



Diabetes melito: ainda a questão da insulina?

Tacila Pires Mega*

Resumo

Diabetes melito (DM), segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é um distúrbio metabólico de múltipla etiologia, caracterizado por hiperglicemia crônica e alterações no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. Tem elevada prevalência no mundo, e, se não tratado, pode levar a desfechos graves como doença cardiovascular e cerebrovascular, cegueira, dano renal e morte. Deficiência em produção e uso de insulina, hormônio produzido pelo pâncreas, é a causa principal da doença, que pode ocorrer por fatores genéticos e relacionados ao estilo de vida. Classifica-se em diabetes tipo 1 ou insulino dependente e tipo 2 ou não dependente de insulina. A descoberta de insulina exógena e sua reposição em pacientes com diabetes tipo 1, na década de 1920, mudaram definitivamente o cenário evolutivo da doença. Desde então, o desenvolvimento tecnológico tem buscado o aprimoramento da molécula e o desenvolvimento de novas insulinas, com elevado custo. Contudo, essas parecem não se acompanhar de melhor controle da doença. Na avaliação de insulinas análogas *versus* insulinas convencionais, evidências de baixa qualidade metodológica não têm demonstrado benefícios clinicamente relevantes, principalmente em desfechos relacionados a controle glicêmico. Ainda assim, existem divergências entre prática clínica, diretrizes de tratamento e evidências científicas contemporâneas. A isso, somam-se problemas de ordem política, social, econômica e de gestão que contribuem para problemático acesso às insulinas, mesmo as já estabelecidas.

Introdução

Diabetes melito (DM) é uma síndrome causada por deficiência absoluta ou relativa de insulina, por conta de alteração da função secretora pancreática ou de resistência à ação da insulina nos tecidos-alvo¹. Trata-se de doença com expressivas morbidade e mortalidade. Contudo, é passível de controle clínico e tratamento precoce das complicações.

Dados da *International Diabetes Federation* (IDF) indicam que há cerca de 415 milhões de pessoas com a doença no mundo, sendo 14,3 milhões no Brasil. Destes, 31 mil correspondem a crianças com diabetes tipo 1. No Brasil, em 2015, os gastos relacionados à saúde em diabéticos alcançaram a cifra de mais de 22 milhões de dólares, representando US\$ 2.047 dólares por pessoa, segundo a IDF².

Classicamente, a doença se apresenta como DM tipo 1, DM tipo 2 e diabetes gestacional². Ainda se descrevem estado de pré-diabetes (passível de prevenção), *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY), *Latent Autoimmune Diabetes of the Adult* (LADA) e as manifestações clínicas

das principais complicações do diabetes: cetoacidose diabética e estado hiperosmolar hiperglicêmico.

No *diabetes tipo 1*, correspondente a 5-10% de todos os casos de diabetes melito, a deficiência total da produção da insulina é causada por destruição autoimune das células beta pancreáticas, de causa desconhecida e sem prevenção até o conhecimento atual. O aparecimento clínico de DM1 decorre de assintomática e complexa interação entre fatores genéticos⁴ e ambientais. Seus sintomas, que podem ocorrer subitamente, incluem poliúria, polidipsia, fome constante, perda de peso, alterações visuais e fadiga.

Geralmente acomete crianças e adolescentes, para quem a reposição de insulina é imprescindível, oferecendo condições para que tenham vida longa e produtiva. Sem reposição, o portador morre em pouco tempo, mesmo sob tratamento não medicamentoso.

O *diabetes do tipo 2*, antes chamado de diabetes do adulto ou da maturidade, acomete cerca de 85% dos doentes. Resulta basicamente da resistência de tecidos e células à ação da insulina produzida pelo pâncreas, sendo largamente associado a envelhecimento, obesidade e sedentarismo⁵. Com a evolução da doença, o pâncreas

* Tacila Pires Mega é Farmacêutica Industrial graduada pela Universidade Federal da Bahia, Especialista em Gestão em Saúde pela Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca e com MBA em Economia e Avaliação de Tecnologias em Saúde pela Universidade de São Paulo. Atua no Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias no SUS do Ministério da Saúde.

não mais supre a necessidade de insulina para adequado controle metabólico, necessitando-se de medicamentos para manter glicemia estável. Nesses pacientes, insulina exógena pode ser usada para atingir aquele controle. Seus sintomas são similares aos do diabetes tipo 1, mas menos marcados, pelo que o diagnóstico pode ser tardio, quando as complicações já se instalaram.

Os outros tipos são menos comuns ou podem ocorrer de forma transitória (como no diabetes gestacional).

Em 1921, descoberta da insulina por Banting e Best foi uma das principais conquistas médicas do século vinte, transformando uma condição fatal em condição crônica administrável^{6,7,8}. Lançou o conceito da reposição hormonal, depois aplicado a muitas outras condições clínicas. Não é tratamento curativo, porém sua administração continuada e sistemática em diabetes tipo 1 é crucial para a sobrevivência, com benefícios em controle clínico sintomático e prevenção de complicações agudas e crônicas.

Desenvolvimento de insulinas

Em 1923, apenas dois anos após a descoberta da insulina, iniciou-se a produção comercial de *insulina regular* obtida a partir de extratos purificados por recristalização de pâncreas de bovinos e suínos. Essa insulina tinha ação rápida, que demandava 4 a 6 aplicações diárias. A seguir, o desafio foi produzir e comercializar insulina em quantidade condizente com a necessidade que fosse eficaz, segura e com alto grau de pureza. Com o advento da ultracromatografia foi possível obter insulinas com ótimo grau de pureza, reduzindo a incidência de reações alérgicas⁹. A posterior obtenção de *insulinas de ação mais lenta*, mediante complexação de insulina regular a protamina e zinco (respectivamente NPH – *Neutral Protamine Hagedorn* e IPZ – *insulina protamina zíncica*), propiciou a redução do número de injeções diárias, buscando similaridade com a ação da insulina basal produzida naturalmente pelo organismo¹⁰.

A evolução dessa produção se deu no final da década de 1970, com o desenvolvimento da insulina “humanizada” (ou DNA-recombinante), por meio da engenharia genética^{11,12}. Assim, a partir dos anos 1980, a insulina obtida por engenharia genética passou a ocupar a quase totalidade do mercado mundial de saúde, substituindo a insulina suína. Tem como vantagem ser menos imunogênica do que preparações obtidas de animais.

Essas insulinas existem em preparações de uma só origem – monocomponentes – ou com mais de uma origem – mistas.

Resolvida a escassez, o custo deveria cair, mas não foi o que aconteceu.

A partir da década de 1990, desenvolveram-se novos tipos de insulinas, pela introdução de modificações na molécula da insulina humanizada, visando diferenciar os produtos e obter novas patentes¹³. Esse conjunto de alterações do processo produtivo e da molécula da insulina em si, foi desdobrado (e continua sendo) em múltiplos produtos sob patente, o que tem garantido vantagens comerciais para os grandes produtores globais de insulinas¹⁴.

As insulinas de ação rápida e intermediária (Regular e NPH) ganharam a denominação de “insulinas humanas”, enquanto as inovações foram agrupadas como “insulinas análogas”. Estas englobam glargina, detemir, glulisina, lispro, asparte e degludeca. Há variedade de combinações entre análogas lentas e rápidas. Com tais medicamentos sob patente, o custo de tratamento passou a ser várias vezes superior ao tratamento já instituído¹⁵.

A expansão das insulinas análogas continua aumentando globalmente. Além de novas moléculas e suas combinações em apresentações únicas^{16,17}, evoluiu a pesquisa na área de dispositivos tecnológicos, objetivando melhorar a liberação de insulina e facilitar sua aplicação, com isso concorrendo para maior adesão a tratamento. Assim há canetas de aplicação de insulinas, bombas de insulina e outros dispositivos que vêm sendo denominados de “pâncreas artificiais ou biônicos”, capazes de tomar decisões de forma independente, corrigindo erros de dosagem e mantendo a meta glicêmica, de acordo com situações diversas (atividade física, sono, tipo de alimentação)^{18,19}.

A Tabela 1 lista as insulinas atualmente comercializadas no Brasil e suas características de ação (excluídas as associações).

Como pode ser visto na tabela, a diferença entre os tipos de insulina está basicamente no tempo para início da ação, duração e pico de efeito.

Comumente, a insulino terapia utiliza a combinação de insulinas de ação curta e prolongada. Insulinas de ação intermediária/lenta visam simular a demanda basal e controle da glicemia interprandial, enquanto as de ação rápida ou ultrarrápida objetivam o controle da glicemia pós-prandial. O prolapado benefício das insulinas análogas de curta ação reside em poderem ser aplicadas imediatamente antes da refeição, enquanto a insulina regular não disporia dessa facilidade, por ter início de ação mais tardio (cerca de 30 minutos)²¹.

As insulinas pré-misturas contêm mais de um tipo de insulina em apresentação única. Há vários tipos de pré-misturas: insulina NPH + insulina Regular e análogos de ação prolongada + análogos de ação rápida.

Tabela 1. Insulinas e características de ação e uso

	Início de ação minutos	Pico de ação horas	Duração horas	Uso
Insulinas de ação ultrarrápida				
Asparte	5-15	0,5-2	3-5	Bolo (pré-prandial)/infusão
Lispro	5-15	0,5-2	3-5	Bolo (pré-prandial)/infusão
Glulisina	5-15	0,5-2	3-5	Bolo (pré-prandial)/infusão
Insulinas de ação rápida				
Regular SC	30	2-3	4-6	Bolo (pré-prandial)/infusão
Regular IV	5-6	---	15 min após cessar a infusão	Insusão intravenosa
Insulinas de ação intermediária				
NPH	1	4-6	12-20	Terapia basal
Insulinas de ação prolongada				
Detemir	1-3 horas	6-8	18-22	Terapia basal
Glargina	2-4 horas	Sem pico	20-24	Terapia basal
Insulina de ação ultraprolongada				
Degludeca	30-90 min	Sem pico	Até 42	Terapia basal

Fonte: Adaptado da referência 20.

Evidências científicas

Quando se comparam insulinas análogas de mesmo perfil entre si (ação rápida ou longa ação) observa-se não haver diferenças significativas nos desfechos estudados, que predominantemente são: controle glicêmico, redução da hemoglobina glicada (Hb1Ac) e hipoglicemia noturna²², inferindo-se que resultados dos desfechos intermediários espelhem a redução de risco de comorbidades e a melhoria na qualidade de vida dos diabéticos, o que nem sempre corresponde à realidade.

Em relação a estudos primários, que comparam insulinas análogas às insulinas humanas (NPH e regular), a maioria é de não inferioridade, com aferição de desfechos intermediários, curto tempo de seguimento e vieses importantes. Além disso, vários deles são financiados pela indústria farmacêutica. A mensuração da ocorrência de hipoglicemia por vezes é medida de forma subjetiva, advinda apenas do relato do paciente, que pode estar enviesado porque seu autor percebe estar utilizando tecnologia considerada “inovadora”. Meta-análises podem estar comprometidas quando agregam ensaios clínicos heterogêneos. Assim, a baixa qualidade metodológica dos estudos confere, por vezes, informações que devem ser encaradas com cautela.

Comparações entre insulinas de curta ação

Revisão sistemática Cochrane de 49 ensaios clínicos randomizados e controlados de pobre qualidade meto-

dológica (n=8274 participantes), os quais comparavam a eficácia das insulinas análogas de ação rápida em relação à insulina regular, sugeriu apenas discreto benefício sobre redução de HbA1c com insulinas análogas na maioria dos pacientes diabéticos tipo 1. Hipoglicemia grave ocorreu mais frequentemente com insulina análoga. Por isso os autores propõem cautela na promoção vigorosa destes análogos até que existam estudos com longo seguimento que permita aferir dados de eficácia e segurança desses agentes²³.

Os ensaios clínicos comparam as três insulinas análogas de curta ação (asparte, lispro e glulisina) com insulina regular, bem como entre elas mesmas. Há sugestão de que sejam igualmente eficazes e seguras. Em relação à insulina regular, apresentam comparável controle glicêmico e reduzido risco de hipoglicemia. Análogos de curta ação em combinação com análogos basais (associados a protamina, por exemplo) reduzem HbA1c mais do que insulina humana regular combinada com NPH. Nas comparações entre as insulinas análogas, diferenças farmacocinéticas não se traduzem em demonstrável benefício clínico²².

Revisão sistemática de 28 estudos (em DM1 e DM2) avaliou os efeitos de *insulina asparte* comparativamente a insulina regular. Em pacientes com DM1 (13 estudos), asparte logrou melhor controle pós-prandial de glicose, mas sem diferença em relação a glicemia em jejum. Com relação à segurança, asparte mostrou menor hipoglicemia noturna, mas nenhuma diferença quanto a hipoglicemias graves. Em pacientes com DM2 (9 estudos), asparte associou-se a melhora na glicemia pós-prandial, mas sem diferença em nenhum outro desfecho²⁴.

Ensaio clínico cruzado e duplo cego (n=43 pacientes com DM1), *insulina lispro* foi comparada a insulina humana, ambas na dose de 12 U por via subcutânea. A formulação desta mostrou mais rápida absorção, com mais rápido início de ação do que insulina lispro. Em 14 pacientes com DM2, a mesma formulação de insulina regular *versus* lispro determinou menor pico pós-prandial do que lispro^{25,26}.

Quanto à incidência de hipoglicemia noturna, ensaio clínico randomizado de 16 semanas de duração comparou injeções prandiais de lispro (n= 193) e insulina regular (n=202), ambas adicionadas de tratamento basal com glargina, não mostrando diferenças na incidência desse efeito adverso²⁷.

Em 20 pacientes com DM1, insulina glulisina foi comparada a insulina regular humana, a primeira administrada subcutaneamente 15 minutos antes ou após as refeições e a segunda, administrada 30 minutos antes ou imediatamente antes das refeições. Quando as duas insulinas em administração imediatamente prévia às refeições foram comparadas, glulisina mostrou melhor controle de glicemia. Contudo, glulisina administrada 15 minutos após as refeições teve comportamento similar ao de insulina regular administrada imediatamente antes das refeições; a mesma similaridade ocorreu quando glulisina administrada imediatamente antes das refeições foi comparada a insulina regular administrada 30 minutos antes das refeições. Logo, os efeitos são os mesmos, desde que haja ajustes às peculiaridades farmacocinéticas das duas insulinas²⁸.

Ensaio clínico randomizado comparou *insulina glulisina* a insulina regular no tratamento prandial de 180 pacientes hospitalizados com DM2. O controle glicêmico foi significativamente melhor com glulisina ($P < 0,0002$). A incidência média diária de hipoglicemia foi discretamente menor no grupo de glulisina, mas não significativa estatisticamente²⁹.

Na comparação entre insulinas glulisina, asparte e lispro em DM1, estudo piloto cruzado e com 13 semanas de duração não detectou superioridade da primeira em relação às outras análogas de curta ação. Glulisina associou-se a maior frequência de hipoglicemia sintomática³⁰ *See comment in PubMed Commons below*.

As insulinas análogas de curta ação também foram avaliadas em cetoacidose diabética (CAD).

Revisão sistemática Cochrane de cinco ensaios clínicos randomizados comparou essas insulinas análogas subcutâneas (n=110) a insulina regular intravenosa (n=91) sobre o tempo para resolução de CAD. Todos os estudos, com baixa ou muito baixa qualidade de evidência, não lograram mostrar vantagens ou desvantagens entre os efeitos de

insulinas análogas de curta ação *versus* insulina regular para tratamento de CAD leva a moderada³¹.

Comparações entre insulinas de longa ação

Revisão sistemática Cochrane seis estudos que compararam por 24 a 52 semanas insulinas análogas de longa ação (*glargina* e *detemir*) com insulina NPH em DM2 não demonstrou superioridade entre elas em controle metabólico e eventos adversos, à exceção de hipoglicemia noturna sintomática que teve menores taxas nos grupo que usaram *glargina* ou *detemir*³².

Revisão sistemática e meta-análise de 27 ensaios clínicos randomizados (n=7496) investigaram a eficácia de *glargina* e *detemir* (insulinas análogas de ação prolongada) *versus* NPH e lenta (insulinas humanas de ação intermediária) em adultos com DM1. *Glargina* uma vez ao dia e *detemir* uma ou duas vezes ao dia superaram significativamente, embora com pequena diferença, NPH uma vez ao dia na redução de hemoglobina glicada (desfecho secundário). *Detemir* e *glargina* tiveram maior custo, mas foram mais efetivas do que NPH³³.

Revisão sistemática brasileira de oito estudos não encontrou diferente benefício terapêutico de insulina *glargina* *versus* outras formulações de insulina no que respeita a controle glicêmico e frequência e gravidade de hipoglicemia em pacientes com DM1. No entanto, refere que no Estado de Minas Gerais, no período do estudo, *glargina* custava 536% mais do que NPH e motivava acatadas demandas judiciais³⁴.

Em 2012, publicaram-se resultados de ensaio clínico aberto, multinacional e de fase III que comparou *insulina degludeca* (já registrada no Brasil) à insulina *glargina*, administradas uma vez ao dia, junto com insulina asparte às refeições, em DM1. Em um ano de seguimento, HbA1c reduziu-se de modo similar entre os dois análogos de ação prolongada, atestando a não inferioridade. A ocorrência de hipoglicemia foi similar entre as duas insulinas. Hipoglicemia noturna foi 25% menor com *degludeca* em relação à *glargina* ($P = 0,021$). Esses dados se confirmaram em extensão desse estudo por mais um ano³⁵.

Em 2014, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) analisou insulinas análogas de curta e longa ação em DM1 e análogas de longa ação em DM2^{36,37}. Nas meta-análises encontradas, os estudos incluídos não avaliaram desfechos de maior relevância clínica: morte, infarto agudo do miocárdio (IAM), doença vascular periférica (DVP) e acidente vascular cerebral (AVC). Enfocaram-se apenas desfechos intermediários, como controle glicêmico e hipoglicemia. Houve diminuição de HbA1c com análogas de ação curta e prolongada. Quanto à hipoglicemia total, o benefício das análogas de

longa (detemir e glargina) e curta ação (lispro, asparte e glulisina) foi estatisticamente não significativo ou pequeno em comparação com insulinas NPH (ação intermediária) e regular (curta ação). Em hipoglicemias grave ou noturna, os resultados favoreceram as insulinas análogas de ação rápida. As evidências não tiveram poder suficiente para garantir que insulinas análogas de ação rápida e longa fossem inferiores, equivalentes ou superiores à terapia com insulinas humanas convencionais. Isso, acrescido do alto custo das insulinas análogas, contraindicou sua incorporação para pacientes com diabetes no sistema de saúde público brasileiro.

Todas as incertezas e inconsistências aqui descritas, relativas ao tratamento de diabetes melito, levam à consideração de que esta prevalente nosologia ainda suscita importantes desafios clínicos, sociais, políticos e gerenciais no âmbito da saúde individual e pública.

Desafios no cuidado individual

É importante ressaltar que insulinas e antidiabéticos orais representam apenas parte do conjunto de fatores que conduzem ao controle da doença. É sabido da importância de medidas não medicamentosas, tanto para prevenção^{38,39} quanto no tratamento do diabetes melito^{40,41}. Assim, são importantes monitoramento periódico dos níveis de glicose sanguínea e rastreamento precoce das complicações da doença, dieta rica em fibras, atividade física regular, controle do peso, dentre outros fatores.

No manejo medicamentoso, o trabalho coordenado entre equipe de saúde, paciente e familiares é indispensável para controle da doença e prevenção de complicações, seja com uso de qualquer insulina, convencional ou análoga⁴².

Não menos importantes são os estímulos direcionados à adesão e à motivação para o cumprimento das medidas não medicamentosas e medicamentosas que dão suporte ao manejo da doença⁴³.

Partir do pressuposto de que não existe resposta simples para doença tão complexa é o primeiro passo para conscientizar pacientes e seus cuidadores dos cuidados integrados que a doença requer e da forma mais adequada de lidar com ela. Para isso, promover decisão compartilhada com o paciente – levando em consideração seus horários de trabalho, refeição, sono, hábitos alimentares, rotina, visão sobre a doença, receios e medos – é premissa para o melhor cuidado. Além disso, estimular nos pacientes o autocuidado, com medidas simples como medir glicemia, aplicar insulina, orientar atividade física e dieta, é grande valia para possibilitar controle da doença e prevenção de seu avanço^{44, 45}.

Outro desafio, voltado à prevenção, é coibir a epidemia de obesidade infantil ensinando crianças, seus pais e pro-

fessores sobre a importância de escolher opções saudáveis de alimentação, além de estimular a atividade física. Já se demonstrou a grande relação dos hábitos não saudáveis com o desenvolvimento precoce do diabetes⁴⁶⁻⁴⁸.

Desafios sociais, políticos e econômicos

Mesmo em países desenvolvidos, norte-americanos e europeus, observam-se problemas de acesso à insulina e descontinuidade do tratamento, constituindo causas importantes de cetoacidose diabética em portadores de diabetes⁴⁹.

Beran e colaboradores questionam o porquê de doenças como infecção por HIV e AIDS, tuberculose e malária receberem atenção substancial nas questões relacionadas a disponibilidade e acesso a medicamentos, ao passo que pouco esforço mundial tem sido direcionado às doenças não transmissíveis, mas igualmente importantes, como o diabetes. Apontam que, além de problemas de acesso aos diversos tipos de insulinas, existe variabilidade significativa dos preços praticados em diferentes países, o que impede a disponibilização de insulinas a baixo custo na maioria destes⁵⁰.

Apesar de haver patentes vencidas, como as das insulinas humanas recombinantes e de algumas análogas (glargina), observa-se pouco ou nenhum interesse no desenvolvimento de “genéricos” (biossimilares) de insulina. Isso se explica pelo fato da complexidade de desenvolver um insumo biológico, em relação ao desenvolvimento de fármacos classificados como “sintéticos”⁵¹.

Além da complexidade, o investimento elevado faz com que o percentual de redução de custo em relação às formulações já produzidas não seja vantajoso, inibindo iniciativas neste sentido^{14, 52, 53}.

Mesmo para insulinas convencionais (regular e NPH), a estratégia de promoção comercial de insulinas análogas junto a prescritores e pacientes não estimula sua produção, pois que são vistas como “obsoletas”. Assim, mesmo consideradas essenciais pela Organização Mundial de Saúde, ainda não estão disponíveis com preço de medicamento genérico. Isso tem acontecido não só com a insulina, mas com diversas outras moléculas, por meio de repatenteamento ou extensão da patente de molécula inicial, quando se produzem análogos com similaridade de eficácia e segurança entre si (“*me-toos*”)¹⁴.

Os preços praticados até os dias de hoje tornam mesmo insulinas convencionais inacessíveis para milhares de pacientes com diabetes. As mais novas (análogas) são demasiado prescritas pela forte influência mercadológica sobre os médicos. E tudo isso parece desnecessário, pois os pacientes não demandam por um tipo particular de insulina, e sim por boa saúde⁵⁴.

Desafios na gestão

A decisão do governo brasileiro pela não incorporação no SUS de insulinas análogas, apesar de contestada por sociedades médicas e de pacientes, vem de encontro à manifestação da Organização Mundial de Saúde sobre esse assunto. Em 2011, relatório da OMS comparou eficácia e custo-efetividade de insulinas análogas (glargina, detemir, asparte, lispro e glulisina) *versus* insulinas humanas, afirmando que muitos dos ensaios comparativos encontraram diferença estatística entre elas, mas sem relevância clínica para a maioria dos desfechos⁵⁵.

Países que optaram por oferecer insulinas análogas a subgrupos específicos de pacientes (instáveis e de difícil controle) ao longo dos anos observaram aumento importante dos pacientes indicados a esses subgrupos, fazendo com que o custo inicialmente estimado fosse em muito ultrapassado. Esta também foi experiência do Reino Unido em dez anos do programa de acesso a insulinas análogas. Segundo os autores, esse grande aumento pode ter relação com a conveniência das insulinas análogas e a propaganda da indústria farmacêutica sobre elas⁵⁶.

Países como Alemanha e Canadá, por meio de suas agências de avaliação de tecnologia, também avaliaram a incorporação das insulinas análogas e, considerando critérios de custo-efetividade e relevância clínica, recomendaram pela não incorporação ou pela manutenção, desde que condicionada a significativa redução de preços pelos fabricantes⁵⁷⁻⁵⁹.

Já outros países optaram pela incorporação das insulinas análogas, embasando sua decisão na defesa da existência de melhor relação custo-efetividade em relação às insulinas humanas. Consideraram o balanço entre diminuição da incidência de hipoglicemia/maior adesão a tratamento e gastos públicos com manejo de problemas relacionados ao diabetes⁶⁰.

No Brasil, o SUS disponibiliza insulina humanizada nas formas regular e NPH. Embora não haja evidência de superioridade entre insulinas análogas e convencionais, alguns estados brasileiros incorporaram insulinas análogas em razão do grande volume de demandas judiciais, priorizando-as para casos de difícil controle glicêmico. Nos centros de referências desses estados, desenvolvem-se estudos para avaliar a efetividade dos programas. Alguns resultados mostraram que o controle da glicemia com insulinas análogas foi aquém do esperado⁶¹.

O alto gasto com insulinas análogas sem o benefício esperado tem levado estados a avaliar estratégias para o desinvestimento (exclusão da tecnologia), o que é sempre um problema político a enfrentar³⁴.

Outra via de acesso frequentemente utilizada no cenário brasileiro é a disponibilização pública compulsória de insulinas análogas mediante ações judiciais. Cabe destacar que tais ações possuem alto índice de sucesso no Poder Judiciário, que equivocadamente embasa a prerrogativa com o direito constitucional à saúde²¹.

Aqui, como no Reino Unido, também se observa, com a prerrogativa de acesso, tendência a cada vez ampliar o número de pacientes em uso de novas insulinas, tornando os custos intangíveis. Estudos apontam que um dos atrativos para a migração seja a praticidade da utilização da insulina análoga em canetas aplicadoras, aumentando comodidade, com consequentes maiores satisfação e adesão a tratamento^{23, 62, 63}.

Aos gestores de saúde cabe o papel de reconhecer a extensão dos problemas relacionados ao diabetes em sua região, apoiando a implementação da infraestrutura adequada para atuação e alcance de metas relativas a prevenção, tratamento e disponibilidade de serviços de referência, quando necessário.

Também é de suma importância a capacitação de médicos, nutricionistas, psicólogos, enfermeiros, farmacêuticos e educadores físicos para promover intervenção integrada em busca do controle glicêmico no portador de diabetes, respeitando a sua individualidade e limitações⁴².

A redefinição de políticas fiscais, legais, educacionais e da própria organização dos serviços de saúde para melhorar da atenção, desde o nível básico, é necessária, bem como a instituição de protocolos nacionais de políticas públicas que racionalizem o acesso não só aos insumos básicos do tratamento.

No cenário da saúde pública, ações de prevenção e controle são algumas das prerrogativas para evitar o crescimento desenfreado da doença.

Conclusão

Mesmo sendo doença antiga, com fisiopatologia bem estabelecida e muitos fatores desencadeantes evitáveis, o diabetes melito permanece como epidemia global. A falta de acesso às insulinas, convencionais ou análogas, ainda é um dos desafios a enfrentar. As evidências científicas atualmente disponíveis não mostram cabais diferenças de relevância clínica entre elas, quanto à eficácia e segurança. Sua liberação por meio de novos dispositivos pode resultar em facilidade de administração e maior adesão ao tratamento. Todavia, o sucesso do tratamento da doença passa por programas de educação em saúde, em que a prática de hábitos saudáveis de vida é prioritária e deve ser promovida.

Assim sendo, sempre serão necessários esforços integrados de sociedade, gestores, profissionais de saúde, pacientes e produtores dos medicamentos para obtenção de resultados permanentes no controle do diabetes melito.

Referências bibliográficas

1. Alberti K, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15 (7):539-553.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2015;(suppl 1):s8-16.
3. Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes* 2008; 57(4):1084-1092.
4. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016). São Paulo: A.C. Farmacêutica; 2016.
5. Feudtner J. Bittersweet: diabetes, insulin, and the transformation of illness. Chapel Hill: University of North Carolina Press; 2003. 290 p.
6. Madeb R, Koniaris LG, Schwartz SI. The discovery of insulin: the Rochester, New York, connection. *Ann Intern Med* 2005; 143(12): 907-912.
7. International Diabetes Federation – 7th Edition Atlas. 2015 Disponível em: www.diabetesatlas.org. [Acesso em: 01/04/ 2016]
8. Bliss M. The discovery of insulin. Chicago: University of Chicago Press; 1984.
9. Deckert T, Andersen OO, Poulsen JE. The clinical significance of highly purified pig-insulin preparations. *Diabetologia* 1974;10 (6): 703-708.
10. Felig P. Landmark perspective: Protamine insulin. Hagedorn's pioneering contribution to drug delivery in the management of diabetes. *JAMA* 1984;251(3):393-396.
11. Vajo Z, Fawcett J, Duckworth WC. Recombinant DNA technology in the treatment of diabetes: insulin analogs. *Endocr Rev* 2001; 22 (5):706-717.
12. Goeddel DV, Kleid DG, Bolivar F, Heyneker HL, Yansura DG, Crea R, et al. Expression in Escherichia coli of chemically synthesized genes for human insulin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1979; 76(1):106-110.
13. Brange J, Ribbel U, Hansen JF, Dodson G, Hansen MT, Havelund S, et al. Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical implications. *Nature* 1988; 333 (6174): 679-682.
14. Greene JA, Riggs KR. Why is there no generic insulin? Historical origins of a modern problem. *N Engl J Med* 2015; 372 (12):1171-1175.
15. Hitchings AW, Baker EH, Khong TK. Making medicines evergreen. *BMJ* 2012; 345: e7941.
16. Mesa J. New insulin types in type 1 diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)*. 2015;145 (2): 70-75.
17. Owens RA, Hansen RJ, Kahl SD, Zhang C, Ruan X, Koester A, et al. In vivo and in vitro characterization of basal insulin peglispro: a novel insulin analogue. *J Pharmacol Exp Ther* 2016; 357 (3): 459-465.
18. Barone M. Pâncreas artificial e seus acessórios em 2016. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/artigos-sobre-diabetes/1283-pancreas-artificial-e-seus-acessorios-em-2016> [Acesso em 20/04/ 2016]
19. Fry A. Insulin delivery device technology 2012: where are we after 90 years? *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6 (4): 947-953.
20. Hahr AJ, Molitch ME. Optimizing insulin therapy in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: optimal dosing and timing in the outpatient setting. *Dis Mon* 2010; 56 (3): 148-162.
21. Wang D, Franco D, Terrazas F, Vilela M, Pires N. Judiciário e fornecimento de insulinas análogas pelo Sistema Único de Saúde: direito, ciência e políticas públicas. *Casoteca Direito GV – Produção de Casos* 2011; 2011.
22. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(9):780-788.
23. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Apr 19; (2):CD003287
24. Rys P, Pankiewicz O, Łach K, Kwaskowski A, Skrzekowska-Baran I, Malecki MT. Efficacy and safety comparison of rapid-acting insulin aspart and regular human insulin in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab*. 2011;37(3):190-200.
25. Heinemann L, Nosek L, Flacke F, Albus K, Krasner A, Pichotta P, et al. U-100, pH-Neutral formulation of VIAject®: faster onset of action than insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14 (3): 222-227.
26. Forst T, Pfützner A, Flacke F, Krasner A, Hohberg C, Tarakci E, et al. Postprandial vascular effects of VIAject compared with insulin lispro and regular human insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33 (1):116-20.
27. Brunetti P, Muggeo M, Cattin L, Arcangeli A, Pozzilli P, Provenzano V, et al. Incidence of severe nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes treated with insulin lispro or regular human insulin in addition to basal insulin glargine. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20 (7): 519-526.

28. Rave K, Klein O, Frick AD, Becker RH. Advantage of premeal-injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29 (8):1812-1817.
29. Meyer C, Boron A, Plummer E, Voltchenok M, Vedda R. Glulisine versus human regular insulin in combination with glargine in noncritically ill hospitalized patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind study. *Diabetes Care*. 2010; 33 (12): 2496-2501.
30. van Bon AC, Bode BW, Sert-Langeron C, DeVries JH, Charpentier G. Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther*. 2011; 13 (6):607-614.
31. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE, Delgado-Figueroa N, Gonzalez-Padilla DA. Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Jan 21; (1): CD011281.
32. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Apr 18; (2): CD005613.
33. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J, Veroniki AA, Isaranuwachai W, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2014; 349: g5459.
34. Caires de Souza AL, de Assis Acurcio F, Guerra Júnior AA, Rezende Macedo do Nascimento RC, Godman B, Diniz LM. Insulin glargine in a Brazilian state: should the government disinvest? An assessment based on a systematic review. *Appl Health Econ Health Policy* 2014; 12 (1): 19-32.
35. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al., on behalf of the BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *The Lancet* 2012; 379 (9825): 1489-1497.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Insulinas análogas de longa ação para Diabetes Mellitus tipo II. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 103. Setembro de 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Insulinastipo2-103-FINAL.pdf>
37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Insulinas análogas para Diabetes Mellitus tipo I. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 114. Setembro de 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2014/Insulinas-tipol-FINAL.pdf>
38. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 344 (18):1343-1350.
39. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, Zhang P, Herman WH, Barrett-Connor E, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program outcomes study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (4): 1646-1653.
40. Davison KA, Negrato CA, Cobas R, Matheus A, Tannus L, Palma CS, et al; Brazilian Type 1 Diabetes Study Group (BrazDiab1SG). Relationship between adherence to diet, glycemic control and cardiovascular risk factors in patients with type 1 diabetes: a nationwide survey in Brazil. *Nutr J* 2014; 13: 19.
41. Gallen IW. Exercise for people with type 1 diabetes. *Med Sport Sci*. 2014; 60:141-153.
42. Martins K, Joveleviths O. A realidade do Diabetes: A interdisciplinaridade como caminho. 26 Fevereiro 2016 Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/ideias-e-comentarios/1260-a-realidade-do-diabetes-a-interdisciplinaridade-como-caminho> [Acesso em 10/06/2016]
43. Costa J, Belga R, Alfenas R, Cotta R. Promoção da saúde e diabetes: discutindo a adesão e a motivação de indivíduos diabéticos participantes de programas de saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*; 16 (3):2001-2009.
44. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55 (6):1577-1596.
45. Santos MA, Peres D, Zanetti M, Otero L, Teixeira C. Programa de educação em saúde: expectativas e benefícios percebidos por pacientes diabéticos. *Rev Enferm UERJ* 2009; 17 (1): 57-63.
46. Magge SN, Stettler N, Jawad AF, Levitt Katz LE. Increased prevalence of abnormal glucose tolerance among obese siblings of children with type 2 diabetes. *J Pediatr* 2009; 154 (4): 562-566.e1.
47. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care* 2012; 35 (2):434-445.

48. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21 (1):CD006296.
49. Randall L, Begovic J, Hudson M, Smiley D, Peng L, Pitre N, et al. Recurrent diabetic ketoacidosis in inner-city minority patients: behavioral, socioeconomic, and psychosocial factors. *Diabetes Care* 2011;34 (9):1891-1896.
50. Beran D, Ewen M, Laing R. Constraints and challenges in access to insulin: a global perspective. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4 (3): 275-285.
51. Heinemann L. Biosimilar insulins: how will this story evolve? *Diabetes Technol Ther* 2012;14 (11):986-988.
52. Engelberg AB, Kesselheim AS, Avorn J. Balancing innovation, access, and profits--market exclusivity for biologics. *N Engl J Med* 2009; 361 (20): 1917-1919.
53. Johns Hopkins Medicine. Why people with diabetes can't buy generic insulin [18 mar 2015]. Disponível em: http://www.hopkinsmedicine.org/news/media/releases/why_people_with_diabetes_cant_buygeneric_insulin [Acesso em 20/04/2016]
54. Beran D, Yudkin JS. The double scandal of insulin. *J R Coll Physicians Edinb* 2013; 43 (3): 194-196.
55. World Health Organization. The selection and use of essential medicines. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2011; (965):i-xiv, 1-249.
56. Holden SE, Poole CD, Morgan CL, Currie CJ. Evaluation of the incremental cost to the National Health Service of prescribing analogue insulin. *BMJ Open* 2011;1(2): e000258.
57. Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service (COMPUS). Summary Report: Optimal Prescribing and Use of Insulin Analogues. COMPUS 2009; 2 (9): 1-6 Disponível em: www.cadth.ca/media/pdf/compus_IA_Summary_Report_Final_e.pdf. [Acesso em 20/04/2016]
58. Ministry of Health and Long-Term Care, Ontario-Canada. Committee to Evaluate Drugs (CED). Insulin Glargine. 2009 Disponível em: <http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced/pdf/lantus.pdf> [Acesso em: 20/04/ 2016]
59. Institute of Quality and Efficiency in Healthcare. Long-acting insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus type 1. Executive summary of final report A05-01, Version 1.0. 2010 Disponível em: https://www.iqwig.de/download/A05-01_ExecutiveSummary_Long_acting_insulin_analogues_in_diabetes_mellitus_type_1.pdf [Acesso em: 20/04/ 2016]
60. Hartman I. Insulin analogs: impact on treatment success, satisfaction, quality of life, and adherence. *Clin Med Res* 2008; 6 (2): 54-67.
61. Leite EB, Pedrosa HC, Casulari LA. Results of glycosylated hemoglobin during treatment with insulin analogues dispensed in the public health system of Federal District in Brazil. *Diabetol Metab Syndr*. 2015; 7: 66.
62. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180 (4):385-397.
63. Siebenhofer-Kroitzsch A, Horvath K, Plank J. Insulin analogues: too much noise about small benefits. *CMAJ* 2009;180 (4):369-370.

© 2015 Organização Pan-americana da Saúde.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial. Este Boletim é direcionado a gestores, profissionais e usuários do Sistema Único de Saúde – SUS, com linguagem simplificada e fácil compreensão. As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Elaboração, distribuição e informações:

Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) no Brasil
Setor de Embaixadas Norte, lote 19.
CEP: 70.800-400 – Brasília, DF – Brasil.
E-mail: comunicacaoopasbrasil@paho.org
Internet: www.paho.org/br

ISBN: 978-85-7967-108-1 Coleção completa.

Coordenação editorial:

Felipe Dias Carvalho e Lenita Wannmacher.

Revisão técnica:

Lenita Wannmacher e Helaine Carneiro Capucho

Projeto gráfico, revisão textual e diagramação:

All Type Assessoria Editorial Ltda.



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS
Américas