definido como uma alta variabilidade dos níveis glicêmicos, com alternância de glicemias ≤ 60 mg/dL com glicemias ≥ 200 mg/dL, apesar do tratamento adequado com insulinas humanas tradicionais. • Persistente mau controle glicêmico durante os últimos 6 meses, caracterizado por: A1C $\geq 8,5\%$ (faixas etárias 0-6 anos e 20-64 anos); A1C $\geq 7,5\%$ (faixa etária 13-19 anos); e A1C $\geq 8,0\%$ (faixas etárias 6-12 anos e >65 anos). • Resistência imunológica às insulinas humanas, clinicamente caracterizadas. 	<ul style="list-style-type: none"> • A literatura internacional mostra que o uso de análogos de insulina proporciona resultados mais significativos em termos de controle dos episódios de hipoglicemia. O impacto sobre o controle glicêmico é de menor escala e resulta principalmente da maior estabilidade dos níveis glicêmicos por meio do controle das hipoglicemias. • Portanto, dentre os critérios de inclusão aqui mencionados, os itens relativos ao controle da hipoglicemia devem ser priorizados, tanto do ponto de vista de segurança de uso como de promoção do melhor controle glicêmico. • A utilização de níveis máximos de A1C de acordo com a faixa etária proporciona um ganho de qualidade na avaliação da qualificação para o uso de análogos de insulina.

Tabela 7 Continuação

PARÂMETRO	PARÂMETRO	JUSTIFICATIVAS/COMENTÁRIOS
<p>Critérios de avaliação de eficácia para a continuidade no programa de análogos de insulina</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Redução significativa da frequência de episódios de hipoglicemia em geral e de hipoglicemia grave em particular. • Melhora significativa na ocorrência de hipoglicemias despercebidas. • Melhora significativa na ocorrência de valores extremos de glicemia (≤ 60 mg/dL a ≥ 200 mg/dL). • Estabilização dos níveis de A1C, de acordo com os valores apropriados para cada faixa etária. • Ausência ou redução significativa da resistência imunológica. • Frequência às atividades educacionais do programa de educação em diabetes, onde houver. 	<ul style="list-style-type: none"> • Os diversos protocolos já em vigor exigem reduções progressivas nos valores de A1C o que, depois de alguns meses, acaba tornando impraticável qualquer redução adicional desses níveis de A1C. • Por essa razão, a melhor meta terapêutica a ser perseguida para valores de A1C deve ser a da estabilização dos níveis de A1C de acordo com a faixa etária. • Não se deve esquecer que valores de A1C entre 6,0% e 7,0% tanto podem representar uma situação de efetivo controle glicêmico, como podem também ser consequentes a variações extremas de glicemia ao redor de uma média teoricamente “normalizada”.
<p>Critérios de exclusão</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de adesão do paciente às recomendações médicas e orientações educacionais proporcionadas pela equipe de saúde. • Resposta ausente ou insuficiente dos análogos de insulina em termos de frequência e gravidade de hipoglicemias em geral e de hipoglicemias graves em particular. • Surgimento de resistência imunológica aos análogos de insulina. • Falta de frequência às atividades de educação continuada em diabetes para pacientes e familiares, onde esse programa estiver disponível. 	<ul style="list-style-type: none"> • Conceitualmente, o uso de opções terapêuticas de custo mais alto para o controle do diabetes só se justifica quando os resultados terapêuticos efetivamente obtidos justificarem o custo adicional dos novos tratamentos. • Portanto, em caso de falha ou insuficiência de resposta terapêutica, a primeira providência é a tentativa de identificação de causas controláveis dos resultados insuficientes. • Somente quando a causa para a falta de resposta não puder ser identificada é que a exclusão do paciente deve ser considerada, uma vez que, nesses casos, caracteriza-se a falha primária de eficácia do novo tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zagury L, Costa e Forti A, Pedrosa H, Fonseca RMC e Leite SAO. Protocolo de Normatização para a Dispensação de Análogos de Insulina de Longa Duração (Insulina Glargina) e de Curta Duração (Lispro e Asparte) na Rede Pública de Saúde. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, setembro de 2005.
2. Pedrosa HC e Dias MSO. Protocolo de Inclusão e Acompanhamento de Pacientes em Uso de Insulina Análoga de Longa Ação – Glargina. 1ª Edição, SES-DF 2004.
3. Batista, MCP, da Mata, AMF, Assis MA, Dias MSO, Teixeira Filho PFS, Pedrosa HC. Avaliação dos Pacientes com Diabetes Mellitus em Uso de Insulina Glargina Disponibilizada pelo Serviço Público no Distrito Federal. Brasília Méd 2010; 47 (1): 59-68, 2010.
4. Pimazoni-Netto A, Tambascia MA, Dib S, Tschiedel B, Leite S e Araújo L. Indicações de Análogos de Insulina de Ação Rápida e Prolongada e de Insulina Inalável no Tratamento do Diabetes Tipo 1 e Tipo 2. Posicionamento Oficial nº 02 da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2006.
5. Pedrosa H. Protocolo – Inclusão e Acompanhamento de Pacientes em Uso de Insulina Análoga: Ação Prolongada e Ultra-Rápida da SES/DF. Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal.
6. Reis JS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Utilização de Insulina Glargina em Portadores de Diabetes Mellitus Tipo 1. Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais.
7. Réa R. Protocolo Clínico para Disponibilização de Análogos de Insulinas de Longa Duração (Glargina e Detemir) e de Curta Duração (Aspart e Lispro) para Atendimento do Paciente com Diabetes Mellitus Tipo 1 na Rede Pública de Saúde. Programa de Otimização do Diabetes Tipo 1. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná.
8. Chaves-Fonseca RM, Matos OS, Guedes AD, Gouveia MT, Adam LF, Couto AC, Macedo JS, Oliveira IC e Velanes MG. Protocolo Técnico para Dispensação de Análogos de Insulina de Ação Basal e Ultrarrápida (FASE DE VALIDAÇÃO) 2007. Centro de Referência Estadual Ao Diabetes e Endocrinologia Diabetes e Endocrinologia – Secretaria Estadual da Saúde da Bahia.
9. Tschiedel B e Puñales M. Protocolo Clínico para Disponibilização de Insumos para Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1 na Rede Pública de Saúde. Instituto da Criança com Diabetes, Porto Alegre, RS.
10. Hahr AJ e Molitch ME. Optimizing Insulin Therapy in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: Optimal Dosing and Timing in the Outpatient Setting. *Disease-a-Month* 56:148-162, 2010.
11. Vardi M, Jacobson E, Nini A and Bitterman H. Intermediate Acting Versus Long Acting Insulin for Type 1 Diabetes Mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD006297, DOI: 10.1002/14651858.CD006297.pub2.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Insulina Glargina e Insulina Detemir no Controle da Diabetes Mellitus Tipo 1. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS), Ano V,

- nº 13, dezembro de 2010. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/ct/pdf/brats2010_n13.pdf. Acesso em: 04 de janeiro de 2011.
13. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. *Diabetes Care* 34 (Suppl 1):S11-S61, 2011.
 14. Anderson Jr JH, Brunelle RL, Koivisto VA et al. Reduction of Postprandial Hyperglycemia and Frequency of Hypoglycemia in IDDM Patients on Insulin-Analog Treatment. *Diabetes* 46:265-70, 1997.
 15. Plank J, Wutte A, Brunner G, et al. A Direct Comparison of Insulin Aspart and Insulin Lispro in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 25:2053-7, 2002.
 16. Gabbay, MAL e Dib, SA. Insulinoterapia no Diabetes Tipo 1. In: *Diabetes Mellitus*. Lyra, R e Cavalcanti, M. Diagraphic Editora Ltda. 1ª Edição, capítulo 26, página 265, 2006.
 17. Ceriello A. et al. Oscillating Glucose Is More Deleterious to Endothelial Function and Oxidative Stress Than Mean Glucose in Normal and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes* 57:1349-1354, 2008.
 18. Sociedade Brasileira de Diabetes. Algoritmo para o Tratamento do Diabetes Tipo 2 – Atualização 2009. Posicionamento Oficial SBD nº 3, 2009.
 19. Mendes ABV et al. Prevalence and Correlates of Inadequate Glycaemic Control: Results from a Nationwide Survey in 6,671 Adults With Diabetes in Brazil. *Acta Diabetol* 2009. DOI 10.1007/s00592-009-0138-z.
 20. Pollex E, Moretti ME, Koren G and Feig DS. Safety of Insulin Glargine Use in Pregnancy: a Systematic Review and Meta-Analysis. Publicado online em 4 de Janeiro de 2011, www.theannals.com, DOI 10.1345/aph.1P327. Abstract disponível em: <http://www.theannals.com/cgi/content/abstract/aph.1P327v1>. Acesso em: 11 de janeiro de 2011.

NOTA: este posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes foi devidamente registrado na Secretaria da Entidade, sob Número 01/2011, na data de 1º de fevereiro de 2011

SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
DIABETES

© Copyright. 2011 - Direitos exclusivos da Sociedade Brasileira de Diabetes.

www.diabetes.org.br

