



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

ROBERTA PAIVA BENATTO

**PERFIL FARMACOEPIDEMIOLÓGICO E CONTROLE  
GLICÊMICO DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS  
TIPO 1 EM USO DE ANÁLOGOS DE INSULINA**

---

Londrina  
2020

ROBERTA PAIVA BENATTO

**PERFIL FARMACOEPIDEMIOLÓGICO E CONTROLE  
GLICÊMICO DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS  
TIPO 1 EM USO DE ANÁLOGOS DE INSULINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientada: Roberta Paiva Benatto  
Orientador: Prof. Dr. Camilo Molino Guidoni

Londrina  
2020

B456p Benatto, Roberta Paiva.

Perfil farmacoepidemiológico e controle glicêmico dos pacientes com diabetes mellitus tipo 1 em uso de análogos de insulina / Roberta Paiva Benatto. - Londrina, 2020.  
67 f.

Orientador: Camilo Molino Guidoni .

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2020.

Inclui bibliografia.

1. Análogos de insulina - Tese. 2. Diabetes mellitus Tipo 1 - Tese. 3. Insulinoterapia - Tese. I. Molino Guidoni , Camilo . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. III. Título.

CDU 615

ROBERTA PAIVA BENATTO

**PERFIL FARMACOEPIDEMIOLÓGICO E CONTROLE GLICÊMICO  
DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 EM USO DE  
ANÁLOGOS DE INSULINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. Camilo Molino Guidoni  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Prof. Dr. Edmarlon Giroto  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Prof. Dra. Marcela Zambrim Campanini  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 28 de fevereiro de 2020.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado à oportunidade de chegar a essa etapa em minha vida, por sempre me conceder sabedoria e me fazer descansar nos momentos mais difíceis, assumindo o controle das adversidades e situações inesperadas. Por ser meu refúgio, guardando todo o meu caminho e materializando sua vontade em minha vida.

A minha família, pelo incentivo e colaboração, nos momentos de dificuldade, mas principalmente aos meus pais, Sandra Regina Bertanha Paiva (*In memoriam*) e Roberto Donizete Paiva, que são minha base, meu alicerce e que me ensinaram e incentivaram a buscar o melhor de mim para o mundo. Ao meu irmão Alexsandro Donizete Paiva, no qual eu confio e posso sempre contar, e a minha tia Izilda de Jesus Paiva que sempre me deu amor incondicional, confiança e motivação. Obrigada por vocês existirem na minha vida.

Ao meu esposo Murilo da Silveira Benatto por todo incentivo que me impulsiona em direção as vitórias dos meus desafios e sacrifício nesta caminhada, e também ao melhor presente que ganhei em 2018, minha filha Elis Paiva Benatto, sou muito grata por esses olhos que me fazem querer viver a cada dia, a qual dedico esta conquista.

A todos os mestres que encontrei nesses dois anos, em especial ao meu orientador, Professor Dr. Camilo Molino Guidoni, pela confiança depositada em mim, me dando mais uma oportunidade, sempre me acolhendo e me ouvindo com grande objetividade e senso crítico, me orientando de forma segura para o desenvolvimento e conclusão desta pesquisa.

E a todos que torceram, intercederam, incentivaram ou me acolheram nesta caminhada, sem os quais não teria sido possível chegar até aqui com tamanha felicidade e vontade de fazer mais. A vocês, minha eterna gratidão!

BENATTO, R.P. **Perfil farmacoepidemiológico e controle glicêmico dos pacientes com Diabetes *mellitus* tipo 1 em uso de análogos de insulina.** 2020. 67 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2020.

## RESUMO

O Diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é um distúrbio metabólico caracterizado pela hiperglicemia crônica persistente, decorrente da deficiência na síntese de insulina pelo pâncreas e/ou em sua ação, sendo que o seu tratamento se constitui na administração de insulina exógena. Porém alguns pacientes apresentam reações adversas importantes com o uso das insulinas humanas, sendo necessário o uso dos análogos de insulina, desenvolvidos através da modificação na sequência de aminoácidos em busca da melhoria dos efeitos adversos na cinética de absorção. Considerando a importância do tratamento do DM1 como problema de saúde pública, há a necessidade de investigar a efetividade dos análogos sobre o determinante controle glicêmico em pacientes com DM1. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi caracterizar o perfil farmacoepidemiológico e analisar o controle glicêmico de pacientes com DM1 em uso de análogos de insulina. Realizou-se um estudo com delineamento longitudinal coorte retrospectivo. A população foi composta por pacientes com DM1 cadastrados no programa estadual de análogos de insulina pertencentes a 17ª Regional de Saúde do Paraná, sendo acompanhado por 12 meses a partir de sua inclusão ao programa. O período analisado foi de 2009 a 2017. As variáveis descritivas analisadas foram sexo, idade e esquema terapêutico na inclusão no programa. A efetividade clínica foi mensurada por meio dos níveis de Hemoglobina Glicada (HbA1c) através do histórico dos exames entregue nas renovações trimestrais totalizando o acompanhamento por 12 meses. As análises descritivas foram realizadas por meio da apresentação das variáveis em média, desvio padrão, porcentagem e valores absolutos. Para a análise estatística através do teste *t Student*, comparou-se as médias de hemoglobina glicada dentro do mesmo grupo (*baseline*, 3 meses e 12 meses). A comparação dos pacientes com controle glicêmico versus sem controle glicêmico, utilizou-se o teste Qui-quadrado para identificar diferenças nas distribuições. Considerou-se estatisticamente significativo p-valor menor que 0,05. A população de análise totalizou 435 pacientes. Observou-se semelhante distribuição entre o sexo feminino e masculino. Quanto à faixa etária houve uma discreta predominância para a faixa etária entre 30 a 49 anos, com idade média de 33,30(±11,20) anos para o total de pacientes. A média da HbA1c avaliada na inclusão dos pacientes (*baseline*) foi de 9,15±1,99%, 9,25±2,08% e 9,03±1,87% para o total de pacientes, sexo feminino e masculino respectivamente, com redução significativa dos níveis da hemoglobina glicada após 3 e 12 meses em uso dos análogos de insulina. Dos 435 pacientes, 20,46% obtiveram o controle glicêmico com uso dos análogos de insulina. Observou-se diferença estatisticamente significativa para a variável sexo, no qual o masculino apresentou maior percentual de controle glicêmico. Com relação as demais variáveis, não houve diferença estatística significativa. Por meio dos resultados da redução na HbA1c e controle glicêmico dos pacientes, é possível concluir que os análogos de insulina possuem efetividade na redução dos níveis de HbA1c estatisticamente, porém com um reduzido número de pacientes obtendo o controle glicêmico após 12 meses do início

de seu uso. Faz-se necessário a avaliação das estratégias para o uso adequado desta tecnologia e o investimento na educação do paciente, podendo garantir melhora clínica e redução de gastos com esta enfermidade.

**Palavras-Chave:** Análogos de insulina. Diabetes *mellitus* Tipo 1. Insulinoterapia.

BENATTO, R.P. **Pharmacoepidemiological and glycemic control profile of patients with Type 1 Diabetes mellitus using insulin analogues.** 2020. 67 p. Dissertation (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2020.

## ABSTRACT

Type 1 Diabetes mellitus (DM1) is a metabolic disorder characterized by persistent chronic hyperglycemia, resulting from a deficiency in the synthesis of insulin by the pancreas and/or its action, and its treatment consists of the administration of exogenous insulin. However, some patients present with important adverse reactions with the use of human insulins, requiring the use of insulin analogues, developed by modifying the amino acid sequence in order to improve the adverse effects on absorption kinetics. Considering the importance of DM1 treatment as a public health problem, it is necessary to investigate the effectiveness of the analogs on the determinant glycemic control in patients with DM1. Thus, the objective of this study was to characterize the pharmacoepidemiological profile and analyze the glycemic control of patients with 1 DM using insulin analogs. A retrospective longitudinal cohort study was performed. The population was composed of patients with 1 DM registered in the state program of insulin analogues belonging to the 17th Regional Health of Paraná, being monitored for 12 months from their inclusion in the program. The period analyzed was from 2009 to 2017. The descriptive variables analyzed were gender, age, and therapeutic scheme for inclusion in the program. The clinical effectiveness was measured by the levels of glycated hemoglobin (HbA1c) through the history of tests delivered in the quarterly renewals totaling the follow-up for 12 months. The descriptive analyses were performed through the presentation of the variables in mean, standard deviation, percentage and absolute values. For statistical analysis using the Student t-test, we compared the means of glycated hemoglobin within the same group (baseline, 3 months, and 12 months). The Chi-square test was used to identify differences in glycemic distributions when comparing patients with glycemic control versus those without glycemic control. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant. The analysis population totaled 435 patients. A similar distribution was observed between females and males. There was a slight predominance for the age group between 30 and 49 years, with a mean age of 33.30 ( $\pm 11.20$ ) years for all patients. The mean HbA1c assessed at baseline was  $9.15 \pm 1.99\%$ ,  $9.25 \pm 2.08\%$ , and  $9.03 \pm 1.87\%$  for all patients, female and male, respectively, with a significant reduction in glycated hemoglobin levels after 3 and 12 months using insulin analogues. Of the 435 patients, 20.46% obtained glycemic control with the use of insulin analogues. A statistically significant difference was observed for the gender variable, in which males had a higher percentage of glycemic control. Regarding the other variables, there was no statistically significant difference. Based on the results of HbA1c reduction and glycemic control of patients, it is possible to conclude that insulin analogs are statistically effective in reducing HbA1c levels, but with a reduced number of patients obtaining glycemic control after 12 months of their use. It is necessary to evaluate the strategies for the adequate use of this technology and the investment in patient education, which can guarantee clinical improvement and reduction of expenses with this disease.

**Keywords:** Insulin analogues. Type 1 Diabetes *mellitus*. Insulin therapy.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Número estimado de pessoas com Diabetes mellitus em todo o mundo por Região em 2019 (20 a 79 anos .....	14
<b>Figura 2</b> – Perfis de ação de insulinas e análogos de insulinas .....	28
<b>Figura 3</b> – Mapa Político do Estado do Paraná – Divisão por Macrorregionais.....	37
<b>Figura 4</b> – Fluxograma da população para a análise dos usuários com DM1 cadastrados no programa análogos de insulina no Estado do Paraná, 2009-2017.....	42

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Comparação dos dez países/territórios com maior número de pessoas com Diabetes mellitus (20 a 79 anos), de 2019 e em 2045 .....	15
<b>Tabela 2</b> – Países com maior número de novos casos de DM1 (crianças e adolescentes <14 anos), por ano em relação ao total em 2019.....	15
<b>Tabela 3</b> – Critérios para o diagnóstico de diabetes estabelecidos pela ADA e SBD.....	20
<b>Tabela 4</b> – Objetivos glicêmicos para pacientes com ou sem DM1 em diferentes momentos do dia .....	23
<b>Tabela 5</b> – Caracterização de sexo e faixa etária dos pacientes pertencentes ao Programa de Análogos de Insulina do Estado do Paraná no período de janeiro/2009 a dezembro/2017 .....	43
<b>Tabela 6</b> – Comparação estatística das Médias glicêmicas dos pacientes pertencentes ao Programa de Análogos de Insulina do Estado do Paraná no período de janeiro/2009 a dezembro/2017, quanto ao gênero e esquema terapêutico.....	44
<b>Tabela 7</b> – Comparação das variáveis entre pacientes que não apresentaram controle glicêmico com os que obtiveram o controle glicêmico (N=435).....	45

## LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

2-h PG	<i>2-h Plasma Glucose.</i>
ADA	<i>American Diabetes Association.</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico.
BRATS	Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde.
CAD	Cetoacidose Diabética.
CGM	<i>Continuous glucose monitor.</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.</i>
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
CEMEPAR	Centro de Medicamentos do Paraná.
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.
DAC	Doença Arterial Coronariana.
DAP	Doença Arterial Periférica.
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial.</i>
DCV	Doenças Cardiovasculares.
DM	Diabetes <i>mellitus</i> .
DM1	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1.
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.
DRD	Doença Renal do Diabetes.
GJ	Glicose plasmática em jejum.
HbA1c	Hemoglobina Glicada.
HLA	Antígeno leucocitário humano.
ISPAD	<i>International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes.</i>
LADA	<i>Latent Autoimmune Diabetes in Adults.</i>
NPH	<i>Neutral Protamine Hagedorn.</i>
NGSP	<i>National Glycohemoglobin Standardization Program.</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde.
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes.
SESA-PR	Secretaria da Saúde do Paraná.
SISMEDEX	Sistema de Medicamentos de Dispensação Excepcional.
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde.

TN	Terapia Nutricional.
TOTG	Teste Oral de Tolerância à glicose.
UBS	Unidade Básica de Saúde.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
1.1	DEFINIÇÃO, ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA DO DIABETES MELLITUS .....	14
1.2	FISIOPATOLOGIA .....	17
1.3	DIAGNÓSTICO .....	21
1.4	METAS GLICÊMICAS E MONITORIZAÇÃO .....	22
1.5	TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO.....	25
1.6	TRATAMENTO FARMACOLÓGICO .....	27
1.7	POLÍTICAS PÚBLICAS E O IMPACTO ECONÔMICO DOS ANÁLOGOS DE INSULINA .....	31
<b>2</b>	<b>OBJETIVO GERAL</b> .....	36
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	36
<b>3</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	37
3.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	37
3.2	LOCAL DO ESTUDO .....	37
3.3	POPULAÇÃO E PERÍODO DO ESTUDO .....	38
3.3.1	Critérios De Inclusão .....	38
3.3.3	Perdas .....	39
3.4	FONTE DE DADOS E DADOS COLETADOS .....	39
3.5	VARIÁVEIS DO ESTUDO .....	39
3.5.3	Efetividade Terapêutica .....	41
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	41
3.7	ASPECTOS ÉTICOS.....	42
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	43
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	47
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	52
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	53

<b>ANEXOS</b> .....	62
ANEXO I – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina 2018.....	63
ANEXO II – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Trabalhador/SES/PR 2018.....	65
ANEXO III – Declaração de Concordância para condução do projeto SESA/PR 2018 .....	67

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Definição, Etiologia e Epidemiologia do Diabetes *mellitus*

O Diabetes *mellitus* (DM) é um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos, considerada poligênica e caracterizada pela hiperglicemia crônica persistente, decorrente à deficiência na síntese de insulina pelo pâncreas ou em sua ação (OMS, 1999; SBD, 2019).

A hiperglicemia é uma característica comum do DM não controlado e ao longo do tempo conduz a graves complicações em muitos dos sistemas do organismo, em particular o sistema nervoso e o circulatório, sendo consideradas incapacitantes e potencialmente fatais (WHO, 2013).

A classificação da doença proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS), *American Diabetes Association* (ADA) e Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), baseia-se na etiologia e inclui quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), DM gestacional e outros tipos específicos de DM (ADA, 2019; SBD, 2019).

Embora o DM1 e o DM2 resultem no aumento da glicemia, a fisiopatologia e a etiologia das doenças são distintas e independentes, assim como vários fatores genéticos e ambientais que podem resultar na perda da função das células beta pancreáticas, manifestando clinicamente a hiperglicemia (CHIANG et al., 2014).

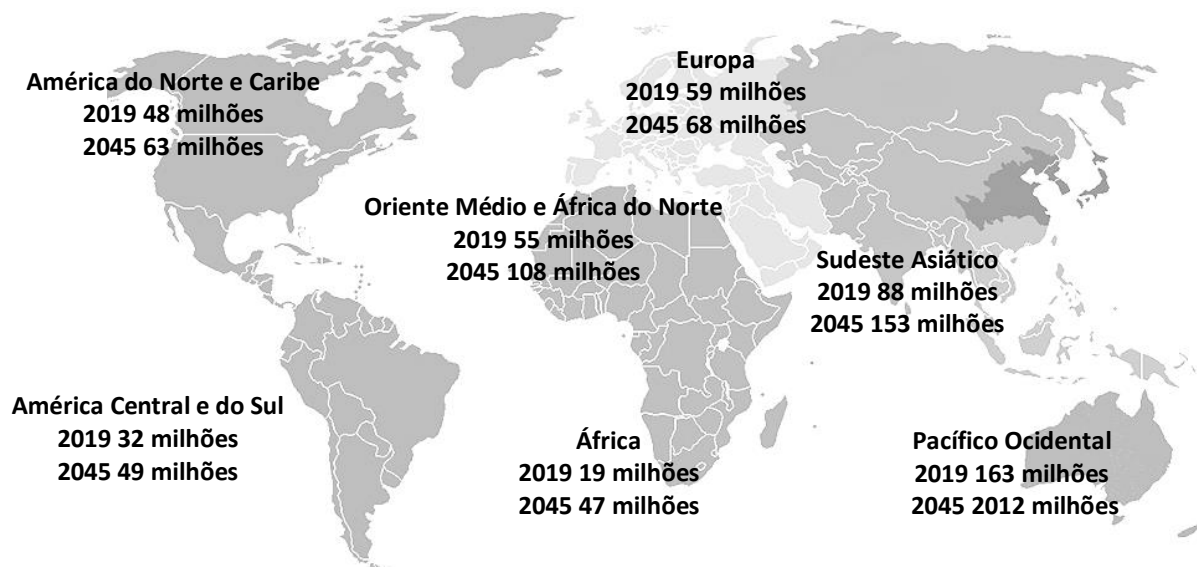
O DM1 ocorre devido à deficiência de insulina, causada pelo processo de destruição das células beta pancreáticas, o que leva ao estágio de deficiência absoluta de insulina, sendo subdividida em tipo 1A e 1B (BRASIL, 2013). Por sua vez, o DM2 caracteriza-se pela deficiência na ação e/ou secreção da insulina. Apresenta uma deficiência relativa de insulina, isto é, há um estado de resistência à ação da insulina, associado a um distúrbio na sua secreção, principalmente com a progressão da doença (ADA, 2019).

O DM gestacional pode ser definido como qualquer intolerância à glicose, de magnitude variável, detectada em qualquer período da gestação (SBD, 2019), geralmente desaparecendo no período pós-parto (BRASIL, 2006). Com relação aos outros tipos específicos de DM, a apresentação clínica é bastante variada e depende de alterações no organismo de cada paciente como defeitos genéticos da função da célula beta pancreática e na ação da insulina; doenças do pâncreas exócrino

(fibrose cística, pancreatite, neoplasia, hemocromatose, dentre outras); endocrinopatias; utilização de fármacos ou substâncias químicas; infecções; síndromes genéticas e doenças autoimunes (POWERS, 2008; MARASCHIN et al., 2010; POWERS, D'ALESSIO, 2012; SBD, 2019).

Referente à epidemiologia, o DM tem tomado proporções epidêmicas nos últimos anos, tornando-se um crescente problema de saúde pública mundial, principalmente por ocasionar prejuízos ao paciente sob os aspectos clínico, social, econômico e de qualidade de vida, visto seu potencial de morbimortalidade (ADA, 2019). A prevalência mundial de DM em 1995 na população adulta (20-79 anos) era de 4,0% (135 milhões), estimada em 5,9% para 2007 (246 milhões), sendo que em 2019 a ocorrência do DM foi totalizada em 463 milhões (9,3%). Considerada uma das doenças crônicas mais comuns, estima-se um aumento de 51% para 2045 (700 milhões) (IDF, 2019).

Na América do Sul e Central, aproximadamente 32 milhões de adultos na faixa etária de 20 a 79 anos apresentaram DM em 2019, obtendo maior prevalência no sexo feminino (17,9 milhões). Na Figura 1 é demonstrado o número de pessoas com DM e a estimativa em todas as regiões do mundo para 2045 (IDF, 2019).



**Figura 1** - Número estimado de pessoas com Diabetes *mellitus* em todo o mundo por Região em 2019 (20 - 79 anos).

**Fonte:** 9º Atlas da IDF (2019).

O Brasil ocupa o 5º lugar no ranking mundial com 16,8 milhões de adultos acometidos pelo DM. Na Tabela 1 encontra-se a classificação dos países em

relação ao número absoluto de pessoas com DM em 2019 e a estimativa para 2045 (IDF, 2019).

**Tabela 1** - Comparação dos dez países/territórios com maior número absoluto de pessoas com Diabetes *mellitus* (20 a 79 anos), de 2019 e em 2045.

2019			2045		
Classificação	País/Território	Número de pessoas com Diabetes (N)	Classificação	País/Território	Número de pessoas com Diabetes (N)
1	China	116,4 milhões	1	China	147,2 milhões
2	Índia	77,0 milhões	2	Índia	134,2 milhões
3	Estados Unidos	31,0 milhões	3	Paquistão	37,1 milhões
4	Paquistão	19,4 milhões	4	Estados Unidos	36,0 milhões
5	Brasil	16,8 milhões	5	Brasil	26,0 milhões
6	México	12,8 milhões	6	México	22,3 milhões
7	Indonésia	10,7 milhões	7	Egito	16,9 milhões
8	Alemanha	9,7 milhões	8	Indonésia	16,6 milhões
9	Egito	8,9 milhões	9	Bangladesh	15,0 milhões
10	Bangladesh	8,4 milhões	10	Turquia	10,4 milhões

Fonte: Adaptado do 9º Atlas da IDF (2019)

Os casos de DM1 correspondem de 5 a 10% de todos os casos de DM. Obtendo-se um total de 1.110.100 de crianças e adolescentes menores de 20 anos vivendo com DM1 em 2019 (ADA, 2019; IDF, 2019).

Na América do Sul e Central estima-se que há 127.200 crianças e adolescentes menores de 20 anos com o diagnóstico de DM1, sendo que destes, 95.800 vivem no Brasil. Quando se refere a pessoas menores de 14 anos, o Brasil ocupa o terceiro lugar entre os países com maior número de crianças e adolescentes com DM1 do mundo (Tabela 2) (IDF, 2019).

**Tabela 2** - Países com maior número de novos casos de Diabetes mellitus tipo 1 (crianças e adolescentes <14 anos), por ano, em relação ao total em 2019.

Posição	Países	Novos Casos	2019
1	Índia	15.900	95.600
2	Estados Unidos	14.700	94.200
3	Brasil	7.300	51.500

Fonte: Adaptado da 9ª Edição Atlas da IDF (2019)

A DM é responsável por 10,7% da mortalidade mundial, estando entre as dez principais causas de morte prematura em 2015, totalizando aproximadamente 3% dos óbitos em todas as faixas etárias no mundo (IDF, 2019).

No Brasil entre os anos de 2005 e 2015, o DM passou do 7º para o 5º lugar dentre as principais causas de morte (PARANA, 2018). Em 2017, ocorreram 4.241

mortes devido a complicações do DM1, sendo que deste total, 349 ocorreram no estado Paraná, no qual 14 pertence a 17ª Regional de Saúde (DATASUS, 2017).

## 1.2. Fisiopatologia

A fisiopatologia do DM1 é caracterizada pela destruição das células beta pancreáticas, em sua maioria causada por um processo autoimune (ADA, 2019). Esse processo é desencadeado pelo sistema imunológico que tende a atacar suas próprias células responsáveis pela síntese de insulina, resultando na deficiência relativa ou absoluta desta produção (NOKOFF; REWERS, 2013).

O DM1 pode ser detectado pela presença de autoanticorpos circulantes no sangue periférico como a antidescarboxilase do ácido glutâmico, anti-ilhotas, anti-insulina, antitirosina fosfatase e anticorpo antitransportador de zinco. Sua predisposição genética é observada, principalmente, na presença de polimorfismo dos genes do antígeno leucocitário humano (HLA) contra os antígenos pancreáticos (NOBLE et al., 1996; NOKOFF; REWERS, 2013).

Os anticorpos estão presentes antes da manifestação da doença, marcando assim um período chamado de pré-diabetes, estando presente em 85% a 90% dos pacientes com hiperglicemia de jejum (SDB, 2019), sendo mais comum em crianças do que em adolescentes (BARKER et al., 2004).

No entanto existem casos em que não há evidências deste processo, sendo referidos como forma idiopática de DM1. Sendo assim, o DM1 pode ser classificado em dois tipos 1A (causa autoimune) e 1B (idiopática) (GROSS et al., 2002).

O DM1A é a forma mais frequente encontrada, sendo confirmada pela presença de um ou mais autoanticorpos, com forte associação com o antígeno HLA DR3 e DR4. Quanto maior o número de autoanticorpos presentes e mais elevados seus títulos, maior a chance de o indivíduo desenvolver a doença (SDB, 2019).

A denominação 1B caracteriza-se pela ausência destes marcadores de autoimunidade contra as células beta e a não associação ao haplótipos do sistema HLA. Seu diagnóstico apresenta limitações e pode ser confundido com outras formas de DM diante da negatividade dos autoanticorpos circulantes (SDB, 2019).

Alguns fatores ambientais como agentes citotóxicos, alimentos que predispõem ao aparecimento de alergias (introdução precoce ao leite de vaca e glúten), sazonalidade e localização, estão associados ao desenvolvimento do DM1

apesar de ter tendência por desenvolvimento genético (ATKINSON; EISENBARTH, 2001).

Dentre os fatores ambientais, a infecção tem demonstrado maior relação com o processo de destruição das células pancreáticas (BERGAMIN, 2015; REWERS; LUDVIGSSON, 2016). Esse processo decorre devido ao desequilíbrio entre os autoanticorpos na presença de agentes externos, desencadeando a formação de infiltrados inflamatórios compostos de macrófagos, linfócitos T e B e células dendríticas. A presença de linfócitos T CD4 e a liberação de citocinas próinflamatórias, como interleucina 1, interferon  $\gamma$  e fator de necrose tumoral  $\alpha$ , desencadeiam processos inflamatórios como a insulite, podendo levar a morte das células betas do pâncreas (OBAYASHI et al., 2000).

A taxa de destruição das células beta é variável e pode se desenvolver em qualquer idade, porém ocorre com maior frequência em crianças e adolescentes, no qual o seu desenvolvimento é rápido e progressivo (SDB, 2019). Em adultos é menos comum, mas se apresenta com o desenvolvimento lento e progressivo de acordo com a deficiência da insulina, sendo referida como diabetes autoimune latente do adulto (LADA - *Latente Autoimune Diabetes in Adults*). Esse desenvolvimento lento e progressivo causa dificuldades no diagnóstico e tratamento, por ser confundido com o DM2 (THOMAS et al., 2019).

Devido à ausência de células beta pancreáticas, a insulina não é sintetizada e secretada. Quando ocorre a ausência de insulina, alguns tecidos não conseguem captar e armazenar glicose, aminoácidos e lipídios, obtendo elevados níveis plasmáticos circulantes dessas substâncias energéticas, levando ao aparecimento dos principais sintomas do DM1 como a polifagia, polidipsia e poliúria. (POWERS; D'ALESSIO, 2012).

Apesar da estimulação do apetite, os pacientes tendem a perda de peso, visto que os nutrientes da dieta não podem ser armazenados devido a sua decomposição para produção de energia, mas ao mesmo tempo, gastando as reservas calóricas que deveriam ser utilizadas em períodos de jejum ou de períodos de estresse (HANSEL; DINTZIS, 2007).

A duração e a gravidade da hiperglicemia, resultante do DM1, são fatores que determinam o risco de desenvolvimento de prejuízos para muitos sistemas do nosso organismo, levando o paciente a sérias complicações que são frequentemente associadas ao tempo de diagnóstico, sendo agudas (cetoacidose diabética,

hipoglicemias severas) ou crônicas, sendo micro e macrovasculares (OLSEN et al., 1999; JAMES et al., 2014a; JAMES et al., 2014b).

As principais complicações crônicas microvasculares são a retinopatia, nefropatia e neuropatia (SDB, 2019). A mais comum é a retinopatia, esta ocorre devido à hipóxia tecidual, acompanhada da perda da autorregulação dos vasos retinianos. Inicialmente ocorre a fase não proliferativa surgindo sem que o paciente note diferença em sua visão, evoluindo para a proliferativa, ocorrendo a oclusão dos vasos sanguíneos da retina, dificultando o fluxo sanguíneo. Sem um tratamento com o passar do tempo o paciente tende a perder a visão, podendo até mesmo chegar à cegueira (KLEIN et al., 2005).

Outra complicação é a doença renal do diabetes (DRD), também chamada como nefropatia diabética sendo reservada para pacientes com proteinúria detectável persistente, em geral associada a uma elevação da pressão arterial (SDB, 2019). A neuropatia diabética constitui a complicação mais prevalente entre indivíduos com DM, afetando mais de 50% dos pacientes (SDB, 2019). Caracteriza-se pela disfunção dos nervos do sistema nervoso periférico somático e/ou do autonômico, alterando a sensibilidade e irrigação das extremidades do corpo causando dor e formigamento (PERKINS; BRIL, 2002).

As complicações crônicas macrovasculares são categorizadas em doenças cardiovasculares (DCV), doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral isquêmico (AVC) e a doença arterial periférica (DAP) (TRICHES et al, 2009). Outra complicação que se desenvolve em longo prazo, é a alteração em pequenos vasos, que pode evoluir a uma vasculopatia, levando a úlceras distais e gangrena, contribuindo para cerca de 40% de amputações menos traumáticas de membro (HANSEL; DINTZIS, 2007).

A cetoacidose diabética (CAD) e a hipoglicemia são as complicações agudas mais importantes do DM1 (ADA, 2019). A CAD ocorre devido à decomposição dos triglicerídeos das células adiposas em ácidos graxos para a produção de energia, ocasionando liberação excessiva de ácidos graxos para metabolização pelo fígado, obtendo assim o acúmulo de cetonas e cetoácidos (GUVEN; KUENZI; MATFIN, 2004). A hipoglicemia é caracterizada pela redução do nível de glicose no sangue (< 70 mg/dL) e apresenta como sintomas a confusão, irritabilidade, fome, fraqueza e tremores. Quando não tratada adequadamente pode acarretar a perda da

consciência, levando o paciente ao coma e até mesmo a morte nos casos mais graves (ADA, 2019).

As complicações decorrentes do DM apresentam um impacto econômico significativo para os países e os sistemas nacionais de saúde, ocorrendo devido ao aumento do uso de serviços de saúde por esses pacientes, também pela perda de produtividade e o acompanhamento em longo prazo necessário para superá-las (IDF, 2019).

O gasto atual na maioria dos países com ambos DM ocorre de 5% a 20% de suas despesas totais em saúde, o que faz o cuidado e tratamento do DM um desafio para os sistemas de saúde e um obstáculo ao desenvolvimento econômico sustentável. Atualmente, no ano de 2019, o valor gasto em saúde com DM foi de 760 bilhões de dólares. As maiores despesas foram estimadas para os Estados Unidos da América, com 294,6 bilhões, seguidos da China e do Brasil, com 109,0 bilhões e 52,3 bilhões de dólares, respectivamente (IDF, 2019).

Existem diferentes abordagens para estimar os custos relacionados ao DM, podendo ser citados os custos que envolvem os pacientes direta ou indiretamente. Os custos diretos referem-se a exames, consultas e tratamento farmacológico, enquanto que os indiretos podem ocorrer devido a complicações como morte prematura, incapacitações temporárias ou permanentes decorrentes do não controle glicêmico adequado (RASCATI, 2010).

Cobas et al. (2013) conduziram uma avaliação econômica dos custos médicos diretos do DM1 entre 2008 e 2010 a partir de dados obtidos em serviços públicos de saúde de quatro regiões brasileiras, com 3.180 pacientes. Os autores identificaram um custo anual médio per capita de R\$ 2.567,25. Estes custos representam apenas custos médicos diretos para o sistema de saúde, ou seja, consultas, exames, medicamentos, produtos para saúde e hospitalizações. O fornecimento de insulina representou 26% do total, cerca de R\$ 664 em média por pessoa, indicando o grande impacto econômico dessa condição e seu tratamento.

O DM, por ser uma doença crônica, necessita de cuidados constantes, a realização do diagnóstico precoce e adesão ao tratamento são fatores imprescindíveis que auxiliam na diminuição das complicações que podem vir a ocorrer com o desenvolvimento da doença. Um bom acompanhamento com uma equipe multidisciplinar e o apoio ao paciente para desenvolver a educação também

são essenciais no tratamento, pois tendem a melhorar a qualidade de vida e reduzir a mortalidade prematura (IDF, 2019; ADA, 2019).

### 1.3. Diagnóstico

Algumas alterações fisiopatológicas estão presentes antes que os valores glicêmicos atinjam níveis alterados no desenvolvimento do DM. A condição na qual os valores glicêmicos estão acima dos valores de referência, mas ainda abaixo dos valores diagnósticos de DM, denomina-se pré-diabetes. Em alguns casos essa condição é assintomática e o diagnóstico deve ser feito com base em exames laboratoriais (SDB, 2019).

Segundo ADA (2019), os exames definidos para realizar o diagnóstico e categorizar a tolerância à glicose devem ser métodos padronizados pelo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), sendo os critérios: glicose plasmática em jejum (GJ) ou o valor de glicose plasmática 2-h durante um teste oral de tolerância à glicose (TOTG), ou critérios de hemoglobina glicada (HbA1c) (Tabela 3).

**Tabela 3** - Critérios para o diagnóstico de diabetes estabelecidos pela ADA e SBD.

Exame	Normal	Pré- Diabetes	Diabetes
Glicemia Jejum (GJ) (mg/dL)	<100	100 a 125	≥ 126
Glicose plasmática 2-h (TOTG 75g) (mg/dL)	<140	140 a 199	≥ 200
Hemoglobina Glicada (HbA1c) (%)	<5,7	5,7 a 6,4	≥ 6,5

Fonte: ADA (2019) e SBD (2017)

Uma medida aleatória da concentração de glicose superior a 200 mg/dL, associada aos sintomas (poliúria, polidipsia e perda ponderal de peso) ou crise hiperglicêmica (diagnóstico clínico), pode ser utilizada como diagnóstico em pacientes com DM1 (ADA, 2019).

Segundo a Sociedade Internacional de Diabetes Pediátrico e Adolescente (ISPAD), caso o DM possa ser diagnosticado com os valores de GJ aleatório e pós-prandial, o exame TOTG não é necessário. Este exame é raramente

indicado para o diagnóstico de DM1 na infância e adolescência, mas este pode ser útil no diagnóstico de outras formas de DM, como o DM2 (ISPAD, 2009).

Para confirmação do diagnóstico, devem-se requerer dois resultados anormais da mesma amostra ou em duas amostras separadas dos exames referidos anteriormente (DROUIN et al., 2010). A concentração da glicose média por meio da HbA1c pode ter a concentração afetada por anemias hemolíticas decorrente da perda aguda de sangue, patologias causadas por alterações na hemoglobina e deficiência de ferro (MALKANI; MORDES, 2011).

O DM1 geralmente é diagnosticado na infância, pois é nessa fase da vida, em sua maioria, que ocorre a destruição das células beta do pâncreas por autoimunidade ou causas idiopáticas, entretanto pode ocorrer em adultos. O diagnóstico na fase adulta requer atenção, porque muitas vezes, são classificados como sendo tipo 2 (SBD, 2019).

A dosagem de peptídeo C deve ser utilizada se ocorrer a suspeita clínica de DM tipo LADA no conjunto dos resultados de pelo menos um dos marcadores de autoimunidade (Anti-células ilhotas humanas ou Anti-ilhota de langerhans, ou Anticorpo anti-insulina ou outros disponíveis) que comprovem o diagnóstico (SILVA et al., 2008).

A avaliação de autoanticorpos circulantes, apesar de não ser usual, é um parâmetro que pode auxiliar na confirmação diagnóstica de DM1, mas a sua ausência não exclui o diagnóstico (GROSS, 2002).

#### 1.4. Metas glicêmicas e monitorização

O tratamento do paciente com DM tem como objetivo o adequado controle metabólico, sendo necessária a avaliação do controle glicêmico. Este pode ser avaliado pela HbA1c, automonitorização diária da glicemia capilar, glicemia de jejum e a monitorização contínua de glicose. Desde a realização do estudo DCCT, a HbA1c é considerada um importante marcador biológico (exame padrão-ouro) para avaliar o controle metabólico do indivíduo com DM (MENDES et al., 2010). Sua determinação possibilita estimar quão elevadas as glicemias estiveram nos últimos 3 a 4 meses (SDB, 2019).

As recomendações de HbA1c variam dependendo da sociedade científica, sendo importante que o paciente receba um acompanhamento individualizado, com

base em suas principais características, diferindo conforme a idade, presença de alguma comorbidade, expectativa de vida e grau de percepção de hipoglicemias (SBD, 2019).

A ISPAD recomenda que o alvo para qualquer criança ou adolescente com idade inferior a 18 anos seja  $< 7,5\%$  (ISPAD, 2009). Em alguns casos, entretanto, a meta pode ser mais rígida ( $<6,5\%$ ), desde que seja seguro ao paciente apresentando baixo risco de hipoglicemias (REWERS et al. 2014). Para pacientes adultos, segundo a diretriz americana e brasileira de DM, as recomendações de HbA1c variam de 6,5 a 7,0% (SBD, 2019; ADA, 2019).

A definição de metas glicêmicas para idosos deve considerar alguns aspectos, como a expectativa de vida, comorbidade associada, polifarmácia, capacidade de autocuidado e maior frequência de eventos adversos. Assim a SBD (2019) preconiza uma meta entre 7,5% a 8,5%, sendo que para idosos com poucas doenças crônicas coexistentes, devem ter objetivos glicêmicos mais baixos ( $<7,5\%$ ), enquanto para os que apresentam múltiplas doenças coexistentes e dependência funcional, deve ter objetivos glicêmicos menos rigorosos ( $<8,0$  a  $<8,5\%$ ) (SBD, 2019).

O uso de objetivos terapêuticos mais rígidos desde início do tratamento permite que o paciente apresente menor risco de desenvolver complicações. Porém, algumas circunstâncias devem ser analisadas, como se o paciente apresenta insuficiência renal ou hepática, se este é idoso, se apresenta baixa expectativa de vida, complicações micro ou macrovasculares significativas, hipoglicemia severa ou frequente, incluindo o estabelecimento de objetivos glicêmicos mais elevados do que o habitual (SBD, 2019).

A monitorização da glicemia capilar diariamente por indivíduos com DM traz grandes benefícios, além de reduzir o risco de complicações agudas, tais como CAD e hipoglicemia. Além disso, este procedimento favorece estratégias com a finalidade de tratar ou evitar glicemias fora do objetivo alvo, modificar a razão insulina/carboidrato, propiciando uma correção eficaz da hiperglicemia (SDB, 2019).

A frequência da monitorização das glicemias capilares para um bom controle metabólico está associada à melhora da HbA1c, além de alertar e orientar os indivíduos para os riscos da hipoglicemia (SCHNEIDER et al., 2007).

Estudo realizado nos Estados Unidos entre os anos de 2010 a 2012, com 11.641 pacientes menores de 18 anos e 8.914 com 18 anos ou mais, ambos os

grupos com DM1, teve como objetivo correlacionar a frequência de automonitoramento com a qualidade do controle metabólico medido por HbA1c, observou que há uma forte associação entre o controle frequente por meio do automonitoramento/dia com a obtenção de níveis mais baixos de HbA1c (MILLER et al., 2013).

O monitoramento da glicose permite que os pacientes avaliem sua resposta individual à terapia, contribuindo para um adequado controle glicêmico (ADA, 2019). Segundo a SDB (2019), há diferentes metas glicêmicas para pacientes com ou sem DM1 em determinados momentos do dia (Tabela 4).

**Tabela 4** - Objetivos glicêmicos para pacientes com ou sem Diabetes *mellitus* tipo 1 em diferentes momentos do dia.

Glicemia	Não Diabéticos (mg/dL)	Crianças e adolescentes com DM1 (mg/dL)*	Adultos com DM1 (mg/dL)**
<b>Jejum ou Pré-prandial</b>	65 a 100	70 a 145	70 a 130
<b>Pós-prandial</b>	80 a 126	90 a 180	<180
<b>Ao deitar</b>	80 a 100	120 a 180	
<b>Madrugada</b>	65 a 100	80 a 162	

\*Segundo a Sociedade Internacional de Diabetes para pediatria e adolescentes (ISPAD)

\*\*Segundo a Associação Americana de Diabetes

Fonte: SBD (2019)

As medidas de glicemia capilar são de extrema importância para o acompanhamento no tratamento do DM. Entretanto, existem algumas limitações, como a dificuldade de adesão do paciente em sua realização e o esquecimento por parte do paciente e/ou do familiar do diário glicêmico na consulta com o médico. Em virtude desses fatores, a monitorização contínua de glicose (CGM) tem sido recomendada. Esta é realizada por um sensor posicionado na camada subcutânea, que capta os níveis de glicose pelo líquido intersticial por ondas eletromagnéticas do sensor que faz a leitura da glicose a cada 5 minutos (SBD, 2019).

O uso de CGM tem mais vantagens que a automonitorização de glicemia tradicional, pois oferece medidas da glicemia a cada 5 minutos, com informações sobre tendência de glicemias (altas ou baixas). Ademais, podem ser programadas para emitir alarmes sonoros em caso de hipo e hiperglicemia (SBD, 2019).

O CGM tem demonstrado redução da Hb1Ac e da hipoglicemia em adultos (FONSECA et al., 2016). Desse modo, podem-se citar como vantagens desses sistemas a redução da duração e da gravidade dos episódios de hipoglicemias e melhora do controle glicêmico em pacientes com DM1 (DEISS et al., 2006).

Entretanto este sensor não é fornecido pelo ministério da saúde e apresenta um custo elevado para sua obtenção.

### 1.5. Tratamento não farmacológico

O tratamento do DM1 é realizado com medidas farmacológicas e não farmacológicas. As intervenções não medicamentosas são indispensáveis e referem-se à educação em DM, o estímulo ao autocuidado e as modificações no estilo de vida (ADA, 2017).

Os pacientes devem adquirir conhecimentos e instituir hábitos em relação aos objetivos glicêmicos, automonitorização glicêmica, administração de insulina, contagem de carboidratos, ajuste de doses de insulinas de acordo com o nível glicêmico e a quantidade de carboidratos da refeição, identificação e tratamento de hipoglicemias e realizar a prática monitorada de exercício físico (SDB, 2019). A educação ao paciente com DM1 é essencial para que seja atingido um bom controle glicêmico e para que evite complicações futuras decorrentes da doença. O tratamento não medicamentoso é uma abordagem essencial e deve incluir uma abordagem familiar em relação ao paciente, considerando o contexto onde ele está inserido (ADA, 2019).

A Terapia Nutricional (TN) é muito desafiadora no tratamento e estratégias de mudança do estilo de vida do paciente com DM1 (SBD, 2019). Os principais objetivos recomendados pela ADA (2019), referente à TN são considerar as necessidades nutricionais individuais, respeitando os fatores culturais, pessoais e a motivação para ocorrer a mudança no estilo de vida, assim como a prevenção para retardar o desenvolvimento de complicações crônicas (ADA, 2019). Para atingir o controle glicêmico adequado é importante ocorrer, além da TN, o equilíbrio entre a administração de insulina e a prática de atividade física (GEORGE BAKRIS et al., 2015).

A TN tem impacto significativo na redução da HbA1c se em seguimento com profissional nutricionista, independentemente do tempo de diagnóstico da doença (KULKARNI et al., 1998). Segundo Davison et al. (2014), em um estudo multicêntrico realizado no Brasil com 3.180 pacientes com DM1, realizado entre dezembro de 2008 e dezembro de 2010, os pacientes que relataram aderir à dieta prescrita pelo

nutricionista apresentaram concentrações séricas de HbA1c menores do que os que não aderiram.

A conduta nutricional direcionada aos pacientes com DM1 deve ser definida com base em avaliação e diagnóstico nutricional, para posterior programação das intervenções nutricionais (SDB, 2019). O plano nutricional deve ser individualizado, adequado para as necessidades individuais de macro e micronutrientes entre as refeições, considerando a fase da vida do paciente. Para crianças e adolescentes com DM1, além de objetivar o controle da glicemia, a TN tem como objetivo garantir o crescimento e desenvolvimento adequado (LOTTENBERG, 2008).

A contagem de carboidratos é uma importante ferramenta no tratamento do DM1 e deve ser inserida em uma alimentação saudável e individualizada. Esta ferramenta considera a quantidade em gramas de carboidratos consumidos em cada uma das refeições ajustando-se com a dose de insulina a ser utilizada. Para o emprego desse método, o paciente e seus familiares necessitam de treinamento específico feito por um nutricionista (LOTTENBERG, 2008; LAURENZI et al., 2011).

A associação da TN com a atividade física regular para pacientes com DM1 está relacionada com melhora no condicionamento físico, na força muscular e na sensibilidade à insulina (COLBERG et al., 2013).

A resposta glicêmica a exercício físico é muito variável, e depende de alguns fatores como o tipo de exercício, do horário do dia e da relação com a ingestão de carboidrato anteriormente, assim como da aplicação de insulina, sendo necessário realizar monitoração contínua de glicose antes, durante e depois, e observar os possíveis riscos para hipoglicemia que pode ocorrer durante, logo após ou horas após o término do exercício (SDB, 2019). Para evitar tal complicação, recomenda-se a ingestão de carboidratos antes do exercício físico se os níveis de glicose estiverem menores de 100 mg/dl (GEORGE BAKRIS et al., 2015).

As crianças com ou sem DM1 devem ser encorajadas a realizar, pelo menos, 60 minutos de atividade física todos os dias (ADA, 2019). Os adultos com diagnóstico de DM devem ser aconselhados a realizar, pelo menos, 150 minutos de atividade física aeróbica, no mínimo, três vezes por semana, sendo acompanhado pelo profissional educador físico (SDB, 2019).

No entanto, a mudança no estilo de vida não é tão simples e dependem de fatores psicológicos, sociais e econômicos. As abordagens psicológicas para melhoria da adesão são eficazes em reduzir a HbA1c (VIANA et al., 2016).

## 1.6. Tratamento Farmacológico

O tratamento do DM1 visa à adequação do controle metabólico e bem-estar clínico do paciente em curto prazo. O objetivo em longo prazo concentra-se na prevenção de complicações futuras, como as doenças cardiovasculares, neuropatia, retinopatia e doença neurológica (SBD, 2019). Como o DM1 caracteriza-se por insuficiência da produção de insulina, o seu tratamento farmacológico constitui-se na administração de insulina exógena ao diagnóstico da enfermidade (ADA, 2019).

Atualmente há uma variedade de insulinas disponíveis no mercado, como as insulinas humanas e os análogos de insulinas. A classificação das insulinas ocorre pelo tipo de preparação (humana ou análogos) e seu tempo de ação, sendo divididas farmacocineticamente em três grandes categorias: ação ultrarrápida, intermediária e de ação prolongada (SBD, 2011, ATKINSON, 2016).

O esquema terapêutico de reposição de insulina para o controle do DM1 é realizado com o uso de uma insulina de ação intermediária ou prolongada associada à insulina de ação rápida ou ultrarrápida (REBRATS, 2010). O tratamento com insulinas recomendada pela SDB (2019) refere-se a *basal-bolus*, sendo uma insulina basal, no qual sua dose diária varia de 40 a 60% para tentar mimetizar a secreção endógena de insulina (de ação intermediária ou longa, em uma ou duas aplicações por dia) e o restante da dose diária realizada em forma de *bolus* de correção (quantidade de insulina rápida ou um análogo ultrarrápido para alcançar a glicemia na meta terapêutica desejada) e de refeição (quantidade de insulina necessária para metabolizar n gramas de carboidratos) (SDB, 2019).

No Brasil, as insulinas humanas disponíveis pelo sistema único de saúde (SUS), são a regular (de ação rápida) e a *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH) (de ação intermediária). São adquiridas pelo Ministério da Saúde e fornecidas pelo Estado aos municípios, mediante cadastro dos pacientes, pois são consideradas como primeira escolha para o controle glicêmico (BRASIL, 2007; REBRATS, 2010).

Diferentes esquemas terapêuticos podem ser utilizados no tratamento de DM1, podendo ser realizado de forma convencional, ou seja, a administração de insulina com uma ou duas aplicações diárias por dia, ou podendo ser realizado de forma intensiva, que se utiliza de duas aplicações de NPH (antes do café da manhã

e antes de dormir), com três aplicações de insulina regular (antes do café da manhã, almoço e jantar) (REBRATS, 2010; SDB, 2019).

Alguns pacientes durante o tratamento intensivo podem apresentar uma maior incidência de episódios hipoglicêmicos, incluindo hipoglicemia severa, hipoglicemia noturna e a resistência à insulina com o uso das insulinas humanas, que é resultante de suas cinéticas de absorção, o que pode ser um fator limitante para conseguir um bom controle metabólico (MILESH, CHACRA, KAYATH, 2001).

Diante disso, os análogos de insulina foram desenvolvidos através da modificação na sequência de aminoácidos por meio de técnicas de DNA recombinante, com o propósito de desempenhar perfil farmacocinético mais próximo do que seria a secreção endógena e melhorar a segurança, eficácia e conforto do tratamento de pacientes com DM1 (EYZAGUIRRE; CODNER, 2006; CAIRES DE SOUZA et al., 2014).

Esses possuem estrutura química análoga à da insulina e são classificadas conforme o seu tempo de ação (longa ação ou de ação rápida) e apresentam como objetivo superar problemas observados com o uso clínico das insulinas NPH e regular (SBD, 2019). Atualmente no Brasil, estão comercialmente disponíveis análogos de insulina de ação ultrarrápida e de ação prolongada.

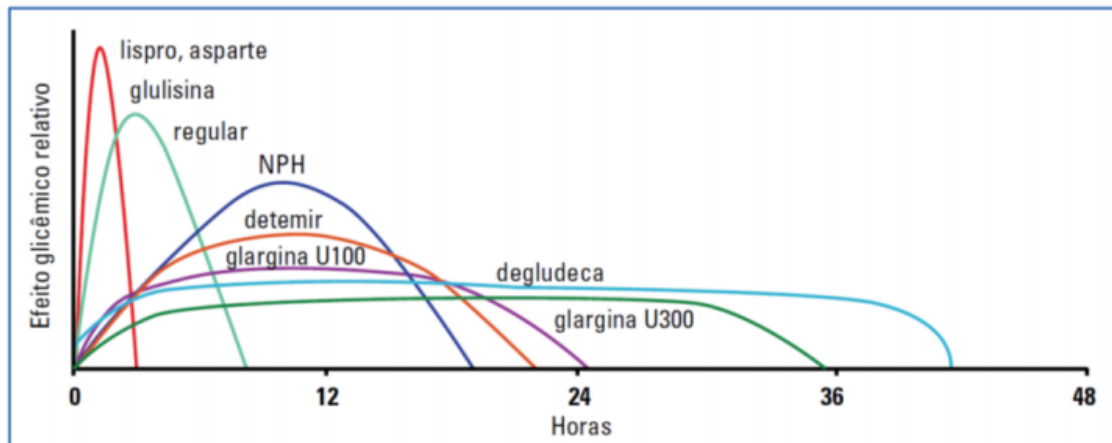
Em 1996 foi desenvolvido o primeiro análogo de insulina de ação rápida. Estes são produzidos por diferentes modificações da estrutura do DNA da insulina humana, com a substituição de aminoácidos em posições diferentes, com o propósito de encurtar o início e a duração da ação quando comparada com a insulina regular (SCHMID, 2007). Fazem parte desse grupo os análogos lispro, asparte e glusilina.

Os análogos de insulina de ação ultrarrápida apresentam vantagens em sua administração, pois possibilitam a administração logo após as refeições, com ação eficaz quanto à administração da insulina regular trinta minutos antes das refeições, sendo considerado viável para crianças pequenas, que muitas vezes não ingerem a quantidade total de carboidratos programada nas refeições (SBD, 2019).

Os análogos de insulinas glargina, detemir e degludeca representam o grupo denominado análogos de longa duração ou basais, com ação de 24 horas. São formados pela sequência de aminoácidos semelhante à insulina humana, diferindo apenas pela troca de alguns desses aminoácidos (PIRES; CHACRA, 2008).

Podemos observar as diferenças em relação ao perfil de ação de cada insulina e análogos de insulina na Figura 2 (SDB, 2018).

**Figura 2-** Perfis de ação de insulinas e análogos de insulinas



Fonte: SBD (2018)

Siebenhofer-Kroitzsch; Horavath; Plank, (2009), realizaram uma meta-análise sobre a eficácia dos análogos da insulina no tratamento de DM1 e DM2, pela *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), em 2007, incluiu 32 estudos que comparavam o uso das insulinas de ação prolongada em relação à NPH em adultos e crianças. Dentre os desfechos analisados, a redução da HbA1c mostrou ser maior em pacientes que utilizaram a insulina glargina em relação aos que utilizaram NPH.

O Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) (2010) incluiu três meta-análise (VARDI, M. et al, 2008; MONAMI, M. et al, 2009 e SINGH, SR. et al, 2009) que reportaram resultados semelhantes. Ambos observaram que as insulinas análogas de ação prolongada e NPH diminuíram os níveis de HbA1c, porém os análogos de insulina promoveram maior redução nos níveis glicêmicos. Ambos concluíram que a literatura científica aponta que não há evidências fortes de que as insulinas análogas trazem melhoras significativas nas condições de saúde dos pacientes.

Esses autores referem que não há evidências de benefícios nos desfechos clínicos, melhor controle da glicemia, menos casos de hipoglicemia ou menor ocorrência de problemas decorrentes da diabetes, assim avaliam que não há

justificativas em assumir o custo muito mais elevado das insulinas análogas (SIEBENHOFER-KROITZSCH; HORVATH; PLANK, 2009; BRATS, 2010).

Entretanto, Leichter (2008) afirma que as insulinas análogas trazem maior comodidade ao paciente, levando a uma maior adesão ao tratamento, ou seja, apresentam uma melhor relação custo-efetividade em relação às humanas, diminuindo a incidência de hipoglicemia e reduzindo complicações relacionadas ao DM. Tunis et al. (2009), em estudo realizado para quantificar a relação custo-benefício em longo prazo da detemir *versus* NPH, constataram que pacientes que utilizam as insulinas análogas apresentam menor necessidade de tratamento para as complicações do DM.

Outra vantagem apresentada pelos análogos de insulina é referida por Schober et al. (2002) e Maia et al. (2007), que identificaram menor incidência de episódios de hipoglicemia entre os usuários de insulinas análogas quando comparados com usuários de insulinas humanas.

A menor frequência de hipoglicemia e maior controle glicêmico em relação à insulina NPH pode ser explicada pela ausência ou diminuição dos picos desses análogos (HEISE et al., 2004; YAMAMOTO-HONDA et al., 2007). Nos estudos de Bolli et al. (2009) e White et al. (2009) os análogos de ação prolongada apresentaram perfil mais estável, menor variabilidade glicêmica e maior previsibilidade.

Quando se refere aos análogos de insulina de ação rápida, uma revisão sistemática e meta-análise realizada por Wojciechowski et al. (2015) comparou a eficácia clínica e segurança da insulina asparte em comparação com a insulina humana regular em pacientes com DM1 e DM2, observando que o análogo asparte fornece melhor controle glicêmico quando comparado à insulina humana, porém os pacientes apresentaram para ambos os tratamentos o risco comparável de eventos hipoglicêmicos graves.

Fullerton et al. (2016), por meio de uma revisão de ensaios clínicos randomizados que comparou os análogos de insulina de ação rápida com a insulina humana regular no tratamento de adultos com DM1, observaram que os análogos trazem um pequeno benefício no controle da glicose no sangue em relação a insulina regular.

Alguns estudos tendem a comparar os análogos entre si, como em Pieber et al. (2007), que comparou o uso do análogo de insulina detemir com o uso de

glargina em pacientes com DM1, associados à insulina asparte. Concluiu que ambos foram igualmente eficazes no controle glicêmico, apresentando redução de hipoglicemia comparável, mas o análogo detemir obteve menos eventos de hipoglicemia diurna ou noturna.

Portanto, observa-se que existe forte divergência na literatura quanto à maior efetividade do tratamento com insulinas análogas. Contudo, uma preocupação em relação à distribuição e inclusão dos análogos de insulina no SUS é o custo, pois estes são muito mais custosos que as insulinas humanas que são distribuídas pelo Ministério da Saúde.

### 1.7. Políticas públicas e o impacto econômico dos análogos de insulina

Considerando a incidência e prevalência do DM na população brasileira, são estabelecidas algumas das políticas federais e estaduais de atendimento a estes pacientes. A assistência para os pacientes com DM no SUS é de responsabilidade das três esferas do governo: federal, estadual e municipal, garantindo a distribuição de medicamentos e insumos para o controle da doença (BRASIL, 2006).

Por meio da Lei Federal nº 11.347 de 2006 garantiu-se a distribuição gratuita de medicamentos e materiais necessários à sua aplicação e à monitoração da glicemia capilar aos portadores de diabetes inscritos em programas de educação para diabéticos em todo o Brasil, ocorrendo a sua regulamentação em 2007, através da Portaria do Ministério da Saúde nº 2.583, ou seja, definindo assim qual seria o elenco de medicamentos e insumos necessários disponibilizados pelo SUS aos usuários portadores de DM (BRASIL, 2007).

As responsabilidades dos estados no financiamento e fornecimento desses produtos encontram-se normatizadas pela Portaria nº 1.555, de 30 de julho de 2013. O anexo desta portaria aprova as normas de financiamento e execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica pelo Ministério da Saúde, financiando fármacos e insumos, aquisição e distribuição, entre eles as insulinas convencionais NPH e regular (BRASIL, 2013a).

Porém, os análogos de insulinas não eram contemplados no financiamento do Ministério da Saúde. Assim, no Paraná, a inclusão dos análogos de insulinas ocorreu através da Deliberação nº 118/2006 da Comissão Intergestores Bipartite do Paraná, de 15 de agosto de 2006, que aprovou o Protocolo Clínico para

Dispensação de Análogos de Insulinas de Longa Duração e de Curta Duração para o atendimento do paciente com Diabetes mellitus Tipo 1, sendo implantado o Programa de Análogos de Insulina em 2009, financiado pela Secretaria da Saúde do Paraná (SESA-PR), para complementação do elenco de insulinas disponibilizadas pelo Ministério da Saúde (PARANÁ, 2009).

Esse programa é destinado ao tratamento de pacientes com DM1 que apresentam difícil controle glicêmico. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para o paciente obter acesso aos análogos de insulina, além do aconselhamento para mudanças no estilo de vida, o paciente deve estar em uso e/ou ter usado Insulina NPH e regular ou uma insulina pré-misturada, sendo atestado em relatório médico (PARANÁ, 2009).

Para inclusão no programa, o paciente deve necessariamente ter utilizado as insulinas NPH e regular. Este paciente deve apresentar os critérios padronizados do PCDT: diagnóstico de DM1; HbA1c dois pontos acima do valor máximo ( $> 7,0\%$ ) para todos os pacientes independentemente de sua faixa etária, sendo necessária a sua comprovação por exames; apresentar sinais e sintomas de hipoglicemia, descritos no relatório médico apresentado, com quadros de frequente hipoglicemia leve, moderada ou grave, bem como a hipoglicemia noturna frequente (PARANÁ, 2009).

Para manutenção no PCDT, os pacientes devem apresentar diários glicêmico preenchidos adequadamente ou glicosímetro. Por ocasião do recebimento mensal da insulina, também devem apresentar receita médica atualizada a cada três meses, do endocrinologista ou médico da Unidade Básica de Saúde (UBS), cópia do resultado de HbA1c e glicemia de jejum a cada três meses e a comprovação de participação em programa público de educação em DM (PARANÁ, 2009).

Como critério de suspensão, será aplicado aos pacientes que não obtiverem atendimento aos critérios de monitorização. A suspensão também será aplicada a paciente que não apresente redução de pelo menos 50% do níveis da HbA1c excedente ao valor máximo após 12 meses em tratamento com os análogos de insulina e/ou não manutenção do controle glicêmico baseada nos níveis de HbA1c referente igual a 7%, de acordo com o protocolo (PARANÁ, 2009).

Este protocolo padronizou aos análogos lispro e asparte (ação ultrarrápida) e as insulinas glargina e detemir (ação prolongada) dispensadas mensalmente através de Farmácias das Regionais de Saúde no estado do Paraná, no qual o Centro de

Medicamentos do Paraná (CEMEPAR) é responsável pela seleção, programação, solicitação de compras, armazenamento, distribuição e acompanhamento da dispensação de medicamentos da SESA, bem como pelo gerenciamento dos medicamentos e insumos relacionados a este programa nas Regionais de Saúde (PARANÁ, 2009).

Em 2014, o relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) considerou um possível cenário da incorporação de insulinas análogas de ação rápida e/ou longa no SUS, com o objetivo de avaliar o impacto orçamentário desta incorporação. Concluiu que a incorporação em 20% da população-alvo levaria a custo de R\$ 200 milhões para os análogos de ação lenta e 62,9 milhões para os de ação rápida, em apenas um ano, podendo chegar a cerca de R\$ 1,1 bilhão e 324,9 milhões, respectivamente se 100% dos pacientes fossem contemplados com o seu fornecimento (BRASIL, 2013b).

Em 2016, foi realizado um estudo em Ribeirão Preto - SP com objetivo de realizar uma análise de custo-efetividade com perspectiva de comparar os análogos de insulina às insulinas humanas. Avaliando apenas o custo do tratamento, concluiu que a insulina regular e NPH foram as melhores opções para o tratamento do DM. Entre os análogos de insulina, asparte apresentou como opção de insulina mais econômica em relação ao custo-benefício, visando um incremento na redução da HbA1c e uma possível melhora no controle glicêmico (CAZARIM et al., 2017).

Em 2017, segundo o relatório de recomendação do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de Diabetes tipo I da CONITEC, os análogos de insulina de ação rápida quando comparados à insulina regular apresentam benefícios semelhantes, concluindo que só haveria vantagem em incluí-las no Sistema Único de Saúde (SUS) se o preço fosse igual ou inferior ao da insulina disponível pelo Ministério da Saúde. Após realizarem uma metanálise dos estudos na literatura da insulina regular com os análogos de insulina de ação rápida, em relação aos parâmetros de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário para o SUS, em 2017, ocorreu a inclusão dos análogos de insulina de ação rápida no âmbito do SUS, pela Portaria nº 10, de 21 de fevereiro de 2017 (BRASIL, 2017).

Em 2018 a CONITEC realizou outra análise do impacto orçamentário da potencial incorporação no SUS, desta vez para as insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de pessoas com DM1. O Paraná foi feito como cenário

modelo devido à experiência de um Estado brasileiro que fornecia a insulina análoga de ação prolongada (BRASIL, 2018).

O Paraná informou que o número atualizado de pacientes cadastrados em todo estado era de 9.737 e o custo anual por paciente em uso das insulinas análogas de ação prolongada é de R\$ 1.177,05. Sendo que o custo unitário era de R\$ 24,05 por frasco do análogo glargina com aplicador e R\$ 71,09 por frasco do análogo detemir com aplicador. Tomando por base a quantidade de pessoas que utilizam insulina análoga de ação prolongada no estado do Paraná (9.737) e a sua população total estimada em 2018 (11.396.262), foi definida a taxa de uso do medicamento, equivalente a 8,54 pacientes a cada 10.000 pessoas. Considerando o cenário epidemiológico estimado, o gasto previsto com incorporação de insulinas análogas de ação prolongada variou no primeiro ano entre cerca de R\$ 759 milhões e cerca de R\$ 2,3 bilhões, de acordo com o análogo de insulina (BRASIL, 2018).

Após a análise realizada pelo relatório de recomendação em 2018, a portaria conjunta nº 08, de 15 de março de 2018 aprovou o PCDT do DM1 com o objetivo incorporar insulina análoga de ação prolongada (asparte) para o tratamento de DM1, no âmbito do SUS (BRASIL, 2018). Sendo assim, em agosto de 2019, ocorreu a publicação deste PCDT de DM1 descrevendo os critérios de inclusão e exclusão para o uso dos análogos de insulina (BRASIL, 2019).

Porém, mesmo com a evolução dos recursos terapêuticos para o tratamento do DM1, alguns fatores têm levado a baixa adesão ao tratamento farmacológico que é diretamente relacionada ao inadequado controle glicêmico (CRAMER; PUGH, 2005). Segundo Peyrot et al. (2010), estudo com 1.530 adultos tratados com insulina resultou em 35% de omissão de doses de insulina, e ressalta que estes ocorrem devido a riscos modificáveis, como barreiras práticas (dificuldades de aplicação e inflexibilidade do regime terapêutico) e devido ao estilo de vida. Um dos fatores que pode influenciar a adesão do paciente no tratamento farmacológico é o paciente estar seguro e satisfeito com o seu tratamento, além de ter o conhecimento sobre a doença e de sua importância no cuidado de sua saúde (HENDRYCHOVA; VYTRISALOVA; VLCEK, 2013).

Considerando a importância do tratamento do DM1 como problema de saúde pública, há a necessidade de investigar a efetividade dos análogos de insulina sobre o determinante controle glicêmico em pacientes com DM1 no estado do Paraná, que apresenta o Protocolo Clínico para Dispensação de Análogos de Insulinas de Longa

e Curta Duração para o atendimento do paciente com DM1. Justificando pela necessidade em saber se apenas a troca das insulinas humanas para os análogos de insulinas é suficiente para conseguir obter o controle glicêmico em doze meses de tratamento.

Dessa forma, este trabalho é uma importante contribuição, pois avalia o uso de análogos de insulina e o controle glicêmico de pacientes com DM1 pertencentes à 17ª Regional de Saúde. Desenvolvendo uma visão de melhoria no investimento básico e educacional para estes pacientes.

## **2. OBJETIVO GERAL**

Caracterizar o perfil farmacoepidemiológico e analisar o controle glicêmico dos pacientes com DM1 atendidos pelo Programa Estadual de Análogos de Insulina do Paraná.

### **2.1. Objetivos específicos**

- 2.1.1. Descrever a idade, sexo e esquemas terapêuticos dos pacientes em uso de análogos de insulina;
- 2.1.2. Relacionar a idade, sexo e esquema terapêutico com o controle glicêmico.

### 3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

#### 3.1. Delineamento do estudo

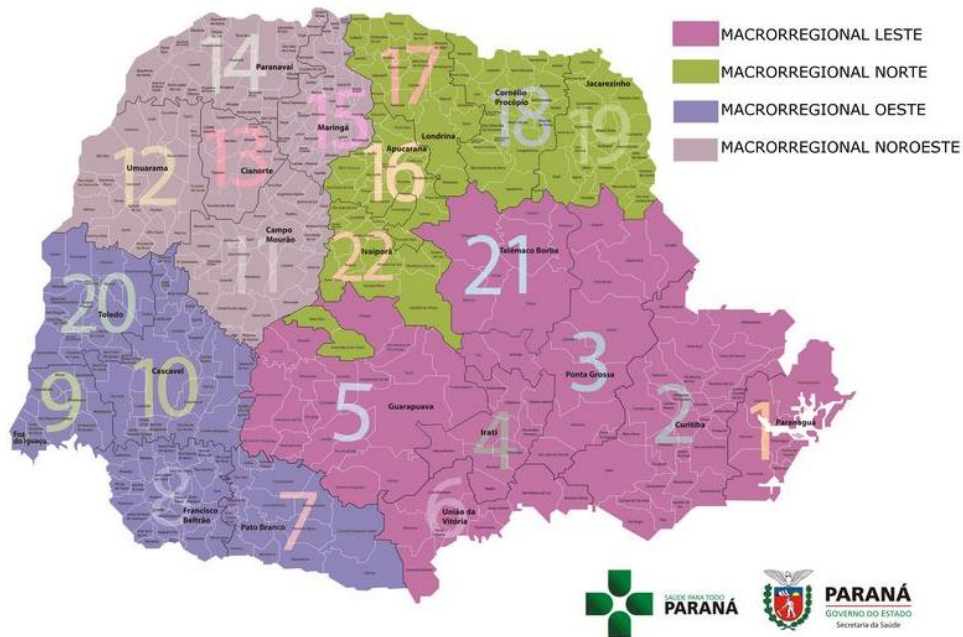
O presente estudo tem delineamento longitudinal coorte retrospectivo. Este foi baseado em dados secundários obtidos do banco de dados do sistema de gerenciamento do Sistema de Medicamentos de Dispensação Excepcional (SISMEDEX), através do *Programa Estadual de Análogos de Insulina do Paraná*, referente à 17ª Regional de Saúde (17ªRS) com acompanhamento de todos os pacientes cadastrados no período de 01 de janeiro de 2009 à 31 de dezembro de 2017.

#### 3.2. Local do estudo

No período avaliado, o Paraná conta com uma divisão administrativa sanitária, descentralizando ações em saúde para 22 regionais de saúde (Figura 3). As Regionais de Saúde contam com uma farmácia especializada para atendimento da população dos municípios adscritos a cada regional (PARANÁ, 2017).

O município de Londrina é sede da 17ª RS e tem programação de serviços pactuada na comissão intergestores bipartite do Paraná para atender a região e em algumas referências na assistência à macrorregião norte. Com relação a região da 17ªRS, esta é composta pelos municípios de Alvorada do Sul, Assaí, Bela Vista do Paraíso, Cafeara, Cambé, Centenário do Sul, Florestópolis, Guaraci, Ibiporã, Jaguapitã, Jataizinho, Londrina, Lupionópolis, Miraselva, Pitangueiras, Porecatu, Prado Ferreira, Primeiro de Maio, Rolândia, Sertanópolis e Tamarana (PARANÁ, 2017).

**Figura 3 – Mapa Político do Estado do Paraná – Divisão por Macrorregionais**



Fonte: Paraná (2017)

### 3.3. População e Período do estudo

A população de estudo foi constituída pelos usuários que tiveram sua solicitação deferida e que atenderam aos critérios de elegibilidade do PCDT e foram incluídos no *Programa Estadual de Análogos de Insulina*, através da 17ªRS. O período compreendido em análise refere-se ao início desse programa, sendo de janeiro de 2009 e avaliado até dezembro de 2017.

#### 3.3.1. Critérios de Inclusão

Os critérios de elegibilidade para inclusão dos pacientes no estudo foram todos os indivíduos que obtiveram a solicitação deferida para o tratamento de DM1 (CID10: E10 Diabetes *mellitus* tipo 1) entre janeiro de 2009 e dezembro de 2017.

#### 3.3.2. Critério de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes menores de 18 anos de idade.

### 3.3.3. Perdas

Foram considerados perdas do estudo:

- Usuários que não apresentaram o exame laboratorial hemoglobina glicada (HbA1c) nas renovações trimestrais do processo para retirar os análogos no período do estudo (3 meses e 12 meses);
- Registros que apresentaram dados faltantes ou inconsistentes nos campos necessários à análise das informações, especificamente para análise dos resultados laboratoriais, no qual os valores dos resultados informados não estavam disponíveis ou não estavam registrados no formato numérico; e
- Pacientes que apresentaram a descontinuidade da retirada dos análogos de insulina no período de 12 meses, ou seja, não completou 12 meses de tratamento. Ou em casos de iniciar o tratamento após fevereiro de 2017 não obtendo o tempo necessário para a avaliação pelo estudo.

### 3.4. Fonte de dados e dados coletados

As informações sobre os pacientes foram obtidas do banco de dados do sistema de gerenciamento e Acompanhamento dos Medicamentos, denominado de *Sistema de Medicamentos de Dispensação Excepcional* do Paraná (SISMEDEX). Neste sistema é possível obter as informações sociodemográficas, solicitações de tratamento e resultados laboratoriais dos pacientes cadastrados.

### 3.5. Variáveis do Estudo

A caracterização e descrição dos pacientes inclusos foram possível através do conjunto de variáveis sociodemográficas e perfil farmacoterapêutico quanto ao tipo dos Análogos de Insulina. Considerou para avaliação as seguintes variáveis:

### 3.5.1. Variáveis demográficas

- Idade:

Considerou a idade de ingresso no programa, sendo calculada pela relação entre a data de nascimento e a data da solicitação inicial. Categorizadas nas faixas etárias:

- 18 a 29 anos;
- 30 a 49 anos;
- 50 a 59 anos e
- 60 anos ou mais.

- Sexo:

- Masculino; e
- Feminino.

### 3.5.2. Variáveis Clínicas

- Esquemas terapêuticos

Foram considerados somente os esquemas terapêuticos prescritos no momento da inclusão deste paciente ao programa, ou seja, apenas os análogos prescritos na data de entrega das documentações para abertura do processo no programa. Considerou-se a prescrição de um ou em associação se:

- Somente um análogo de insulina:
  - glargina;
  - lispro;
  - asparte; e
  - detemir.
- Dois análogos de insulina associados:
  - glargina e lispro;
  - glargina e asparte;

- asparte e detemir; e
- lispro e detemir.

O termo monoterapia será utilizado quando da prescrição de um análogo de insulina, enquanto o termo politerapia será utilizado quando da prescrição de dois análogos de insulina.

### 3.5.3. Efetividade terapêutica

A efetividade clínica dos análogos de insulina foi mensurada por meio dos exames laboratoriais, ou seja, na análise dos níveis de HbA1c através do histórico dos exames entregues nas renovações para continuar a dispensação dos análogos, que ocorre trimestralmente.

Sendo assim, avaliou-se a HbA1c (%) apresentada no início do programa, subsequentemente, nas renovações após o início da utilização dos análogos em 3 meses e 12 meses para efeito de comparação da possível efetividade no controle glicêmico. Para a análise considerou-se os valores de referência preconizados na literatura para as respectivas faixas etárias (SBD, 2019; ADA, 2019).

- 18 anos: < 7,5%;
- Adultos: < 7,0%;
- Idosos ( $\geq$  60 anos): < 7,5%;

A análise da efetividade clínica foi realizada pela comparação do paciente com ele mesmo, ou seja, compararam-se os valores de HbA1c no ingresso (*baseline*) e em 3 e 12 meses de utilização dos análogos. Considerou-se com controle glicêmico adequado os pacientes que apresentaram a redução dos níveis de HbA1c, ou seja, redução dos níveis para os valores de referência de acordo com sua faixa etária descrito anteriormente.

### 3.6. Análise estatística

Para a análise estatística utilizou-se do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0. A análise descritiva foi realizada por meio da apresentação das variáveis em média, desvio padrão, porcentagem e valores absolutos.

O teste *t Student* foi utilizado para comparação das médias de hemoglobina glicada dentro do mesmo grupo (*baseline*, 3 meses e 12 meses). Para a análise da comparação dos pacientes com controle glicêmico *versus* sem controle glicêmico, utilizou-se o teste Qui-quadrado para identificar diferenças nas distribuições. Considerou-se estatisticamente significativo p-valor menor que 0,05.

### 3.7. Aspectos Éticos

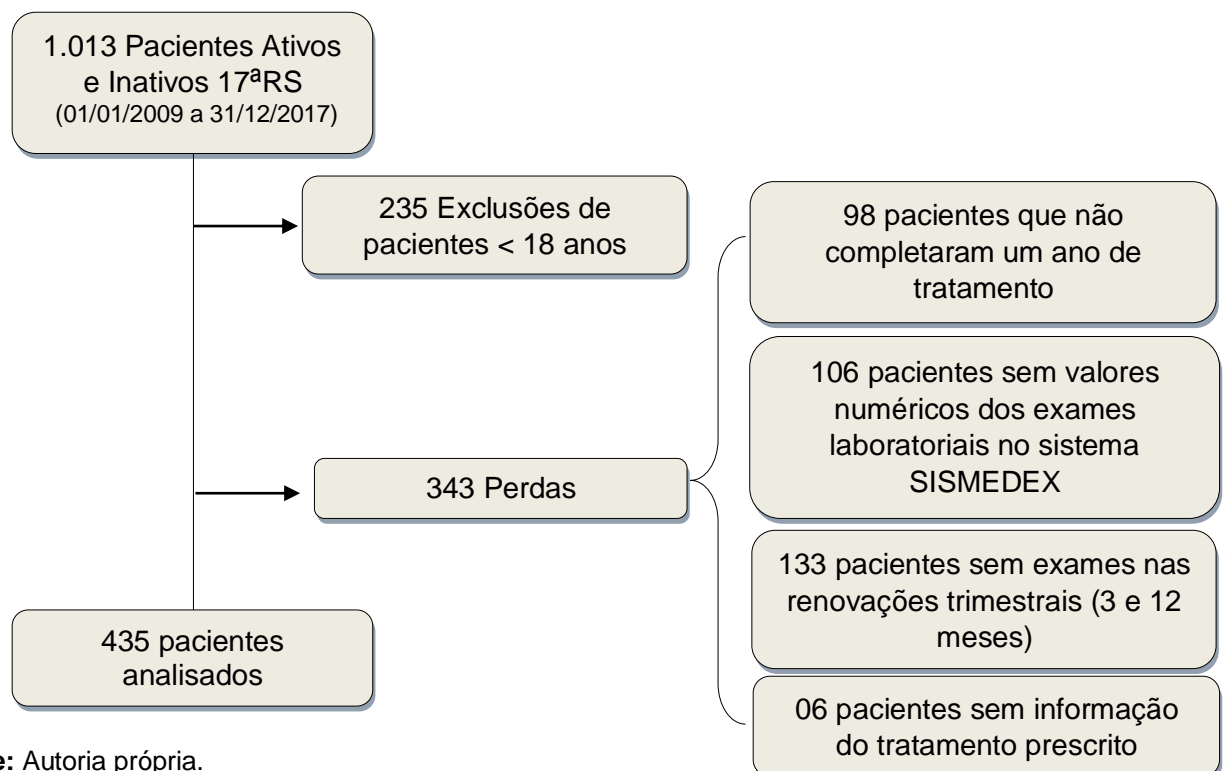
A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, sob o número Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE): 82357918.0.0000.5231 (Anexo A) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Trabalhador/SESA/PR sob o número CAAE: 82357918.0.3002.5225 (Anexo B).

#### 4. RESULTADOS

A composição da população para análise foi realizada a partir dos dados processados do SISMEDEX, indicando o registro de 1.013 usuários cadastrados na 17ªRS, entre ativos e inativos no período de avaliação (janeiro/2009 a dezembro/2017) no PCDT do “Programa Estadual de Análogos de Insulina do Paraná”.

Do total de solicitações incluídas (N=1.013), 235 indivíduos foram excluídos por serem menores de 18 anos. Além disso, foram registradas 343 perdas em função de dados faltantes, sendo que 98 pacientes (28,57%) não completaram 12 meses de tratamento com os análogos de insulina, 106 pacientes (30,9%) não apresentaram valores numéricos para os exames laboratoriais (HbA1c), 133 pacientes (38,78%) sem exames laboratoriais em pelo menos uma das renovações trimestrais (3 e 12 meses) e 6 pacientes (1,75%) sem informação sobre o tratamento farmacológico inicial prescrito. A população de análise totalizou em 435 pacientes. (Figura 4).

**Figura 4** - Fluxograma da população para a análise dos usuários com DM1 cadastrados no programa análogos de insulina no Estado do Paraná, 2009 -2017.



Fonte: Autoria própria.

Observou-se semelhante distribuição entre o sexo feminino (n=235; 54,30%) e masculino (n=200; 45,70%). Dos 435 pacientes estudados, 201 (46,20%) apresentavam idade entre 30 a 49 anos, sendo a faixa etária com maior frequência no estudo, seguida de 191 (43,91%) na faixa etária de 18 a 29. A idade média foi de 33,30(±11,20) anos, sendo de 32,02 (±9,62) e 34,81(±12,64) anos para o sexo feminino e masculino, respectivamente (Tabela 5).

**Tabela 5** - Caracterização de sexo e faixa etária dos pacientes pertencentes ao Programa de Análogos de Insulina do Estado do Paraná no período de janeiro/2009 a dezembro/2017

	18-29 (n/%)	30-49 (n/%)	50-59 (n/%)	60 ou mais (n/%)	Total (n/%)	Idade média (±DP)
<b>Feminino</b>	108 (56,54)	112 (55,72)	12 (38,71)	3 (25,00)	235 (54,30)	32,02 (±9,62)
<b>Masculino</b>	83 (43,46)	89 (44,28)	19 (61,29)	9 (75,00)	200 (45,70)	34,81 (±12,64)
<b>Total</b>	191 (43,91)	201 (46,20)	31 (7,13)	12 (2,76)	435 (100)	33,30 (±11,20)

DP: desvio padrão

A média da HbA1c (%) avaliada na inclusão dos pacientes (*baseline*) foi de 9,15±1,99%, 9,25±2,08% e 9,03±1,87% para o total de pacientes, sexo feminino e masculino respectivamente, com redução significativa estatisticamente, dos níveis de HbA1c para o total, após 3 e 12 meses em uso dos análogos de insulina (Tabela 6).

Houve predominância do uso de dois análogos de insulina associados (n=241; 55,40%). Das prescrições dos análogos, a associação com maior predominância em relação à prescrição inicial foi de glargina e lispro (n=189; 43,45%), seguido da prescrição individual glargina (n=130; 29,88%).

Na comparação das médias da HbA1c em relação a variável esquema terapêutico, entre a *baseline*, 3 meses e 12 meses, observa-se diferença estatisticamente significativa em todos os grupos, exceto para o esquema com detemir e o com lispro e detemir após 3 e 12 meses, e para o esquema lispro, o qual perde a significância estatística após 12 meses (p=0,205) (Tabela 6).

Dos esquemas terapêuticos que obtiveram redução significativa estatisticamente, o que se aproximou da meta terapêutica preconizada pelas diretrizes relacionadas aos pacientes com DM1 foi a associação de asparte e detemir (Tabela 6).

**Tabela 6** – Comparação estatística das Médias glicêmicas dos pacientes pertencentes ao Programa de Análogos de Insulina do Estado do Paraná no período de janeiro/2009 a dezembro/2017, quanto ao sexo e esquema terapêutico.

	<i>Baseline</i> HbA1c (%) (±DP)	3 meses HbA1c (%) (±DP)	Delta (%)	12 meses HbA1c (%) (±DP)	Delta (%)	p- valor <sup>1</sup> HbA1c (%) (±DP)	p- valor <sup>2</sup> HbA1c (%) (±DP)
Total (N=435)	9,15 (1,99)	8,53 (1,71)	-0,62	8,69 (1,86)	-0,46	<0,001	<0,001
Feminino (n=235)	9,25 (2,08)	8,63 (1,80)	-0,62	8,91 (1,93)	-0,34	<0,001	0,016
Masculino (n=200)	9,03 (1,87)	8,42 (1,60)	-0,61	8,43 (1,73)	-0,60	<0,001	<0,001
<b>Esquema terapêutico</b>							
<b>Somente um análogo (n=194)</b>							
glargina (n=130)	9,03 (1,88)	8,45 (1,39)	-0,58	8,63 (1,85)	-0,40	<0,001	0,014
asparte (n=19)	9,63 (2,01)	8,88 (2,33)	-0,78	8,68 (1,34)	-0,95	0,038	0,014
lispro (n=39)	9,71 (2,11)	8,62 (2,11)	-1,09	9,28 (2,15)	-0,43	0,001	0,205
detemir (n=6)	8,66 (1,21)	8,68 (0,88)	+0,02	8,66 (1,36)	0,00	0,957	1,00
<b>Associação de dois análogos (n=241)</b>							
glargina + lispro (n=189)	9,13 (1,95)	8,63 (1,66)	-0,50	8,72 (1,79)	-0,41	<0,001	0,011
glargina + asparte (n=37)	9,27 (2,54)	8,39 (1,83)	-0,88	8,37 (2,12)	-0,90	0,003	0,018
asparte + detemir (n=12)	8,33 (01,37)	7,74 (0,88)	-0,59	7,50 (1,08)	-0,83	0,020	0,054
lispro + detemir (n=3)	7,66 (0,57)	7,15 (1,08)	-0,51	9,33 (1,85)	+1,63	0,416	0,423

SI: sem informação; DP: Desvio Padrão; HbA1c: Hemoglobina Glicada; Delta: diferença entre as médias.

<sup>1</sup>Comparação do baseline versus 3 meses;

<sup>2</sup>Comparação do baseline versus 12 meses

Porém, mesmo obtendo a melhora estatisticamente significativa do controle glicêmico em uso dos análogos de insulina, observa-se que após 12 meses de tratamento, poucos foram os pacientes que encontram-se com os níveis de HbA1c próxima a meta estabelecida pelas diretrizes terapêuticas (n=89; 20,46%) (Tabela 7).

Da comparação das variáveis entre os pacientes com e sem controle glicêmico, observou-se diferença estatisticamente em relação a variável sexo. O sexo masculino foi o que apresentou maior percentual (26,50%) em relação às mulheres (com 15,32%). Não houve relação estatisticamente significativa na comparação entre a faixa etária e o esquema terapêutico com o controle glicêmico (Tabela 7).

**Tabela 7 – Comparação das variáveis entre pacientes que não apresentaram controle glicêmico com os que obtiveram o controle glicêmico (N=435)**

VARIÁVEIS	Com Controle Glicêmico (n=89)		Sem Controle Glicêmico (n=346)		p-valor
	N	%	N	%	
<b>SEXO</b>					
Feminino (n=235)	36	15,32	199	84,68	<b>0,003</b>
Masculino (n=200)	53	26,50	147	73,50	
<b>IDADE</b>					
18 a 29 anos (n=191)	40	20,94	151	79,06	0,494
30 a 59 anos (n=232)	45	19,40	187	80,60	
≥ 60 anos (n=12)	4	33,33	8	66,66	
<b>ESQUEMA TERAPÊUTICO</b>					
<b>Somente um análogo (n=194)</b>					
glargina (n=130)	25	19,23	105	80,77	0,392
asparte (n=19)	2	10,53	17	89,47	0,216
lispro (n=39)	6	15,38	33	84,62	0,277
detemir (n=6)	0	0,00	6	100,00	0,251
<b>Associação de dois análogos (n=241)</b>					
glargina + lispro (n=189)	40	21,16	149	78,84	0,420
glargina + asparte (n=37)	12	32,43	25	67,57	0,052
asparte + detemir (n=12)	4	33,33	8	66,66	0,215
lispro + detemir (n=3)	0	0,00	3	100,00	0,502

## 5. DISCUSSÃO

O presente estudo buscou analisar o perfil farmacoepidemiológico e o controle glicêmico por meio da redução dos níveis de HbA1c em pacientes com DM1 em uso dos análogos de insulina de ação rápida e prolongada.

Em relação ao sexo observou-se a semelhante distribuição entre feminino e masculino, apresentando uma discreta predominância para o sexo feminino. Em uma coorte realizada por Maia et al., (2007) realizada entre 2003 a 2005, no estado de Minas Gerais, com 49 pacientes com DM1 e DM2 em substituição da insulina NPH por Glargina, também apresentou uma discreta predominância do sexo feminino assim como em Braga de Souza et al. (2015), em estudo transversal retrospectivo e multicêntrico realizado no pelo Grupo Brasileiro de Estudo sobre DM1, em 28 clínicas públicas no Brasil. Porém em um estudo transversal em Porto Alegre, avaliando 573 pacientes com DM1, observou-se o predomínio do sexo masculino (RODRIGUES et al., 2010). A incidência do DM1 ocorre de forma semelhante entre o sexo feminino e o masculino, a discreta predominância encontrada para o sexo feminino em nosso estudo, pode ser explicada pelo fato das mulheres procurarem com maior frequência os serviços de saúde para a busca do tratamento do DM1, o que refere uma maior preocupação do sexo feminino com relação à sua saúde, quando comparado aos homens.

A média de idade verificada em nosso estudo foi semelhante à encontrada em estudo transversal realizado no Brasil nos grandes centros de saúde localizados em dez cidades com maiores de 18 anos ( $33 \pm 13$  anos) (MENDES et al., 2010). Por obter a exclusão dos pacientes menores de 18 anos, esta média encontrada corresponde ao tipo 1 do DM, por apresentar a sua maior incidência em crianças e adolescentes.

Algumas revisões sistemáticas com metanálise são realizadas com o objetivo de avaliar os benefícios dos análogos em relação às insulinas humanas, apresentando como resultados a eficácia dos análogos de insulina em relação à redução dos níveis de HbA1c, bem como demonstram a melhoria das crises de hipoglicemia nos estudos avaliados. Com relação aos análogos de longa duração, duas revisões demonstraram a eficácia do análogo glargina na redução dos níveis de HbA1c, quando comparada à insulina NPH, com uma diferença média de -0,33% e -0,39% respectivamente (MARRA et al, 2016; TRICCO et al, 2014). Estes dados

são semelhantes ao encontrado neste estudo após 12 meses em uso do análogo. Revisão sistemática de Dawoud et al. (2018) demonstra que a eficácia na redução dos níveis de HbA1c favoreceu a insulina detemir sobre o tratamento de referência NPH em -0,16%, porém, refere que esta redução não é significativa clinicamente, não justificando o seu uso quanto ao custo efetividade.

Quando referimos aos análogos de insulina de curta duração, a metanálise realizada pela CONITEC indicou que não há diferença de desempenho entre insulina lispro e insulina regular. Porém, os resultados encontrados favorecem a insulina asparte em relação a insulina regular, quando compara-se o desempenho no controle glicêmico (BRASIL, 2017).

Melo et al. (2019), por uma revisão sistemática com metanálise, buscou a comparação dos análogos de insulina de curta ação *versus* insulina humana regular, incluindo 22 ensaios clínicos randomizados (ECR) com crianças e adultos com diagnóstico de DM1, concluindo que as insulinas asparte e lispro estavam associadas a níveis mais baixos de HbA1c quando comparado à insulina humana regular.

Marra et al. (2017) realizou uma coorte retrospectiva, com dados dos usuários do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), cadastrados PCDT para a utilização da insulina glargina em Minas Gerais. Este avaliou a efetividade clínica e segurança da insulina glargina comparada ao uso da insulina NPH em 580 pacientes com DM1, sendo avaliados após seis meses. Os resultados mostraram uma redução das médias dos níveis de HbA1c significativa de 0,23%. Estes resultados diferem do encontrado em nosso estudo, pois foi possível encontrar uma redução maior dos níveis em três do que em doze meses para maioria dos esquemas terapêuticos. Porém a redução obtida para o período analisado foi superior ao de Marra et al (2017).

Os nossos resultados demonstraram um impacto estatisticamente significativo na substituição das insulinas humanas para os análogos de insulina, afirmando a efetividade clínica destes fármacos. Porém, mesmo com a redução estatisticamente significativa dos valores de HbA1c, esta redução não apresenta significância clínica, uma vez que somente 20,46% dos pacientes apresentam controle glicêmico dentro das metas terapêuticas estabelecidas pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2019).

Mendes et al. (2010), avaliaram a prevalência do controle glicêmico entre 6.701 pacientes com DM1 e DM2 no Brasil entre 2006 e 2007. Em uma pesquisa transversal, através de centros localizados em 10 cidades pertencentes a quatro regiões brasileiras, sendo Sudeste (Belo Horizonte, Campinas, Rio de Janeiro e São Paulo), Sul (Curitiba e Porto Alegre), Centro-Oeste (Brasília) e Nordeste (Salvador, Fortaleza e Recife). Observou-se a prevalência para o controle inadequado de 76%, porém, quando avaliado apenas os pacientes com DM1, esta foi de 90%.

Gomes, et al. (2012) analisou dados demográficos, clínicos e socioeconômicos de pacientes com DM1 recebendo tratamento em centros públicos do Brasil. Este constatou que há 80% de insatisfação em relação ao controle glicêmico, ressaltando que todos os pacientes analisados estavam em tratamento com endocrinologistas e com seguimento em serviços de atendimento secundário ou terciário.

O presente estudo não encontrou diferenças significativas entre os grupos com e sem controle glicêmico quando analisou a idade e esquema terapêutico. Em relação ao esquema terapêutico, assim como em nosso estudo, duas recentes metanálises realizadas avaliando a diferença ponderada entre as médias de HbA1c demonstraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre a insulina glargina e detemir (DAWOUD et al., 2018; SILVA et al., 2018).

Porém, no presente estudo, o sexo masculino apresentou melhor controle glicêmico. A correlação entre o sexo feminino obter um percentual menor de controle glicêmico observado difere de outras publicações, sendo comum o sexo feminino apresentar melhor controle glicêmico. Em Tavares et al. 2019, em uma pesquisa de campo em Itanhandu-MG, a qual constatou que 55% das mulheres apresentaram um controle glicêmico adequado, referindo que estas possuem uma maior preocupação com a saúde, procuram se prevenir e frequentam mais os serviços de atenção primária que os homens. No estudo realizado por Mendes et al. (2010) não houve diferença significativa no controle glicêmico por sexo para pacientes com DM1, apenas para pacientes com DM2, no qual mulheres apresentaram melhor controle glicêmico.

Por conseguinte, o uso dos análogos de insulina apresenta um desfecho estatisticamente significativo na redução dos níveis de HbA1c. Apenas o uso de detemir e a associação de lispro mais detemir não obtiveram, podendo ser explicada devido ao seu baixo número de pacientes em uso destes esquemas. Apesar dessa

redução significativa, esta não é clinicamente vantajosa. Alguns fatores podem influenciar no controle glicêmico, como a não adesão ao tratamento, a ausência de acompanhamento efetivo e frequente dos profissionais de saúde, assim como adoção de outras estratégias além de oferecer a tecnologia de forma acessível como, por exemplo, o serviço de acompanhamento farmacoterapêutico.

O presente estudo não avaliou a adesão e a persistência destes pacientes quanto ao tratamento. Porém, a adesão pode estar relacionada com o número reduzido de pacientes que atingiram o controle glicêmico, ou seja, pode estar relacionado diretamente com o não comprometimento destes pacientes em relação à adoção das orientações em educação em saúde realizadas pelos profissionais de saúde (BORGES; PORTO, 2014).

Estudos que utilizam técnicas de mensuração da não adesão com base nos registros de dispensação são pouco comuns no Brasil. Um estudo com delineamento coorte retrospectiva e dinâmica apresentou como objetivo analisar a não adesão e a efetividade da terapêutica de hipolipemiantes fornecidos pelo SUS no estado do Paraná, no período de 2008 a 2013. Este demonstrou que em 6.751 indivíduos, constatou a não adesão em 37,0% e a não persistência nos primeiros doze meses em 29,3%. O autor refere que a persistência inicial reflete de maneira mais acentuada devido aos empecilhos burocráticos do CEAF, no qual é possível avaliar a desistência no período em que o sujeito necessita rerepresentar pela primeira vez a documentação para continuidade do tratamento. Este também referiu que há outros elementos intrínsecos que influenciam a decisão do sujeito em interromper a obtenção e/ou utilização dos hipolipemiantes seja no primeiro trimestre ou ao final de doze meses, como as reações adversas, opções de tratamentos não medicamentosos, os custos do tratamento e falta de percepção de resultados terapêuticos (REMONDI, 2019).

Barros; Rocha; Santa Helena (2007), por meio de um estudo epidemiológico observacional transversal, realizado em Blumenau-SC, também teve como objetivo determinar a prevalência da adesão ao tratamento de pessoas com DM, constatou que a prevalência de não adesão ao tratamento foi de 71,0%, obtendo significância estatística relacionada ao controle glicêmico com a não adesão. Este mesmo estudo também refere que pessoas que abandonaram ou interromperam o tratamento alguma vez sem orientação médica apresentam ser menos aderentes ao regime terapêutico prescrito.

Segundo Speight et al. (2016), estudo realizado com treinamento experimental com objetivo de proporcionar melhora do conhecimento, habilidades e confiança na auto-gestão do DM1, obteve a redução da média da HbA1c significativamente. Assim sugerimos que o foco deve ser voltado não só para a distribuição dos análogos de insulina, mas também em como administrar corretamente esses medicamentos, por exemplo, investindo em ações de educação ao paciente para assim promover o controle glicêmico, reduzir gastos desnecessários em complicações crônicas desta doença e melhorar a qualidade de vida.

Uma das limitações apresentadas nesse estudo se deve ao fato de as investigações serem baseadas em dados secundários. Eventuais lacunas de informações nos levaram a algumas perdas na inclusão dos pacientes nesse estudo, como o não preenchimento com valores numéricos dos exames laboratoriais entregues trimestralmente ou não preenchimento do tratamento farmacológico prescrito. Também a exclusão de alguns pacientes que nos levaram a uma população reduzida para análise, no qual alguns não completaram um ano de tratamento ou não apresentaram a renovação com os exames dentro do período estudado.

As faltas de dados nos impossibilitaram a avaliação de alguns fatores como quantificar a adesão ao tratamento farmacológico, obtenção da dose estimada de cada análogo utilizado e a avaliação de hipoglicemia. Porém, trata-se de um estudo longitudinal que avaliou os pacientes atendidos em uma regional de saúde.

## 6. CONCLUSÃO

O DM1 tem aumentado sua incidência nos últimos anos e a identificação de fatores relacionados ao controle glicêmico insatisfatório tem demonstrado ser importante para a clínica e saúde pública. No presente estudo identificamos que 20,46% dos pacientes obtiveram o controle glicêmico com a utilização dos análogos de insulina, sugerindo que a simples oferta dos medicamentos pode não equivaler a resolutividade quando se refere ao controle glicêmico.

Por meio dos resultados da redução na HbA1c e controle glicêmico dos pacientes é possível concluir que os análogos de insulina possuem efetividade na redução da HbA1c estatisticamente, porém não apresentam significância clínica quando são empregados sem o devido acompanhamento e a obtenção de uma avaliação da adesão destes pacientes. A identificação dos fatores dessa não redução clínica pode facilitar a adoção de medidas para o controle, bem como o aprimoramento dos programas públicos de acesso aos medicamentos.

Investir em estratégias para o uso adequado e a educação demonstra ser mais importante quanto à garantia do acesso aos análogos de insulina, podendo garantir uma melhora clínica futura para esses pacientes e uma redução de gastos com esta doença.

## 7. REFERÊNCIAS

- ADA. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes — 2015. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 38, Suppl. 1, p. s01–98, 2015.
- ADA. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 40, Suppl. 1, p. s64–74, 2017.
- ADA. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - Standards of Medical Care in Diabetes — 2019. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 42, Suppl. 1. 2019.
- ATKINSON, M. A. Type 1 Diabetes *mellitus*. **Williams Textbook of Endocrinology**. 13 th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. p.1451-1483.
- ATKINSON, M. A.; EISENBARTH, G. S. Type 1 Diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. **The Lancet Journal**, Reino Unido, v. 358, n. 9277, p. 221–229, 2001.
- BARKER, J. M.; BARRIGA, K. J.; YU, L. *et al.* Prediction of Autoantibody Positivity and Progression to Type 1 Diabetes: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Oxford, v. 89, n. 8, p. 3896–3902, 2004.
- BARROS, A. C.; ROCHA, M. B.; SANTA HELENA, E. T. Adesão ao tratamento e satisfação com o serviço entre pessoas com diabetes *mellitus* atendidas no PSF em Blumenau, Santa Catarina. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, Blumenau. v. 37, n.1, p. 54-62, 2008.
- BERGAMIN, C. S. Enterovirus and type 1 diabetes: What is the matter? **World Journal of Diabetes**, v. 6, n. 6, p. 828, 2015.
- BRAGA DE SOUZA, A. C. C.; FELÍCIO, J. S.; KOURY, C. C. *et al.* Health-related quality of life in people with type 1 Diabetes *mellitus*: data from the Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 13, n. 1, p. 204, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 698, de 30 de março de 2006. Define que o custeio das ações de saúde é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, observando o disposto na Constituição Federal e na Lei Orgânica do SUS. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 3 abr. 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2.583, de 10 de outubro de 2007. Define elenco de medicamentos e insumos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde, nos termos da Lei nº 11.347, de 2006, aos usuários portadores de diabetes *mellitus*. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 10 out. 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, n. 146, 31 jul. 2013a.

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**. Brasília, DF, 2013b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Diabetes tipo 1. **Relatório de Recomendação**. Set. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 08, de 15 de março de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Diabete Melito Tipo 1. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 08 mar. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 19 de 27 março de 2019. Torna pública a decisão de incorporar insulina análoga de ação prolongada para o tratamento de diabetes *mellitus* tipo I, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 29 mar. 2019.

BOLLI, G.B.; SONGINI, M.; TROVATI, M.; DEL PRATO, S. *et al.* Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with type 1 diabetes. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**. v. 19, n. 8, p. 571-9, 2009.

BORGES, S. A. C.; PORTO, P. N. Por que os pacientes não aderem ao tratamento? Dispositivos metodológicos para a educação em saúde. **Saúde debate**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 101, p. 338-346, 2014.

CAIRES DE SOUZA, A. L.; DE ASSIS F.A.; GUERRA, A. *et al.* Insulin glargine in a Brazilian state: should the government disinvest? An assessment based on a systematic review. **Applied Health Economics Health Policy**, Suíça, v.12, n.1, p. 19–32, 2014.

CAZARIM, M. S.; RODRIGUES, J. P. V.; CRUZ-CAZARIM, E. L. C. *et al.* Cost-effectiveness of insulin analogs from the perspective of the Brazilian public health system. **Brazilian Journal Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 53, n.3, e.00178, 2017.

CHIANG, J.L.; KIRKMAN, M.S.; LAFFEL, L.M. *et al.* Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 37, n.7, p. 2034-54, 2014.

COBAS, R. A.; FERRAZ, M.B.; MATHEUS, A. S. M. *et al.* Brazilian type 1 Diabetes Study Group (BrazDiab1SG). The cost of type 1 diabetes: a nationwide multicentre study in Brazil. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 91, n.6, p.434–440, 2013.

CRAMER, J. A.; PUGH, M. J. The Influence of Insulin Use on Glycemic Control: How well do adults follow prescriptions for insulin? **Diabetes Care**, v. 28, n. 1, p. 78–83, 2005..

DATASUS. Indicadores e Dados Básicos. Brasil. 2017. IDB-2017. **Estatísticas vitais**. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>>. Acesso em: 30 nov. 2019.

DAVISON, K. A. K.; NEGRATO, C. A.; COBAS, R. *et al.* Relationship between adherence to diet, glycemic control and cardiovascular risk factors in patients with type 1 diabetes: a nationwide survey in Brazil. **Nutrition Journal**. v. 13. n. 1. p. 19. 2014.

DAWOUD, D.; O'MAHONY, R., WONDERLING, D. *et al.* Basal Insulin Regimens for Adults with Type 1 Diabetes *mellitus*: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**. v. 21, n.2, p.176–84, 2018.

DEISS, D.; BOLINDER, J.; RIVELINE, J.P. *et al.* Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using realtime continuous glucose monitoring. **Diabetes Care**, v. 29, n. 12, p.2730-2, 2006.

DROUIN, P.; BLICKLE, J. F.; CHARBONNEL, B. *et al.* Diagnosis and classification of diabetes *mellitus*. **Diabetes care**. v. 33. n. 1, p. S62–9. 2010.

EYZAGUIRRE, C. F.; CODNER, E. Análogos de insulina: en búsqueda del reemplazo fisiológico. **Revista médica de Chile**, Santiago, v. 134, n. 2, p. 239-250, feb. 2006.

FONSECA, V.A.; GRUMBERGER, G.; ANHALT, H. *et al.* Continuous glucose monitoring: a consensus conference of the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. **Endocrine Practice**, v.22, n. 8, p.1008-21. 2016.

FULLERTON, B.; SIEBENHOFER, A.; JEITLER, K. *et al.* Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes *mellitus*. **Cochrane Database Systematic Reviews**, n.6:CD012161. 2016.

GEORGE BAKRIS, M.; LAWRENCE BLONDE, M.D. F.; ANDREW, J.M. *et al.* Standards of Medical Care in Diabetes - 2015. **Diabetes Care**, v. 38, p. S1 – S99, 2015.

GOMES, M.B.; CORAL, M.; COBAS, R.A. *et al.* Prevalence of adults with type 1 diabetes who meet the goals of care in daily clinical practice: a nationwide multicenter study in Brazil. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 97, n.1, p. 63-70, 2012.

GROSS, J. L.; SILVEIRO, S.P.; CAMARGO, J.L. *et al.* Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabologia**, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 16-26, 2002.

GUVEN, S.; KUENZI, J. A.; MATFIN, G. *Diabetes mellitus*. In: Porth, C.M.; Kunert, MP. **Fisiopatologia**. Rio de Janeiro RJ: Guanabara Koogan S.A, 2004. p. 897 – 921.7

HANSEL, D. E.; DINTZIS, R. Z. **Fundamento de Patologia**. 1ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 2007. p. 685- 686.

HEISE, T.; NOSEK, L.; RONN, B.B. *et al.* Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. **Diabetes Care**. v. 53, n.6, p. 1614-20, 2004.

HENDRYCHOVA, T.; VYTRISALOVA, M.; VLCEK, J. Adherence in adults with type 1 diabetes *mellitus* correlates with treatment satisfaction but not with adverse events. **Patient Preference and Adherence**, v. 7, p. 867, 2013.

IDF. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Diabetes Atlas**. 9. ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2019. Disponível em: <<https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>>. Acesso em: 15 nov. 2019.

ISPAD. INTERNATIONAL SOCIETY FOR PEDIATRIC AND ADOLESCENT DIABETES. Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. **Pediatric Diabetes**. v. 10, n.12, p.134-145, 2009. Disponível em: <<https://www.ispad.org/page/ISPADClinical>> Acesso em: 20 jul. 2019.

JAMES, S.; GALLAGHER, R.; DUNBABIN, J. *et. al.* Prevalence of vascular complications and factors predictive of their development in young adults with type 1 diabetes: systematic literature review. **BMC Research Notes**, v. 7, p. 593, 2014a.

JAMES, S.; PERRY, L.; GALLAGHER, R. *et al.* Service usage and vascular complications in young adults with type 1 diabetes. **BMC Endocrine Disorders**, v. 14, n. 1, p. 39, 2014b.

KLEIN, R.; ZINMAN, B.; GARDINER, R. *et al.* The relationship of diabetic retinopathy to preclinical diabetic glomerulopathy lesions in type 1 diabetic patients. **Diabetes Care**. v. 54, p. 527-33, 2005.

KULKARNI, K.; CASTLE, G.; GREGORY, R. *et al.* Nutrition Practice Guidelines for Type 1 Diabetes *mellitus* positively affect dietitian practices and patient outcomes. The Diabetes Care and Education Dietetic Practice Group. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 98, n.1, p.62-70, 1998.

LEICHTER, S. Is the use of insulin analogues cost-effective? **Advances in therapy**. v. 25, n. 4, p. 285-299, 2008.

MAIA, F.F.R.; MELO, F.J.; ARAÚJO, I.M. *et al.* Substituição da insulina NPH por insulina glargina em uma coorte de pacientes diabéticos: estudo observacional. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 51, n. 3, p. 426-430, 2007.

MALKANI, S.; MORDES, J. P. Implications of Using Hemoglobin A1C for Diagnosing Diabetes *mellitus*. **The American Journal of Medicine**, v. 124, n. 5, p. 395–401, 2011.

MARASCHIN, J.F.; MURUSSI, N.; WITTER, V. *et al.* Classificação do Diabete *mellitus*. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**., São Paulo, v. 95, n. 2, p. 40-47, 2010.

MARRA, L.P.; ARAÚJO, V.E.; SILVA, T.B.C. *et al.* Clinical Effectiveness and Safety of Analog Glargine in Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Diabetes Therapy**. v. 7, n. 2, 2016.

MARRA, L.P.; ARAÚJO, V.E.; OLIVEIRA, G.C. *et al.* The clinical effectiveness of insulin glargine in patients with Type I diabetes in Brazil: findings and implications. **Journal of Comparative Effectiveness Research**. v. 6, n.6, p. 519-27, 2017.

MENDES, A. B. V.; FITTIPALDI, J. A. S.; NEVES, R. C. S. *et al.* Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. **Acta diabetologica**, v. 47, n. 2, p. 137–45, 2010.

MELO, K.F.S.; BAHIA, L.R.; PASINATO, B. *et al.* Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes *mellitus*: a systematic review and meta-analysis. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 11, n. 2. jan. 2019.

MILESH, A.; CHACRA, A.R.; KAYATH, M. J. Revisão da hiperglicemia pós-prandial e a hipoglicemia no controle do Diabetes *mellitus* – o papel da insulina lispro e suas pré-misturas nos picos e vales. **Arquivos brasileiros de endocrinologia metabologia**, São Paulo, v. 45, n. 5, p. 423-432, out. 2001.

MILLER, K. M.; BECK, R. W.; BERGENSTAL, R. M. *et al.* Evidence of a Strong Association Between Frequency of Self-Monitoring of Blood Glucose and Hemoglobin A1c Levels in T1D Exchange Clinic Registry Participants. **Diabetes Care**, v. 36, n. 7, p. 2009–2014, 2013.

NOBLE, J. A.; VALDES, A. M.; COOK, M. *et al.* The role of HLA class II genes in insulin-independent diabetes *mellitus*: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. **American journal of human genetics**, v. 59, n. 5, p. 1134–48, 1996.

NOKOFF, N.; REWERS, M. Pathogenesis of type 1 diabetes: lessons from natural history studies of high-risk individuals. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.1281, n. 1, p. 1–15, 2013.

OBAYASHI, H.; HASEGAWA, G.; FUKUI, M. *et al.* Tumor necrosis factor microsatellite polymorphism influences the development of insulin dependency in adult-onset diabetes patients with the DRB1\*1502-DQB1\*0601 allele and anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 85, n. 9, p. 3348–3351, 2000.

OLSEN, B. S.; JOHANNESSEN, J.; SJOLIE, A. K. *et al.* Metabolic control and prevalence of microvascular complications in young Danish patients with Type 1 diabetes *mellitus*. **Diabetic Medicine**, v. 16, n. 1, p. 79–85, 1999.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Department of Noncommunicable Disease Surveillance. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications**. Genebra: [S.n.], 1999.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Gestão de Sistemas de Saúde. **Protocolo clínico para dispensação de análogos de insulina para pacientes com diabetes mellitus tipo 1 na rede pública de saúde do Paraná**. Curitiba: CEMEPAR, 2009.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. **Regionais de Saúde** (2017). Disponível em: <[www.sesa.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=2752](http://www.sesa.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=2752)>. Acesso em: 02 set. 2017.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Superintendência de Atenção à Saúde. P2231 **Linha guia de diabetes mellitus/SAS**. – 2. ed. – Curitiba: SESA, 2018.

PERKINS, B.A.; BRIL, V. Diagnosis and management of diabetic neuropathy. **Current Diabetes Reports**, v. 2, p. 495-500, 2002.

PEYROT, M.; RUBIN, R. R.; KRUGER, D. F. *et al.* Correlates of Insulin Injection Omission. **Diabetes Care**, v. 33, n. 2, p. 240–245, 2010.

PIEBER, T.R.; TREICHEL, H.C.; HOMPESCH, B. *et al.* Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes using intensive insulin therapy. **Diabetic Medicine**, v. 24, n. 6, p.635-42. 2007.

PIRES, A. C.; CHACRA, A. R. A evolução da insulinoterapia no diabetes melito tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 2, p. 268–278, 2008.

POWERS A.C.; D’ALESSIO, D. Pâncreas endócrino e farmacoterapia do diabetes melitos e da hipoglicemia. In: BRUNTON, L. L., CHABNER, B. A., KNOLLMANN, B. C. **Goodman e Gilman as bases farmacológicas da terapêutica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda., 2012 cap. 43, p. 1237 – 1273.

POWERS, A. C. Diabetes melito. In: LONGO, Dan L. *et al.* **Harrison: Medicina Interna**. 17. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2008. p. 2275-2304.

RASCATI, K. L. **Introdução a farmacoeconomia**. Tradução de Cristina Bazan, Rodrigo Lopes Sardenberg e Christiane de Brito Andrei. Porto Alegre: Artmed, 2010. 280p. Título original: Essentials of Pharmacoeconomics. 2010.

REWERS, M. J.; BEAUFORT, C.; CRAIG, M.E. *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014: assessment and monitoring of glycemic control in

children and adolescents with diabetes. **Pediatric Diabetes**. v.15, n.20, p.102-14, 2014.

REWERS, M. J.; LUDVIGSSON, J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. **The Lancet, Elsevier Ltd** v. 387, n. 10035, p. 2340–2348, 2016.

REBRATS. REDE BRASILEIRA DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE. Insulina glargina e insulina detemir no controle da diabetes *mellitus* tipo 1. **Boletim brasileiro de avaliação de tecnologia de saúde – Brats**, Brasília, v.13, dez. 2010.

REMONDI, F. A. **Tratamento de dislipidemias em usuários de alto risco pelo SUS: Não adesão e efetividade em coorte de pacientes do estado do Paraná**. [tese de doutorado]. Londrina: Universidade Estadual de Londrina (UEL). Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. 2019. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.uel.br/document/?code=vtls000226726>>. Acesso em: 08 jan. 2020.

RODRIGUES, T. C.; PECIS, M.; CANANI, L. H. *et al.* Caracterização de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 do sul do Brasil: complicações crônicas e fatores associados. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 56, n. 1, p. 67-73, 2010.

SBD. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Posicionamento Oficial SBD nº 02/2018. **Conduta terapêutica no diabetes tipo 2: algoritmo sbd 2018**. 2018.

SDB. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. São Paulo: Editora Clannad, 2019.

SCHMID, H. Novas opções de terapia insulínica. **J. Pediatr**, Porto Alegre, v. 83, n. 5, p. S146-S154, nov. de 2007.

SCHNEIDER, S.; IANNOTTIM R.J.; NANSEL, T.R. *et al.* Identification of distinct self-management styles of adolescents with type 1 diabetes. **Diabetes Care**. v. 30, n. 5, p. 1107-12, 2007.

SCHOBBER, E.; SCHOENLE, E.; VAN DYK, J. *et al.* Pediatric Study Group of Insulin Glargine. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes *mellitus*. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**. v. 15, n. 4, p. 369-76, 2002.

SIEBENHOFER-KROITZSCH, A.; HORVATH, K.; PLANK, J. Insulin analogues: too much noise about small benefits. **CMAJ: Canadian Medical Association Journal**. v. 180, n. 4, fev. 2009.

SILVA, M.E.R.; MORY D.; DAVINI, E. Marcadores genéticos e autoimunes do diabetes melito tipo 1: da teoria à prática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 52, n. 2, p. 166-180, 2008.

SILVA, T.B.C.; ALMEIDA, P.H.R.F.; ARAÚJO, V.E. *et al.* Effectiveness and safety of insulin glargine versus detemir analysis in patients with type 1 diabetes: systematic

review and meta-analysis. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**. v. 9, n.8, p.241-54, 2018.

SPEIGHT, J.; HOLMES-TRUSCOTT, E.; HARVEY, D. M. *et al.* Structured type 1 diabetes education delivered in routine care in Australia reduces diabetes-related emergencies and severe diabetes-related distress: The OzDAFNE program. **Diabetes Research and Clinical Practice, Elsevier Ireland Ltd.** v. 112. p. 65–72. 2016.

TAVARES, I.; RIBEIRO, R.M.; FERREIRA, L. P. *et al.* A importância da hemoglobina glicada no controle diabético e seu comparativo com a glicemia de jejum em pacientes de Itanhandu-MG. **Revista Saúde em Foco**. 11 ed., p. 226-238, 2019.

THOMAS, N. J.; LYNAM, A. L.; HILL, A.V. *et al.* Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes. **Diabetologia**. v. 62 p. 1167-1172, 2019.

TRICCO, A.C.; ASHOOR, H.M.; ANTONY, J. *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: leading general medical journal**. v. 349, p.1-13, 2014.

TRICHES, C.; SCHAAN, B.D.; GROSS, J.L. *et al.* Complicações macrovasculares do diabetes melito: peculiaridades clínicas, de diagnóstico e manejo. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabologia**, São Paulo. v.53, n.6, Aug. 2009.

TUNIS, S.L.; MINSHALL, M.E.; CONNER, C. *et al.* Cost effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes *mellitus* in the Canadian payer setting: modeling analysis. **Current Medical Research and Opinion**. v. 25, n. 5, p. 1273-84, mai. 2009.

VIANA, L.V.; GOMES, M.B.; ZAJDENVERG, L. *et al.* Interventions to improve patients' compliance with therapies aimed at lowering glycated hemoglobin (HbA1c) in type 1 diabetes: systematic review and meta-analyses of randomized controlled clinical trials of psychological, telecare, and educational interventions. **Trials**. v. 17, n. 94, 2016.

YAMAMOTO-HONDA, R.; TAKAHASHI, Y.; YOSHIDA, Y. *et al.* Use of Insulin Glargine in Japanese Patients with Type 1 Diabetes. **Internal Medicine**, Tokyo, v. 46 n. 13, p. 937- 943, 2007.

WHITE, N. H.; CHASE, H. P.; ARSLANJAN, S. *et al.* Comparison of glycemic variability associated with insulin glargine and intermediate-acting insulin when used as the basal component of multiple daily injections for adolescents with type 1 diabetes. **Diabetes Care**. v. 32, n. 3, p. 387-93, 2009.

WOJCIECHOWSKI, P.; NIEMCZYK-SZETCHOWSKA, P.; OLEWINSKA, E. *et al.* Clinical efficacy and safety of insulin aspart compared with regular human insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Pol Arch Med Wewn**. v. 125, n. 3, p. 141-51, 2015.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Media Centre Fact sheet**, Geneva, n. 312, 2013. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>>. Acesso em: 18 nov.2019.

**ANEXOS**

## ANEXO I - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina 2018.



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** CARACTERIZAÇÃO FARMACOEPIDEMIOLÓGICA DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS USUÁRIOS DE ANÁLOGOS DE INSULINA

**Pesquisador:** ROBERTA PAIVA

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 82357918.0.0000.5231

**Instituição Proponente:** Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.610.273

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda para correção do CNPJ da Instituição co-participante, a qual foi solicitada pela própria instituição, não havendo alterações dos elementos obrigatórios do projeto.

#### Objetivo da Pesquisa:

Não se aplica

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não se aplica

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não se aplica

#### Recomendações:

Não se aplica

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda apreciada e aprovada.

**Endereço:** LABESC - Sala 14

**Bairro:** Campus Universitário

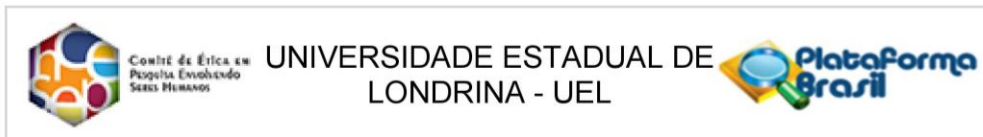
**UF:** PR

**Município:** LONDRINA

**CEP:** 86.057-970

**Telefone:** (43)3371-5455

**E-mail:** cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 2.610.273

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1110426_E2.pdf	09/04/2018 16:24:49		Aceito
Outros	Declaracao.pdf	01/02/2018 14:10:01	ROBERTA PAIVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	22/01/2018 17:40:48	ROBERTA PAIVA	Aceito
Outros	digitalizar0003.pdf	22/01/2018 17:34:30	ROBERTA PAIVA	Aceito
Outros	digitalizar0002.pdf	22/01/2018 17:33:22	ROBERTA PAIVA	Aceito
Folha de Rosto	digitalizar0001.pdf	22/01/2018 17:30:49	ROBERTA PAIVA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

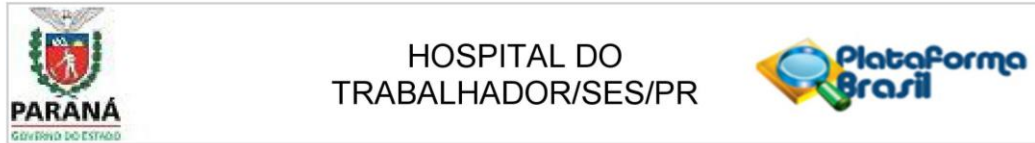
LONDRINA, 19 de Abril de 2018

---

**Assinado por:  
Rosana Lopes  
(Coordenador)**

**Endereço:** LABESC - Sala 14  
**Bairro:** Campus Universitário  
**UF:** PR **Município:** LONDRINA  
**Telefone:** (43)3371-5455 **CEP:** 86.057-970  
**E-mail:** cep268@uel.br

## ANEXO II - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Trabalhador/SES/PR 2018.



HOSPITAL DO  
TRABALHADOR/SES/PR

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** CARACTERIZAÇÃO FARMACOEPIDEMIOLÓGICA DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS USUÁRIOS DE ANÁLOGOS DE INSULINA

**Pesquisador:** ROBERTA PAIVA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 82357918.0.3002.5225

**Instituição Proponente:** secretaria de estado da saude do parana

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.786.086

#### Apresentação do Projeto:

Projeto intitulado: "Caracterização farmacoepidemiológica dos pacientes com diabetes mellitus usuários de análogos de insulina"

#### Objetivo da Pesquisa:

ND

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

ND

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

ND

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

ND

#### Recomendações:

ND

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisador aceitou a orientação anterior de repassar informações ao DEAF sobre a necessidade de TCLE aos participantes do Programa Estadual de Análogos de Insulina da Secretaria de Estado da Saúde, sendo que agradecemos a consideração.

**Endereço:** Hospital do Trabalhador Avenida República Argentina, 4406 - Novo Mundo - 81.050-000 - Curitiba - PR 41  
**Bairro:** Novo Mundo **CEP:** 81.050-000  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3212-5871 **E-mail:** cepht@sesa.pr.gov.br



Continuação do Parecer: 2.786.086

Solicitamos ao pesquisador que apresente ao CEP/HT/SESA o relatório final da pesquisa.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Pesquisador aceitou a orientação anterior de repassar informações ao DEAF sobre a necessidade de TCLE aos participantes do Programa Estadual de Análogos de Insulina da Secretaria de Estado da Saúde, sendo que agradecemos a consideração.

Solicitamos ao pesquisador que apresente ao CEP/HT/SESA o relatório final da pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1118122.pdf	30/06/2018 15:54:39		Aceito
Outros	RESPOSTA_PENDENCIAS.pdf	30/06/2018 15:40:32	ROBERTA PAIVA	Aceito
Outros	Declaracao.pdf	01/02/2018 14:10:01	ROBERTA PAIVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	22/01/2018 17:40:48	ROBERTA PAIVA	Aceito
Outros	digitalizar0003.pdf	22/01/2018 17:34:30	ROBERTA PAIVA	Aceito
Outros	digitalizar0002.pdf	22/01/2018 17:33:22	ROBERTA PAIVA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CURITIBA, 26 de Julho de 2018

---

**Assinado por:**  
**silvania klug pimentel**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Hospital do Trabalhador Avenida República Argentina, 4406 - Novo Mundo - 81.050-000 - Curitiba - PR 41  
**Bairro:** Novo Mundo **CEP:** 81.050-000  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3212-5871 **E-mail:** cepht@sesa.pr.gov.br

**ANEXO III – Declaração de Concordância para condução do projeto SESA/PR – 2018.**



Curitiba, 17 de janeiro de 2018

**Declaração de Concordância**

O Departamento de Assistência Farmacêutica (DEAF) da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná está de acordo com a condução do projeto de pesquisa intitulado **“CARACTERIZAÇÃO FARMACOEPIDEMIOLÓGICA DOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS USUÁRIOS DE ANÁLOGOS DE INSULINA”**, de responsabilidade da aluna Roberta Paiva Benatto, sob orientação do Prof. Dr. Camilo Molino Guidoni.

Informamos que a realização do estudo ficará condicionada à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos e que, tão logo o projeto seja aprovado, uma cópia do termo de aprovação seja encaminhado a este Departamento.

  
 Paula Rossignoli  
 CRF 11.515  
 Departamento de Assistência Farmacêutica

---

 Deise Pontaroli  
 Chefe do Departamento de Assistência Farmacêutica  
 Secretaria de Estado da Saúde do Paraná