

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
MÉDICAS: ENDOCRINOLOGIA

FREQUÊNCIA DE HIPOGLICEMIA E SATISFAÇÃO DOS PACIENTES  
QUE RECEBEM ANÁLOGOS DE INSULINA PARA O TRATAMENTO  
DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 NO ESTADO DO RIO GRANDE  
DO SUL

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Gabriela Berlanda

Porto Alegre, Maio de 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
MÉDICAS: ENDOCRINOLOGIA

FREQUÊNCIA DE HIPOGLICEMIA E SATISFAÇÃO DOS PACIENTES  
QUE RECEBEM ANÁLOGOS DE INSULINA PARA O TRATAMENTO  
DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 NO ESTADO DO RIO GRANDE  
DO SUL

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Gabriela Berlanda

Dissertação de Mestrado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Endocrinologia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Beatriz D'Agord Schaan

Porto Alegre, Maio de 2018

#### CIP - Catalogação na Publicação

Berlanda, Gabriela

Frequência de hipoglicemia e satisfação dos  
pacientes que recebem análogos de insulina para o  
tratamento do diabetes mellitus tipo 1 no estado do  
Rio Grande do Sul / Gabriela Berlanda. -- 2018.

68 f.

Orientadora: Beatriz Schaan.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,  
Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Diabetes mellitus tipo 1. 2. hipoglicemia. 3.  
Satisfação com o tratamento. I. Schaan, Beatriz,  
orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **BANCA EXAMINADORA**

### **Prof. Dr. Mateus Dornelles Severo**

Doutorado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Médico endocrinologista do Hospital Universitário de Santa Maria

### **Prof. Dr. Mauro Silveira de Castro**

Doutorado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Professor da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

### **Prof. Dra. Ticiania da Costa Rodrigues**

Doutorado pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Professora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Esta Dissertação de Mestrado está formatada conforme as exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Esta Dissertação é constituída de: 1) Introdução; 2) Artigo original a ser submetido para publicação em periódico Qualis A na classificação da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); 3) Considerações finais e perspectivas.

*“Tudo vale a pena. Se a alma não é pequena”.*

*Fernando Pessoa*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus primeiramente, pela grande oportunidade de cursar este Mestrado e pelas tantas coisas boas que me concedeu.

À minha família e meu namorado Marcio, pelo apoio e pelo incentivo constantes.

Ao meu avô José Grando (*in memoriam*), exemplo de grande mestre e persistência.

Agradeço especialmente à minha orientadora, Profa. Dra. Beatriz Schaan, por todas as oportunidades, pelo exemplo de competência, por dividir um pouco de sua experiência e por fazer parte da minha formação.

Agradeço ao apoio do secretário de saúde do estado do Rio Grande do Sul (RS) Dr. Joao Gabbardo dos Reis e Dr. Paulo Picon pelo apoio na realização do projeto e a todos os gestores, farmacêuticos e funcionários da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (SES-RS) e municípios do Estado que dedicaram um espaço do seu dia para a realização do estudo.

À Barbara Krug e Gabriela Teló pela confiança, disponibilidade e ajuda.

Aos alunos pesquisadores Bruna Pasinato, Fernando Iorra, Danieli Londero, Julia Luchese, Lucas Bueno, Emily Vaz e Gabriel Rodrigues pela ajuda e dedicação.

Aos colegas do LAFIEX e da Liga Interdisciplinar de Diabetes, pelo apoio e parceria.

Minha querida amiga Aline Fofonka, muito obrigada pela confiança e a

oportunidade de eu ter iniciado como pesquisadora colaboradora no HCPA.

A todas as pessoas que de alguma maneira me ajudaram, seja com conselhos, aprendizados contribuindo para meu crescimento.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós Graduação em Endocrinologia, por oferecerem formação de excelência aos seus alunos.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIACÕES.....	10
TABELAS E FIGURAS.....	11
RESUMO.....	12
ABSTRACT .....	14
INTRODUÇÃO .....	16
OBJETIVOS .....	29
REFERÊNCIAS.....	30
ANEXOS .....	35
Anexo I: Protocolo para indicação de análogos de insulina no RS .....	35
Anexo II: Formulário para obtenção dos dados da pesquisa .....	36
Anexo II: Questionário sobre a satisfação com o tratamento : DTSQs .....	39
Anexo III:Questionário sobre saúde geral – QSG-12 .....	40
ARTIGO ORIGINAL.....	41
CONCLUSÃO.....	69

## LISTA DE ABREVIATÖES

DM1: Diabetes mellitus tipo 1

SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes

ADA: *American Diabetes Association*

HbA1c: Hemoglobina glicada

SES: Secretaria Estadual de Saúde

CRS: Coordenaria Regional de Saúde

SUS: Sistema Único de Saúde

RR: Risco relativo

IC: Intervalo de confiança

DP: Desvio padrão

ANOVA: Análise de variância

## TABELAS E FIGURAS

- Tabela 1.** Características clínicas e demográficas basais da população 62  
estratificadas por tempo de uso dos análogos de insulina
- Tabela 2.** Escore DTSQ (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) de 63  
acordo com tempo de uso dos análogos de insulina
- Tabela 3.** Escores DTSQ (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) e 65  
QSG-12 (Questionário sobre Saúde Geral) de acordo com o tipo de  
protocolo para entrega do análogo de insulina
- Figura 1.** Taxa de pacientes com hipoglicemia de acordo com o tempo de uso de 65  
análogos de insulina
- Suplemento 1.** Distribuição dos pacientes por Coordenadoria Regional de Saúde 66  
(CRS) e macrorregião.
- Suplemento 2.** Mapa do estado do RS, Brasil, com os municípios onde foram 67  
realizadas as coletas de dados.

## RESUMO

**Introdução:** O controle glicêmico estrito com múltiplas injeções diárias de insulina é o foco do tratamento para diabetes mellitus tipo 1 (DM1), mas geralmente está associado a um aumento no número de episódios de hipoglicemia, e o estresse de conviver com esse evento pode estar associado a prejuízos para a saúde mental do paciente. Embora os análogos de insulina de ação prolongada tenham propriedades farmacológicas para imitar o perfil fisiológico de insulina, a literatura não é unânime em demonstrar esse efeito em comparação à insulina humana. No Brasil, apenas alguns estados, incluindo o Rio Grande do Sul (RS), fornecem análogos de insulina para pacientes com DM1. O objetivo deste estudo foi avaliar a frequência de hipoglicemias e a satisfação dos pacientes com DM1 que recebem análogos de insulina de curta e longa ação após sua introdução no Rio Grande do Sul (RS). **Materiais e métodos:** Estudo transversal, retrospectivo, realizado com pacientes adultos com diabetes tipo 1, residentes de 38 cidades do estado do Rio Grande do Sul, que recebiam análogos de insulina via Secretaria Estadual de Saúde. Os dados clínicos e demográficos foram avaliados por formulário auto-respondido, a satisfação dos pacientes com o tratamento através do Questionário de satisfação com o tratamento do diabetes (DTSQs) e os transtornos mentais comuns (TMC) através do Questionário sobre saúde geral (QSG-12). **Resultados:** Um total de 507 pacientes foram incluídos, com idade média de  $38,6 \pm 13,7$  anos, 52% feminino, com duração do DM 18 [IQR<sub>25-75</sub> = 11-25] anos e 36,8% com ensino superior completo. A pontuação mediana de satisfação com o tratamento (DTSQs) foi de 32 [IQR<sub>25-75</sub> = 29 -35]. A satisfação dos pacientes não reduziu a

longo prazo. A taxa de pacientes com hipoglicemias, incluindo grave e noturna, não alterou com o tempo de uso dos análogos de insulina. Apesar de taxas altas de hipoglicemias e com a maioria dos pacientes com triagem positiva para transtornos mentais comuns os pacientes mantiveram altos escores de satisfação com o tratamento, o que não reduziu em longo prazo como em outras intervenções em doenças crônicas.

**Palavras-chave:** diabetes tipo1; hipoglicemia; satisfação com tratamento

## ABSTRACT

**Introduction:** Strict glycemic control with multiple daily insulin injections is the focus of treatment for type 1 diabetes (T1D), but it is usually associated with an increase in the number of hypoglycemia episodes, and the stress of living with this event may be associated with damages to the mental health of the patient. Although long-acting insulin analogues have pharmacological properties to mimic physiologic insulin profile, literature is not unanimous in showing this effect in comparison to human insulin. In Brazil, only some states, including Rio Grande do Sul (RS), provide insulin analogues for T1D patients. The purpose of this study was to evaluate the frequency of hypoglycemia and the satisfaction of T1D patients who receive short and long acting insulin analogues after their introduction in RS. **Methods:** A cross-sectional, retrospective study was conducted with adult patients with T1D, residents of 38 cities in Rio Grande do Sul state, who received insulin analogues via the State Department of Health. Demographic and clinical data was evaluated through a self-responded questionnaire; satisfaction, analyzed using the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQs), and Common Mental Disorders (CMD), analyzed using the General Health Questionnaire (QSG-12). **Results:** A total of 507 T1D patients were included, with a mean age of  $38.6 \pm 13.7$  years, 52% female, with diabetes duration of 18 (11-25) years and 36.8% with complete higher education. The medium score of satisfaction with the treatment (DTSQs) was 32 [IQR<sub>25-75</sub> = 29 - 35]. Patient satisfaction was not reduced in the long term. The rate of patients with hypoglycemia, including severe and nocturnal hypoglycemia, was not changed with the time use insulin analogues. Although high rates of

hypoglycaemia and with most patients with positive screening for common mental disorders patients maintained high satisfaction scores with treatment, which did not reduce in the long term as in other interventions in chronic diseases.

**Keywords:** type 1 diabetes; hypoglycemia, treatment satisfaction

## INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença crônica, progressiva, causada por deficiência insulínica secundária à destruição das células beta produtoras de insulina no pâncreas, caracterizando-se por incapacidade de manter as condições normais para a homeostase da glicose (1). No Brasil, a prevalência de diabetes é estimada em 8,7%, afetando aproximadamente 12 milhões de pessoas, das quais 5 a 10% têm o tipo 1 da doença (2).

O DM1 associa-se a elevado risco de morbidade e mortalidade devido ao desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares, as quais resultam em níveis mais baixos de qualidade e expectativa de vida (3,4). O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) mostrou que o controle intensivo da hiperglicemia do DM1 diminuiu significativamente o risco de desenvolvimento destas complicações (5). No entanto, há grande dificuldade em se conseguir alcançar os níveis recomendados de controle glicêmico (hemoglobina glicada, HbA1c, menor do que 7%) (6).

Em estudo multicêntrico, o Grupo Brasileiro de Estudos em Diabetes Tipo 1 analisou dados demográficos, clínicos e socioeconômicos de pacientes com DM1 recebendo tratamento em centros públicos do Brasil. Aproximadamente 80% da amostra apresentou controle glicêmico insatisfatório, mesmo sendo manejada por endocrinologistas em serviços de atendimento secundário ou terciário (6). Importante mencionar que o tratamento do DM1 no Brasil é guiado pelas recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (7), as quais seguem essencialmente as mesmas orientações da *American Diabetes Association* (ADA) (1). Embora a maioria dos pacientes tivesse regime

terapêutico complexo e realizasse controle de glicemia capilar, mais de 40% apresentavam níveis de HbA1c maiores do que 9% (6), enquanto o alvo recomendado pela ADA e SBD é de 7% (1,7). Fatores econômicos e sociais, má adesão e dificuldade, por parte da equipe de saúde, de conscientizar os pacientes sobre a importância do tratamento adequado de sua doença estariam envolvidos nestes resultados.

Estudo conduzido por Cobas e colaboradores levantou o custo da doença para DM1 entre 2008 e 2010 a partir de dados obtidos em serviços públicos de saúde de 20 cidades brasileiras. Os autores identificaram custo médio anual estimado em US\$ 1.319,15 por paciente, representando apenas custos médicos diretos para o sistema de saúde, ou seja, consultas, exames, medicamentos e hospitalizações. Os custos com o fornecimento de insulina representaram 26% do total, com uma média de US\$ 343,78 por pessoa, indicando grande impacto econômico com o tratamento (8). Outro levantamento, realizado na América Latina e Caribe, mostrou que o Brasil é o país que mais gasta com o tratamento do DM (valor estimado entre entre US\$ 37 e US\$ 43 bilhões; US\$ 1227 e US\$ 1672 por pessoa). O fornecimento de insulina custa entre US\$ 6,9 e US\$ 11,6 bilhões nesta estimativa(9).

Os benefícios do tratamento com insulina em pacientes com DM1 em termos de melhorar o controle glicêmico, reduzir complicações microvasculares, reduzir eventos macrovasculares, e melhorar qualidade de vida estão bem estabelecidos (5,10). A partir destes estudos, a utilização do esquema *basal-bolus* com múltiplas doses de insulina tornou-se o tratamento preconizado para os pacientes com DM1, pois, além do controle dos sintomas de hiperglicemia, o cuidado mais intensivo mostrou-se capaz de reduzir o desenvolvimento e a

progressão das complicações crônicas micro e macrovasculares da doença em comparação com o tratamento convencional (5,10).

Por outro lado, o tratamento com esquema basal-*bolus* com múltiplas doses de insulina acarreta maior risco de hipoglicemias, incluindo hipoglicemias graves (definidas como episódio de hipoglicemia onde há a necessidade da intervenção de uma terceira pessoa para resolução do quadro e recuperação do paciente), podendo ser três vezes maior quando em tratamento intensivo em comparação ao tratamento não intensivo, sendo um importante fator limitante à eficácia da terapia insulínica intensiva. Ganho de peso também é complicação decorrente do tratamento intensivo (5,11). Recentemente a ADA alterou a definição de hipoglicemia, considerando hipoglicemia clinicamente significativa valores de glicemia menores do que 54 mg/dL (1).

Todos os pacientes com DM1 devem receber insulino terapia em esquema basal-*bolus* com múltiplas doses de insulina de ação intermediária ou lenta (insulina NPH humana ou análogos de longa duração) e uma insulina de liberação rápida ou ultra-rápida (regular humana ou análogos de insulina de curta duração), com doses fracionadas em três a quatro aplicações diárias, as quais devem respeitar faixa etária, peso do paciente, gasto energético diário e dieta, levando-se em consideração possível resistência à ação da insulina e farmacocinética desses medicamentos (1,7). O uso de bomba de infusão de insulina é uma alternativa pouco indicada devido a sua relação custo- benefício desfavorável (12,13). Além do tratamento com insulina, estes pacientes devem receber monitores e fitas reagentes para que possam avaliar a glicemia capilar pelo menos três vezes ao dia (no mínimo antes das refeições e sempre que suspeitar de episódio de hipoglicemia) (14).

Os análogos de insulina são compostos sintéticos produzidos através da modificação da estrutura química da insulina humana a partir de engenharia genética pela técnica de DNA recombinante. Esta tecnologia, com pequenas mudanças na sequência de aminoácidos do modelo da insulina humana, permite atingir melhores características farmacocinéticas. De acordo com o perfil farmacocinético, estes análogos podem ser classificados segundo sua duração de efeito, em de ação longa (glargina, levemir e degludeca) e de ação curta (lispro, glulisina, asparte) (1,15,16). A recomendação para o uso dos análogos de insulina no tratamento de pessoas com DM1 é alvo de debate na literatura científica, havendo discordâncias entre protocolos e diretrizes em todo o mundo. Há uma tendência importante de recomendações favoráveis ao uso dos análogos e financiamento da indústria farmacêutica para construção dos referidos protocolos e diretrizes. Cabe lembrar que os resultados que associaram bom controle glicêmico à redução de eventos microvasculares, macrovasculares e mortalidade foram obtidos com o uso de insulina humana em múltiplas doses ou através de bomba de infusão (5,10,17).

Contudo, ainda há preocupações com a relação custo-efetividade dos análogos de insulina de ação prolongada *versus* insulina NPH, especialmente em lugares onde há diferenças de custo apreciáveis, como atualmente visto no Brasil (18).

Quatro meta-análises avaliaram os desfechos de análogos de longa duração em comparação à insulina humana de ação intermediária (NPH) no tratamento de pacientes com DM1 (19–22), mas incluíram estudos na maioria de baixa qualidade metodológica e não cegos. Praticamente todos os estudos foram financiados pela indústria farmacêutica, o que pode levar à superestimativa dos

benefícios do produto/intervenção avaliado. Os resultados dos estudos, quando condensados, apresentaram importante heterogeneidade e não foi possível excluir viés de publicação para vários desfechos avaliados. Tudo isso exige cautela para a avaliação dos seus resultados, uma vez que impacto e validade das estimativas são indissociáveis na análise crítica da literatura científica. Para o desfecho de controle glicêmico, as meta-análises mostraram, em média, redução de 0,08% no nível de HbA1c a favor dos análogos de longa duração (19–22). Esta redução, apesar de estatisticamente significativa, não possui relevância clínica.

O risco de hipoglicemias enquanto desfecho dos estudos merece especial atenção, pois constitui importante barreira na busca do controle glicêmico adequado, tendo em vista que hipoglicemias graves costumam cursar com sintomas neuroglicopênicos com prejuízo do nível de consciência, podendo levar à convulsão e coma (23), e possibilidade de ocorrência de sequelas neurológicas irreversíveis. A ocorrência de hipoglicemias graves pode acarretar limitação da autonomia do paciente para realização de atividades diárias comuns como dirigir e ainda ocasionar importantes limitações laborais. As referidas meta-análises demonstraram redução no risco de episódios de hipoglicemia noturna e de hipoglicemia grave na ordem de 30%, em média (20–22). Apesar de atrativo, este resultado deve ser visto com cautela. A não redução no número total de episódios de hipoglicemia afronta a plausibilidade biológica dos resultados sem justificativa aceitável. Logo, sua validade é questionável. Deve-se levar em conta, ainda, a possibilidade de aumento na frequência dos episódios de hipoglicemia em cenários de pesquisa, nos quais protocolos são seguidos de forma mais rígida e inflexível, diferentemente da vida real.

Em relação aos análogos de insulina de curta duração, quatro meta-análises compararam este grupo vs. insulina regular para tratamento de pessoas com DM1 (24–27). Da mesma forma que os análogos de longa duração, os análogos de curta duração foram associados à melhora no controle glicêmico que, apesar de estatisticamente significativa, mostra-se clinicamente insignificante (redução média de ~0,1% na HbA1c) (24–26). Em relação ao desfecho de hipoglicemias graves, as medianas das frequências para análogos de insulina de curta duração e insulina regular foram, respectivamente, 21,8 e 46,1 episódios por 100 pessoas por ano (24). No entanto, não houve diferença entre os dois grupos na frequência de hipoglicemias totais, afrontando a plausibilidade biológica dos resultados sem uma justificativa aceitável, questionando mais uma vez a validade destes resultados (24,26,27). Quando comparados todos os análogos de insulina de ação rápida à insulina regular, observa-se incidência 32% menor de episódios de hipoglicemia grave a favor dos análogos (RR 0,68; IC 95% 0,60 – 0,77) sem heterogeneidade estatística ( $I^2$  0%). E considerando-se apenas estudos que utilizaram insulina NPH como insulina basal (RR 0,70; IC 95% 0,61 – 0,79;  $I^2$  0%), mantém-se a favor dos análogos a menor incidência de episódios de hipoglicemia grave (27). Avaliando a hipoglicemia noturna, os análogos de curta duração se associaram a menos episódios (RR 0,76, IC 95% 0,64 – 0,91), sem heterogeneidade estatística significativa ( $I^2$  46%) (25).

Em crianças, entretanto, os análogos de insulina de curta duração não se associaram com menor HbA1c (RR – 0,07, IC 95% -0,35 – 0,20) e menos hipoglicemias (RR 0,05, IC 95% -0,25 – 0,24) em relação à insulina regular. O número de indivíduos totalizado, porém, foi baixo para o desfecho de HbA1c, e,

para hipoglicemia grave, a heterogeneidade entre os estudos foi alta (I<sup>2</sup> 64%) (27).

Na tentativa de elucidar se os análogos de insulina realmente diminuem as taxas de hipoglicemia, um ensaio clínico comparou esquema com insulinas humanas (NPH e regular) vs esquema com análogos de insulina (determir e asparte) em pacientes com mais de duas hipoglicemias graves por ano (22). Este ensaio clínico foi o primeiro a utilizar esta população específica e utilizar a hipoglicemia como desfecho primário no estudo (todos os outros dados são de estudos com controle glicêmico como desfecho primário e hipoglicemias como desfecho secundário). Durante o estudo, foram relatados 441 eventos de hipoglicemia grave [270 (61%) – insulina humana; 171 (39%) – análogos de insulina]. Após avaliação cegada dos desfechos, 42 destes eventos não foram considerados graves por não terem os pacientes necessitado auxílio de terceiros (total remanescente: 399 eventos). Destes, 242 (61%) ocorreram durante o uso de insulinas humanas e 157 (39%) durante o uso de insulinas análogas; dos pacientes expostos ao tratamento, menor número apresentou hipoglicemias graves durante uso de insulinas análogas [65 (55%) dos 119 em uso de insulinas humanas vs. 52 (39%) dos 135 em uso de análogos;  $p=0,012$ ]. Resultados da análise por intenção de tratar mostrou redução absoluta de 0,51 (IC 95% 0,19–0,84) episódios/paciente/ano com análogos de insulina vs. insulinas humanas (redução de risco de 0,29; IC 95% 0,11–0,48;  $p=0,010$ ) (22).

Não foram encontrados na literatura médica estudos de longo prazo ou que avaliassem desfechos primordiais (mortalidade, eventos cardiovasculares) de análogos de insulina de longa ou curta duração comparativamente à insulina

NPH ou regular, demonstrando escassez de informações quanto à segurança em longo prazo das primeiras.

Estudo recente incluiu 580 pacientes com DM1 que recebiam análogos de insulina através de protocolos de dispensação no estado de Minas Gerais e comparou o controle glicêmico destes pacientes antes e após 6 meses do início do tratamento. Quando comparada a HbA1c após 6 meses com a basal observou-se redução de  $8,8 \pm 1,9\%$  (ao usar insulina NPH, anterior ao recebimento do análogo de insulina) para  $8,5 \pm 1,9\%$  ( $p= 0,001$ ). A diferença média da HbA1c de 0,23% após 6 meses de tratamento não foi clinicamente relevante, não justificando para os autores a diferença de custo apreciável do medicamento (18). No entanto, o estudo, por ser retrospectivo, apresentou limitação no acesso de algumas informações importantes, e outra limitação como a utilização dos exames laboratoriais de HbA1c dos pacientes, podendo o método laboratorial da HbA1c ser diferente entre os pacientes. Por fim, um estudo “tipo antes e depois” tem a limitação clara da ausência de grupo controle, o que os ensaios clínicos randomizados publicados no tema já mostraram.

Considerando que o controle glicêmico sub-ótimo está associado a alto risco de complicações agudas e aumento da morbidade e mortalidade (16), a adesão também é fator crucial no tratamento de pacientes com DM1. Há vários fatores que determinam a adesão do paciente ao seu tratamento, incluindo a complexidade do esquema de insulina, frequência e dosagem das aplicações, conveniência e satisfação. Se um paciente não está satisfeito com o tratamento, isso pode afetar negativamente seus comportamentos em termos de qualidade da execução do regime de tratamento, mas também com relação ao seu envolvimento, sua percepção e atitude (28).

Estudo observacional, incluindo 630 pacientes com DM, relacionou uma menor satisfação com o tratamento no grupo de pacientes com menor nível educacional, que estavam em tratamento com insulina, com complicações da doença e que apresentavam dificuldades em tomar os medicamentos. No entanto, os dados deste estudo são baseados em auto-relatos dos pacientes e não em dados clínicos. Outros parâmetros, como depressão e ansiedade, que podem afetar a satisfação do paciente, não foram abordados neste estudo, podendo representar uma limitação nos resultados (28).

A satisfação dos pacientes com o tratamento do diabetes está relacionada à redução da complexidade do regime e da frequência da dosagem, e, portanto, pode ser um meio pelo qual os médicos podem atingir a adesão e melhorar os resultados clínicos (29,30). Nesse contexto, os análogos de insulina possuem um perfil de ação farmacológica semelhante à insulina endógena, com menos complexidade no regime posológico. Essas características podem contribuir para melhorar a satisfação do tratamento conforme visto em estudos clínicos com glargina e lispro em comparação com a insulina humana NPH e regular (31,32).

Estudo multicêntrico comparou a satisfação de pacientes com o tratamento usando os análogos de insulina glargina e lispro com insulina NPH e insulina regular em adultos com DM1. A satisfação avaliada através do questionário *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status version*, DTSEQs (escore de 0 a 36), foi maior com os análogos de insulina [ $32,2 \pm 3,4$  vs.  $23,9 \pm 7,2$ , com diferença de 8,6 (95% IC 6,5-10,6);  $p < 0,001$ ]. Porém, o estudo foi realizado em uma pequena população e não foi cegado. Algumas melhorias observadas na satisfação com o tratamento e na qualidade de vida podem refletir simplesmente as expectativas dos participantes com um novo esquema de

insulinização (31). Outro estudo com 771 pacientes também comparou o tratamento de análogos de insulina e insulina humana quanto à satisfação dos pacientes com DM1 através do questionário DTSQs. Assim como no estudo anterior, o tratamento com análogos de insulina apresentou melhora significativa na satisfação do tratamento em relação à insulina NPH após 28 semanas [diferença de +1,13 (0,30) vs -0,04 (0,31);  $p = 0,006$ ], independente das características da doença basal e resultados clínicos dos pacientes. No entanto, o estudo conduzido em 28 semanas acompanha os pacientes com doença crônica por um período relativamente curto, assim as conclusões podem não ser preditivas do que ocorre no mundo real (32).

Novos tratamentos para doenças crônicas, incluindo diabetes, são cada vez mais avaliados pelo impacto dos resultados orientados para o paciente, como a satisfação do tratamento ou a qualidade de vida (29). Considerando que parâmetros como depressão e ansiedade podem afetar a satisfação do paciente (28), transtornos mentais comuns também têm sido associados com baixa adesão ao tratamento e controle glicêmico insatisfatório em pacientes com DM1 (33,34). Com relação ao tratamento do DM1, estudo comparativo envolvendo pacientes em uso de análogo de insulina glargina vs insulina humana NPH não revelou diferença no bem-estar psicológico entre os grupos de tratamento, com escores médios aumentando em ambos no decorrer do seguimento (35).

Um dos primeiros estudos de base populacional destinado a avaliar a saúde mental em adolescentes com DM1 não encontrou evidências de maior número de transtornos mentais incluindo depressão, ansiedade, transtorno obsessivo compulsivo, sintomas de déficit de atenção e perfeccionismo (36), sugerindo que talvez seja necessário reconsiderar alguns conceitos em relação

à saúde mental. A amostra pequena e a possibilidade de alguns pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) terem sido incorretamente incluídos na análise – o diagnóstico de DM1 foi considerado somente pelo uso de insulina - são limitações deste trabalho. Logo, sua interpretação deve ser feita com cuidado. Outro estudo comparou características de 116 jovens com DM1 e 73.508 jovens sem DM1 em uma mesma amostra populacional de adolescentes de 12 a 17 anos no Brasil. Ao avaliar análises não ponderadas, jovens com DM1 tiveram maior chance de ter escore do *General Health Questionnaire* (GHQ)  $\geq 3$  (OR 1,80, IC 95%: 1,25-2,60), considerado positivo para o rastreamento de transtornos de saúde mental. Em análises ponderadas, entretanto, esta diferença não se sustentou (34).

Tendo em vista o exposto acima, com base na melhor evidência científica disponível, o uso sistemático de análogos de insulina de longa duração em lugar da insulina NPH para pacientes com DM1 com o objetivo de atingir melhor controle glicêmico e melhor bem-estar psicológico não é recomendado, porém poderia o ser com o objetivo de se obter bom controle glicêmico com menos hipoglicemias e com maior satisfação do tratamento. Tanto a experiência clínica quanto os dados das meta-análises e do recente estudo em pacientes propensos à hipoglicemia sugerem que este subgrupo específico de pacientes com DM1 se beneficiaria do uso de análogos de insulina.

No entanto, na incorporação de novos medicamentos aos sistemas de saúde, é necessário considerar o custo a ser dispendido em relação aos benefícios que serão agregados. No Reino Unido, recente avaliação dos padrões de prescrição de insulinas mostrou um desvio da prescrição de insulinas humanas para análogos de insulina, o que determinou elevado custo com o

tratamento do diabetes, já que os análogos de insulina são muito mais dispendiosos. Importante lembrar que muitos dos pacientes com DM1 em uso de análogos de insulina poderiam ter sido mantidos em uso de insulinas humanas (37,38).

Muitos países têm tido iniciativas para reduzir os custos com novos medicamentos, o que envolve a avaliação do valor dos novos medicamentos comparativamente aos medicamentos tradicionais, buscando desinvestir em alternativas de maior custo e sem benefício claro (39,40). Na Alemanha, o *Institute of Quality and Efficiency in Health Care* recomendou retirar os análogos de longa duração da lista de medicamentos disponíveis naquele país, já que não havia desfechos em longo prazo que os mostrassem superiores à insulina NPH (41), o que levou à redução de preço dos análogos. Por outro lado, o Reino Unido propõe critérios para a prescrição de análogos de insulina longa duração, já que parece claro pela literatura e experiência clínica que subgrupo específico de pacientes com DM1 teriam maior benefício (37,38,42). No Brasil, recentemente os análogos de insulina de curta duração foram incorporados no Sistema Único de Saúde (SUS) para pacientes com DM1. Alguns estados fornecem os análogos de insulina de longa duração utilizando critérios específicos (43), os quais são muito variáveis, de forma que, num mesmo país, contamos com pelo menos seis diferentes protocolos, três dos quais indicam os análogos de insulina para pacientes com DM tipo 2, o que é absolutamente não embasado em evidências. Em Minas Gerais, mesmo com critérios vigentes e incluindo como beneficiários da tecnologia apenas pacientes com DM1, houve grande crescimento dos gastos com insulinas (44).

No Rio Grande do Sul (RS), os análogos de insulina de longa duração são

fornechos por processo administrativo para pacientes com DM1 que cumprem determinados critérios (ANEXO 1), considerados importantes em obter o maior benefício possível. No ano de 2016, 4124 pacientes, com mais de 18 anos de idade estavam cadastrados para receber análogos de insulina da Secretaria Estadual de Saúde (SES-RS) via processo administrativo ou judicial. Os custos diretos atuais com a dispensação dos análogos glargina e lispro são de aproximadamente R\$ 1 milhão de reais/mês.

Além de dúvidas em relação a potenciais vantagens da insulinoaterapia baseada em análogos de insulina, também não se sabe se a satisfação dos pacientes com o tratamento dos análogos diminuiria com o tempo de uso assim como observado com outras intervenções em doenças crônicas. Com a hipótese de que os análogos estejam consistentemente associados a menores taxas de hipoglicemia, maior flexibilidade posológica e maior satisfação com o tratamento para os pacientes, o objetivo deste estudo foi avaliar a frequência de hipoglicemias e a satisfação dos pacientes com diabetes tipo 1 que recebem análogos de insulina de curta e longa ação após sua introdução no RS.

## OBJETIVOS

### *Geral:*

Avaliar a frequência de hipoglicemias e a satisfação com o tratamento dos pacientes com DM1 que recebem análogos de insulina de curta e longa ação após a introdução do protocolo no RS.

### *Específicos:*

Avaliar a frequência de hipoglicemias totais e hipoglicemias graves dos pacientes com DM1 que recebem análogos de insulina no estado do RS.

Avaliar a satisfação dos pacientes com DM1 que recebem análogos de insulina no estado do RS.

Avaliar o impacto do tempo de uso de análogos de insulina na frequência de hipoglicemias e na satisfação com o tratamento.

Comparar a satisfação com o tratamento pelo tipo de processo para provimento do análogo de insulina pela SES (administrativo ou judicial).

## REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):1–172.
2. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas 8th edition [Internet]. *idf.org*. 2017. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
3. Laing SP, Swerdlow AJ, Carpenter LM, Slater SD, Burden AC, Botha JL, et al. Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23 000 patients with insulin-treated diabetes. *Stroke*. 2003;34(2):418–21.
4. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(6):760–5.
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* [Internet]. 1993;329(14):977–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8366922%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>
6. Gomes MB, Coral M, Cobas RA, Dib SA, Canani LH, Nery M, 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 Res Clin Pract*. 2012;97(1):63–70.
7. SBD SB de D. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. *Diabetes*. 2017;1.
8. Cobas RA, Bosi Ferraz M, de Mattos Matheus AS, Monteiro Tannus LR, Antonio Negrato C, de Araujo LA, et al. The cost of type 1 diabetes: A nationwide multicentre study in Brazil. *Bull World Health Organ*. 2013; 91(6): 434–40.
9. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ*. 2003;81(1):19–27.
10. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005; 353(25): 2643–53.
11. Control TD, Trial C. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes*. 1997;46(2):271–86.
12. Fatourechí MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):729–40.
13. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane database Syst Rev*. 2010;(1): CD005103.
14. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, et al. `<div xmlns="http://www.w3.org/1999/xhtml">`Evidence of a Strong

- Association Between Frequency of Self-Monitoring of Blood Glucose and Hemoglobin A<sub>1c</sub> Levels in T1D Exchange Clinic Registry Participants
- Diabetes Care. 2013;36(7):2009–14.
15. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):1–172..
  16. Weinert LS, Scheffel RS, Severo MD, Cioffi AP, Teló GH, Boschi A, et al. Precipitating factors of diabetic ketoacidosis at a public hospital in a middle-income country. Diabetes Res Clin Pract. 2012;96(1):29–34.
  17. Lochin J. Mortality in Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC Versus the General Population. Diabetes Care. 2016;39:1378–83.
  18. Marra LP, Araújo VE, Oliveira GCC, Diniz LM, Guerra AA, De Assis Acurcio F, et al. The clinical effectiveness of insulin glargine in patients with Type 1 diabetes in Brazil: Findings and implications. Future Virol. 2017;12(9).
  19. Vardi M, Jacobson E, Nini A, Bitterman H. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008.
  20. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. Diabetes Obes Metab [Internet]. 2009;11(4):372–8.
  21. Szymowska A, Golicki D, Groele L, Pańkowska E. Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Pol Arch Med Wewn. 2011;121(7–8):237–46.
  22. Frier BM, Russell-Jones D, Heise T. A comparison of insulin detemir and neutral protamine hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: A systematic review. Vol. 15, Diabetes, Obesity and Metabolism. 2013. p. 978–86.
  23. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. Vol. 57, Diabetes. 2008. p. 3169–76.
  24. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006.
  25. Wojciechowski P, Niemczyk-Szechowska P, Olewinska E, Jaros P, Mierzejewska B, Skarzynska-Duk J, et al. Clinical efficacy and safety of insulin aspart compared with regular human insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus - a systematic review and meta-analysis. Pol Arch Med Wewn. 2015.
  26. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. Vol. 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016.
  27. CONITEC. Insulinas Análogas Rápidas no Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) [Internet]. 2017. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio\\_Insulinas\\_DiabetesTipo1\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Insulinas_DiabetesTipo1_final.pdf)
  28. Biderman A, Noff E, Harris SB, Friedman N, Levy A. Treatment satisfaction of diabetic patients: What are the contributing factors? Fam Pract. 2009;26(2):102–8.
  29. Barbosa CD, Balp MM, Kulich K, Germain N, Rofail D. A literature review

- to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:39–48.
30. Hendrychova T, Vytrisalova M, Vlcek J. Adherence in adults with type 1 diabetes mellitus correlates with treatment satisfaction but not with adverse events. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:867.
  31. Ashwell SG, Bradley C, Stephens JW, Witthaus E, Home PD. Treatment satisfaction and quality of life with insulin glargine plus insulin lispro compared with NPH insulin plus unmodified human insulin in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(6):1112–7.
  32. Polonsky W, Traylor L, Gao L, Wei W, Ameer B, Stuhr A, et al. Improved treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes treated with insulin glargine 100 U/mL versus neutral protamine Hagedorn insulin: An exploration of key predictors from two randomized controlled trials. *J Diabetes Complications*. 2017;31(3):562–8.
  33. Ducat L, Rubenstein A, Philipson LH, Anderson BJ. A review of the mental health issues of diabetes conference. Vol. 38, *Diabetes Care*. 2015. p. 333–8.
  34. Telo GH, Cureau F V, Lopes CS, Schaan BD. Common Mental Disorders in Adolescents with and without Type 1 Diabetes: Reported Occurrence from a Countrywide Survey. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;
  35. Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2001;18(8):619–25.
  36. Sivertsen B, Petrie KJ, Wilhelmsen-Langeland A, Hysing M. Mental health in adolescents with Type 1 diabetes: Results from a large population-based study. *BMC Endocr Disord*. 2014;14(1).
  37. Holden ACL, Holden NL. How many of our patients can really give consent? A perspective on the relevance of the Mental Capacity Act to dentistry. *Dent Update*. 2014;41(1):46–8.
  38. Holden SE, Poole CD, LI Morgan C, Currie CJ. Evaluation of the incremental cost to the National Health Service of prescribing analogue insulin. *BMJ Open*. 2011;1(2).
  39. Coma A, Zara C, Godman B, Agustí A, Diogène E, Wettermark B, et al. Policies to enhance the efficiency of prescribing in the Spanish Catalan region: Impact and future direction. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2009;9(6):569–81.
  40. Godman B, Wettermark B, Hoffmann M, Andersson K, Haycox A, Gustafsson LL. Multifaceted national and regional drug reforms and initiatives in ambulatory care in Sweden: Global relevance. Vol. 9, *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2009. p. 65–83.
  41. Godman B, Schwabe U, Selke G, Wettermark B. Update of recent reforms in germany to enhance the quality and efficiency of prescribing of proton pump inhibitors and lipid-lowering Drugs. Vol. 27, *PharmacoEconomics*. 2009. p. 435–8.
  42. NICE. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes – insulin glargine.
  43. SBD SB de D. Revisão sobre Análogos de Insulina: Indicações e Recomendações para a Disponibilização pelos Serviços Públicos de Saúde. In 2011.

44. Caires De Souza AL, Acurcio FDA, Guerra Júnior AA, Rezende Macedo Do Nascimento RC, Godman B, Diniz LM. Insulin glargine in a Brazilian state: Should the government disinvest? An assessment based on a systematic review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014;12(1):19–32.
45. Danne T, Schwandt A, Biester T, Heidtmann B, Rami-Merhar B, Haberland H, Müther S, Khodaverdi S, Haak T, Holl RW DI. Long-term Study of Tubeless Insulin Pump Therapy Compared to Multiple Daily Injections in Youth with Type 1 Diabetes: Data from the German/Austrian DPV-Registry. *Pediatr Diabetes*. 2018;
46. Egger M, Davey Smith G, Stettler C, Diem P. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med [Internet]*. 1997;14(11):919–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400915>
47. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Gualdiero R, Schisano B, Ceriello A, et al. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149(8):531–9.
48. Bradley C. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire: (DTSQ). In: *Handbook of Psychology and Diabetes: A Guide to Psychological Measurement in Diabetes Research and Practice*. New York: Harwood Academic; 1994.
49. Carvalho HW de, Patrick CJ, Jorge MR, Andreoli SB. Validation of the structural coherency of the General Health Questionnaire. *Rev Bras Psiquiatr*. 2011;33(1):59–63.
50. Pasquali L, Gouveia VV, Andriola WB, Miranda FJ, Ramos ALM. Questionário de saúde geral de Goldberg (QSG): adaptação brasileira. *Psicol teor pesqui*. 1994;10(3):421–37.
51. Cryer PE. Hypoglycemia in Diabetes. Pathophysiology, Prevalence and Prevention. American Diabetes Association. 2009. 45-95 p.
52. Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Cigrovski Berković M, Enters-Weijnen C, Forsén T, et al. Impact of hypoglycaemia on patient-reported outcomes from a global, 24-country study of 27,585 people with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;130:121–9.
53. Cariou B, Fontaine P, Eschwege E, Lièvre M, Gouet D, Huet D, et al. Frequency and predictors of confirmed hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus patients in a real-life setting: Results from the DIALOG study. *Diabetes Metab*. 2015;41(2):116–25.
54. McCrimmon RJ, Sherwin RS. Hypoglycemia in type 1 diabetes. Vol. 59, *Diabetes*. 2010. p. 2333–9.
55. Pozzuoli GM, Laudato M, Barone M, Crisci F, Pozzuoli B. Errors in insulin treatment management and risk of lipohypertrophy. *Acta Diabetol*. 2017;
56. Pearson TL. Practical aspects of insulin pen devices. In: *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2010. p. 522–31.
57. Chatterjee S, Jarvis-Kay J, Rengarajan T, Lawrence IG, McNally PG, Davies MJ. Glargine versus NPH insulin: Efficacy in comparison with insulin aspart in a basal bolus regimen in type 1 diabetes-The glargine and aspart study (GLASS). A randomised cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(2):215–22.
58. Hanestad BR, Albrektsen G. Quality of Life, Perceived Difficulties in

- Adherence to a Diabetes Regimen, and Blood Glucose Control. *Diabet Med.* 1991;8(8):759–64.
59. Korytkowski M, Bell D, Jacobsen C, Suwannasari R. A Multicenter, Randomized, Open-Label, Comparative, Two-Period Crossover Trial of Preference, Efficacy, and Safety Profiles of a Prefilled, Disposable Pen and Conventional Vial/Syringe for Insulin Injection in Patients with Type 1 or 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther.* 2003;25(11):2836–48.
  60. Lee I Te, Liu HC, Liao YJ, Lee WJ, Huang CN, Sheu WHH. Improvement in health-related quality of life, independent of fasting glucose concentration, via insulin pen device in diabetic patients. *J Eval Clin Pract.* 2009;15(4):699–703.
  61. World Health Organization. *Global Report on Diabetes.* Isbn. 2016; 978:88.
  62. Maia AC, Braga Ade A, Brouwers A, Nardi AE, Oliveira e Silva AC. Prevalence of psychiatric disorders in patients with diabetes types 1 and 2. *Compr Psychiatry.* 2012;53(8):1169–73.

## ANEXOS

### Anexo I: Protocolo para indicação de análogos de insulina no RS



#### COORDENAÇÃO DA POLÍTICA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

O estado do Rio Grande do Sul por meio da Secretaria de Estado da Saúde está disponibilizando as insulinas Glargina e Detemir para crianças e adolescentes, tendo em vista decisão judicial proferida na Ação Civil Pública nº 50801747380. Os critérios técnicos para dispensação de Glargina e Detemir são:

1. Ter diagnóstico de DM Tipo 1;
2. Estar em tratamento dietético e em uso de insulinas NPH e regular ou insulina NPH e Lispro/Aspart por pelo menos 6 (seis) meses;
3. Ter hemoglobina glicada < 12% nos últimos 6 (seis) meses anteriores à solicitação comprovada com exame laboratorial, estando em vigência de tratamento intensivo;
4. Ter apresentado pelo menos 2 (dois) episódios de hipoglicemias graves em um período de 6 (seis) meses, sem fator desencadeante claro (falha de alimentação, erro de dose da insulina, p.ex.);
5. Apresentar boletim de atendimento ou atestado médico detalhando os episódios de hipoglicemia grave ( crise convulsiva, perda da consciência ou necessidade de assistência por outra pessoa para administrar hidratos de carbono ou glucagon);
6. Estar em acompanhamento com endocrinologista comprovando o comparecimento a pelo menos duas consultas no período de 6 (seis) meses;
7. Considerando a nova aprovação dos análogos de insulinas de ação prolongada, que inclui a possibilidade de seu uso em crianças de 2 (dois) a 6 (seis) anos de idade, pacientes desta faixa etária poderão solicitar os mesmos, desde que preencham todos os critérios acima.

São considerados critérios de exclusão ao fornecimento dos análogos de insulina de ação prolongada (Glargina e Detemir):

- Paciente com diagnóstico de neoplasia;
- Crianças com menos de 2 (dois) anos (segurança não estudada).

No presente momento o Estado não fornecerá análogos de insulina de ação prolongada (Glargina e Detemir) para portadores de DM Tipo 2.

Os casos excepcionais de alergias ou lipatrofias associadas ao uso de insulina humana serão avaliados individualmente.

## Anexo II: Formulário para obtenção dos dados da pesquisa

### Preenchimento pelo paciente (acima de 18 anos):

Nº do paciente \_\_\_\_\_

Esta é uma pesquisa com o objetivo de saber como você está após começar a usar a(s) nova(s) insulina(s): Glargina (Lantus®), Detemir (Levemir®), Degludeca (Tresiba®), Lispro (humalog®), Aspart (novorapid®) ou Glulisina (ou Apidra®).

Telefone : ( ) \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Etnia : ( ) Amarela ( ) Branca ( ) Parda ( ) Negra ( ) Indígena

### Grau de escolaridade:

( ) Não alfabetizado ( ) Ensino Fundamental Incompleto ( ) Ensino Fundamental Completo ( ) Ensino Médio Incompleto ( ) Ensino Médio Completo ( ) Superior incompleto ( ) Superior completo ( ) Pós graduado

1. Você tem diabetes desde que idade? \_\_\_\_\_

2. Você usa insulina desde que idade? \_\_\_\_\_

3. Há quanto tempo, aproximadamente, você começou a usar as novas insulinas?  
\_\_\_\_\_

4. Você está fazendo uso de algum outro medicamento? Liste os medicamentos em uso:  
\_\_\_\_\_

5. Você usa bomba de insulina (Infusão subcutânea contínua de insulina)?

( ) Sim

( ) Não (**prossiga para a pergunta 7**)

6. Há quanto tempo usa a bomba de insulina?  
\_\_\_\_\_

7. Você recebe ajuda de outra pessoa para aplicar insulina?

( ) Não

( ) Familiar

( ) Cuidador

( ) Profissional da saúde

8. Com o uso da(s) nova(s) insulina(s) (Lantus®, Levemir®, Tresiba®, Humalog®, Novorapid®, Apidra®) você tem hipoglicemias? Hipoglicemia é quando a glicose (açúcar no sangue) fica muito baixa. Os sintomas são tremor, suor frio e sensação de desmaio. A glicose costuma estar abaixo de 70, quando medida pelas fitas reagentes (teste de ponta de dedo, HGTs).

( ) Sim

( ) Não (**prossiga para a pergunta 13**)

**9.** No último mês, quantas hipoglicemias você teve?

- Entre 1 e 4
- Entre 5 e 8
- Entre 9 e 12
- Mais de 12

**10.** No último mês, suas hipoglicemias costumaram ter sintomas (tremor, suor frio e sensação de desmaio, ou outros)?

- Sim
- Não

**11.** No último mês, qual foi o horário mais comum de ocorrência das hipoglicemias?

- À noite, durante o sono
- Ao acordar
- Durante a manhã
- Durante a tarde

**12.** No último mês, você teve alguma hipoglicemia que precisou de ajuda de outra pessoa para se recuperar?

- Não
- Sim, à noite, durante o sono
- Sim, ao acordar
- Sim, em horários variados

**13.** Você possui aparelho para medição da glicemia capilar?

- Sim
- Não

**14.** Qual é a frequência que você realiza as medições de glicemia capilar (teste da ponta do dedo)?

- 1 medição ao dia
- 2 a 3 medições ao dia
- Mais de 3 medições ao dia
- 1 a 4 medições por semana
- 1 a 3 medições por mês
- Menos de 1 medição por mês

**15.** Você consome bebida alcoólica? Quantas vezes por semana?

- Não consome bebida alcoólica
- 1 a 2 vezes por mês
- 1 vez por semana
- Mais de 1 vez por semana
- Todos os dias

**16.** Que doses diariamente você utiliza de insulina?

Glargina (ou Lantus®): \_\_\_\_\_  
Detemir (ou Levemir®): \_\_\_\_\_  
Degludeca (ou Tresiba®) : \_\_\_\_\_  
Aspart (ou Novorapid®): \_\_\_\_\_  
Glulisina (ou Apidra®): \_\_\_\_\_  
Lispro (ou Humalog®): \_\_\_\_\_  
Outra.Qual? \_\_\_\_\_: \_\_\_\_\_

**17.** Você considera que usar a(s) nova(s) insulina(s) foi uma experiência boa?  
Considerando que 0 foi uma péssima experiência e 10 uma ótima, dê uma nota de 0 a 10: \_\_\_\_\_

**18.** Considerando que 0 foi uma péssima experiência e 10 uma ótima, dê uma nota de 0 a 10 para a insulina que utilizava anteriormente: \_\_\_\_\_

## Anexo II Questionário sobre a satisfação com o tratamento : DTSQs

### Questionário sobre a satisfação com o tratamento de diabetes: DTSQs

As perguntas abaixo são sobre o tratamento de sua diabetes (incluindo insulina, comprimidos e/ou dieta) e sobre como tem sido sua experiência com este tratamento durante as últimas semanas. Por favor, responda cada pergunta fazendo um círculo em torno de um número em cada escala.

1. O quanto você está satisfeito(a) com seu tratamento atual?  
muito satisfeito(a)    6    5    4    3    2    1    0    muito insatisfeito(a)
2. Recentemente, com que frequência você sentiu que sua taxa de açúcar no sangue estava inaceitavelmente alta?  
na maior parte do tempo    6    5    4    3    2    1    0    em nenhum momento
3. Recentemente, com que frequência você sentiu que sua taxa de açúcar no sangue estava inaceitavelmente baixa?  
na maior parte do tempo    6    5    4    3    2    1    0    em nenhum momento

---

4. Recentemente, o quanto você tem achado o seu tratamento conveniente?  
muito conveniente    6    5    4    3    2    1    0    muito inconveniente
5. Recentemente, o quanto você tem achado que seu tratamento se adapta à sua vida?  
se adapta muito facilmente à minha vida    6    5    4    3    2    1    0    não se adapta à minha vida
6. O quanto você está satisfeito(a) com o que você sabe sobre a sua diabetes?  
muito satisfeito(a)    6    5    4    3    2    1    0    muito insatisfeito(a)
7. Você recomendaria esta forma de tratamento a alguém com uma diabetes como a sua?  
sim, eu recomendaria com certeza este tratamento    6    5    4    3    2    1    0    não, eu com certeza não recomendaria este tratamento
8. O quanto você ficaria satisfeito(a) em continuar com sua forma atual de tratamento?  
muito satisfeito(a)    6    5    4    3    2    1    0    muito insatisfeito(a)

**Por favor, certifique-se de que você fez um círculo em torno de um número em cada escala.**

### Anexo III Questionário sobre saúde geral – QSG-12

#### QUESTIONÁRIO SOBRE SAÚDE GERAL (QSG-12)

**Instruções:** As seguintes questões desejam saber como você se sente nos últimos tempos. Favor marcar uma resposta que melhor corresponda sua avaliação

1. Absolutamente não	2. Não mais que de costume
3. Um pouco mais do que de costume	4. Muito mais do que de costume

**Ultimamente:**

1. Tem podido concentrar-se no que faz?	
2. Suas preocupações o fazem perder o sono?	
3. Tem sentido que tem um papel útil na vida?	
4. Tem sido capaz de tomar decisões?	
5. Tem notado que esta agoniado?	
6. Tem a sensação de não superar as dificuldades?	
7. Tem sido capaz de desfrutar das atividades?	
8. Tem sido capaz de enfrentar os problemas?	
9. Tem se sentido pouco feliz e deprimido?	
10. Tem perdido a confiança em si mesmo?	
11. Tem pensado que não serve mais para nada?	
12. Tem se sentido razoavelmente feliz?	

Versão em Português

ARTIGO ORIGINAL

Revista alvo: *Diabetes Research and Clinical Practice*

## **Frequência de hipoglicemia e satisfação dos pacientes que recebem análogos de insulina para tratamento do diabetes tipo 1 no estado do Rio Grande do Sul**

Gabriela Berlanda<sup>1,2</sup>– gabrielaberlanda@yahoo.com.br

Gabriela H. Telo, MD, PhD<sup>1</sup> - gabrielatelo@yahoo.com.br

Sheila Piccoli Garcia<sup>1</sup>- sheilagarcia01@yahoo.com

Barbara Krug, MD<sup>3</sup> - krug.barbara@gmail.com

Rafael Scheffel, MD, PhD<sup>1,2</sup>- rscheffe@gmail.com

Bruna Pasinato<sup>4</sup>- brunapasinato9@gmail.com

Fernando Iorra<sup>4</sup>- fernando.iorra@gmail.com

João Gabbardo dos Reis, MD<sup>3</sup> - gabbardo@saude.rs.gov.br

Paulo Dornelles Picon, MD<sup>1,2,3</sup>- paulopicon@gmail.com

Beatriz D. Schaan, MD, PhD<sup>1,2</sup>- bschaan@hcca.edu.br

*1 Pós-Graduação em Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.*

*2 Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.*

*3 Secretaria do estado do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.*

*4 Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.*

## Resumo

**Objetivos:** O objetivo deste estudo foi avaliar a frequência de hipoglicemias e a satisfação dos pacientes com diabetes tipo 1 que recebem análogos de insulina.

**Materiais e métodos:** Estudo transversal, retrospectivo, incluiu 507 pacientes adultos com diabetes tipo 1, residentes de 38 cidades do estado do Rio Grande do Sul que recebiam análogos de insulina via Secretaria Estadual de Saúde. Dados clínicos e demográficos foram avaliados por formulário auto-respondido; a satisfação dos pacientes através do Questionário de satisfação com o tratamento do diabetes (DTSQs) e os transtornos mentais comuns (TMC) através do Questionário sobre saúde geral (QSG-12).

**Resultados:** A nota de satisfação com a experiência com os análogos de insulina foi 10 [IQR<sub>25-75</sub>= 9-10]; quando comparada à nota de satisfação com o tratamento anterior, insulina humana NPH e/ou regular, a qual foi 5 [IQR<sub>25-75</sub>= 3-6] ( $p < 0,001$ ). A pontuação mediana de satisfação com o tratamento (DTSQs) foi de 32 [IQR<sub>25-75</sub> = 29 -35]. A satisfação dos pacientes não reduziu a longo prazo. A taxa de pacientes com hipoglicemias, incluindo grave e noturna, não alterou com o tempo de uso dos análogos de insulina.

**Conclusão:** A satisfação dos pacientes com o tratamento foi alta e não reduziu a longo prazo como em outras intervenções em doenças crônicas.

**Palavras-chave:** diabetes tipo1; hipoglicemia; satisfação com tratamento

## 1. Introdução

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença crônica e progressiva que vem aumentando sua incidência nas últimas décadas na maioria das regiões do mundo. No Brasil, estima-se que 5 a 10% de todos os 12 milhões de pacientes com diabetes mellitus apresentam o tipo 1 (1). O DM1 se associa a elevado risco de morbidade e mortalidade devido ao desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares, as quais resultam em níveis mais baixos de qualidade e expectativa de vida (2,3).

O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) mostrou que o controle intensivo da hiperglicemia do DM1 diminui significativamente o risco de desenvolvimento destas complicações (4). A partir deste estudo, o esquema basal-*bolus* com múltiplas doses de insulina tornou-se o tratamento preconizado para estes pacientes. No entanto, há grande dificuldade em se conseguir alcançar os níveis recomendados de hemoglobina glicada (HbA1c) (5), devido ao aumento de hipoglicemias que o bom controle glicêmico determina (4,6).

Estudos que compararam análogos de insulina de longa duração à insulina humana de ação intermediária (NPH) no tratamento de pacientes com DM1 demonstraram redução no risco de episódios de hipoglicemia noturna e de hipoglicemia grave na ordem de 30% (7–9). Apesar de atrativo, este resultado deve ser visto com cautela. A não redução no número total de episódios de hipoglicemia afronta a plausibilidade biológica dos resultados sem justificativa aceitável. Logo, sua validade é questionável.

Considerando que o controle glicêmico sub-ótimo está associado a alto risco de complicações agudas e aumento da morbidade e mortalidade (10), a

adesão também é fator crucial no tratamento de pacientes com DM1. Há vários fatores que determinam a adesão do paciente ao seu tratamento, incluindo a complexidade do esquema de insulina, frequência e dosagem das aplicações, conveniência e satisfação. Se um paciente não está satisfeito com o tratamento, isso pode afetar negativamente seus comportamentos em termos de qualidade da execução do regime de tratamento, mas também com relação ao seu envolvimento, sua percepção e atitude (11). Nesse contexto, análogos de insulina, por possuírem um perfil de ação semelhante ao da insulina endógena, poderiam contribuir para reduzir os episódios de hipoglicemias e melhorar a satisfação com o tratamento(12) em comparação com insulina humana.

Estudo com 771 pacientes comparou o tratamento de análogos de insulina e insulina humana quanto à satisfação dos pacientes com DM1 através do questionário *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status version*, DTSQs. O tratamento com análogos de insulina levou à melhora na satisfação do tratamento em relação à insulina NPH após 28 semanas, independente das características da doença basal e resultados clínicos dos pacientes. No entanto, o estudo conduzido em 28 semanas acompanha os pacientes com doença crônica por um período relativamente curto, assim as conclusões podem não ser preditivas do que ocorre no mundo real (13).

O estresse de conviver com constantes episódios de hipoglicemia também está associado a prejuízos para a saúde mental do paciente e a redução da satisfação destes com o tratamento (11). Transtornos mentais comuns têm sido associados com baixa adesão ao tratamento e controle glicêmico insatisfatório em pacientes com DM1 (14,15). Outros autores já sugerem que os análogos de insulina estão relacionados a maior satisfação do paciente com o tratamento

independente dos desfechos clínicos (13). Esta orientação, entretanto, ainda é alvo de debate na literatura científica, havendo discordâncias entre protocolos e diretrizes em todo o mundo

Além de dúvidas em relação a potenciais vantagens da insulinoterapia baseada em análogos de insulina, também não se sabe se a satisfação dos pacientes com o tratamento dos análogos diminuiria com o tempo de uso, assim como observado com outras intervenções em doenças crônicas (16). Com a hipótese de que os análogos estejam consistentemente associados a menores taxas de hipoglicemia, maior flexibilidade posológica e maior satisfação com o tratamento para os pacientes, o objetivo deste estudo foi avaliar a frequência de hipoglicemias e a satisfação dos pacientes com diabetes tipo 1 que recebem análogos de insulina de curta e longa ação após sua introdução no Rio Grande do Sul (RS).

## **2. Materiais e métodos**

### **2.1. Delineamento**

Trata-se de estudo transversal, realizado no período de abril de 2016 a dezembro de 2017, que avaliou, como desfechos primários, a frequência de hipoglicemia e a satisfação dos pacientes com diabetes tipo 1 após início do uso de análogos de insulina de curta e longa duração fornecidos pelo Estado do RS, buscando possíveis preditores de melhor satisfação e menos hipoglicemias. Como desfecho secundário, avaliou-se o impacto do tempo de uso de análogos de insulina na frequência de hipoglicemias e na satisfação com o tratamento, comparando-se a satisfação com o tratamento pelo tipo de processo para

provimento do análogos de insulina pela SES (administrativo ou judicial).

Do total de 498 municípios do RS, foram selecionados 40 municípios para coleta de dados. Na seleção dos locais de coleta, considerou-se o município sede de cada uma das 19 Coordenadorias de Saúde (CRS). Os demais municípios selecionados foram sorteados para completar a quantidade de pacientes necessária para representatividade da CRS sobre o total de pacientes que retiram análogos de insulina via processo administrativo ou judicial no RS.

## 2.2. População do estudo

Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico prévio de diabetes tipo 1, que recebessem análogos de insulina (curta ou longa duração) da Secretaria de Saúde do Estado do RS por via administrativa ou judicial. Os pacientes que recebem análogos de insulina por via administrativa do estado são pacientes que estão de acordo com as recomendações exigidas pelo protocolo para indicação de análogos de insulina no Estado do RS, o que inclui ser portador de diabetes tipo 1, utilizar insulina humana há pelo menos de 6 meses, ter HbA1c < 12%, ter apresentado pelo menos dois episódios de hipoglicemia grave em um período de seis meses e estar em acompanhamento com médico endocrinologista há pelo menos seis meses. Os pacientes residem nas cidades sede de cada CRS e em outras 22 cidades do RS sorteadas para atingir a representatividade de pacientes de cada coordenadoria.

## 2.3. Coleta de dados

Características clínicas e sociodemográficas foram obtidas através de

formulário auto-respondido. Para os desfechos de hipoglicemias, o formulário se referia ao mês anterior da participação no estudo. Para hipoglicemia considerou-se glicemia capilar <70 mg/dl e para hipoglicemia grave considerou-se episódio de hipoglicemia onde havia necessidade da intervenção de uma terceira pessoa para resolução do quadro e recuperação do paciente (17). Hipoglicemia noturna foi considerada quando um episódio ocorria entre a hora de dormir e ao acordar (18).

A satisfação foi avaliada através do questionário de satisfação com o tratamento do diabetes, versão *status*, (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*, DTSQs), validada para a língua portuguesa, um inventário de oito itens em relação ao tratamento com diabetes tipo 1 nas últimas semanas e que mede a satisfação geral, conveniência, flexibilidade, compreensão do diabetes, disposição para recomendar o tratamento atual a outros e vontade de manter o tratamento atual (19). Cada item é avaliado em uma escala Likert de sete pontos com uma pontuação, por item, variando de zero (muito insatisfeito) a seis (muito satisfeito). Os itens dois e três do DTSQ avaliam o controle glicêmico (hiperglicemia percebida e hipoglicemia percebida). Esses itens são classificados de forma diferente: zero reflete 'nunca' e 6 reflete "a maior parte do tempo". Todas as pontuações, exceto as dos itens dois e três do DTSQ, são utilizadas para a pontuação total do DTSQ, a qual varia de um intervalo de zero a 36. Pontuações mais altas indicam maior satisfação com o tratamento.

Para avaliação da saúde mental, os participantes completaram o Questionário de Saúde Geral de 12 itens (QSG-12), validado previamente para o português (20). O QSG-12 é uma pesquisa de triagem auto-administrada para detecção de transtornos mentais comuns (TMC). A denominação TMC se refere

aos estados de saúde envolvendo sintomas psiquiátricos não-psicóticos, tais como sintomas depressivos, de ansiedade e psicossomáticos proeminentes, que trazem incapacidade funcional ou ruptura do funcionamento normal das pessoas. Este questionário verifica se os participantes experimentaram um sintoma ou comportamento particular recentemente em uma escala de Likert de quatro pontos, variando, por item, de um a quatro. Um escore maior ou igual a três foi utilizado como triagem positiva para transtornos mentais comuns (21).

Avaliou-se também a experiência com o tratamento atual e com o anterior através de pergunta específica pontuada com notas de zero a 10, obtidas através de questionário auto-preenchido. Outras informações de interesse na pesquisa como peso (kg), altura (cm), tipo de processo de dispensação da insulina (administrativo ou judicial), foram coletadas no próprio sistema informatizado da Secretaria Estadual de Saúde do RS (SES-RS) – sistema de administração de medicamentos (AME), por pesquisador previamente treinado e autorizado a acessar estas informações.

#### 2.4. Análise estatística

Considerando erro alfa de 5% e uma amplitude de intervalo de confiança de 8% foi calculado tamanho amostral de 527 indivíduos.

Os dados foram descritos através de medida de tendência central (média ou mediana) e medida de dispersão (desvio padrão ou intervalo interquartilico,  $IQR_{25-75}$ ) para variáveis contínuas e números absolutos e proporções para variáveis categóricas. Para comparação entre dados de variáveis numéricas com distribuição normal foi utilizada ANOVA, e quando dados sem distribuição normal, testes Kruskal-Wallis, Mann-Whitney e Wilcoxon (teste para amostras

pareadas). Para comparação entre variáveis categóricas utilizou-se teste qui-quadrado. O valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. As análises foram realizadas utilizando-se o *software* estatístico SPSS v.16.0.

### 3. Resultados

#### 3.1. Dados demográficos

Participaram do estudo 560 pacientes. Destes, 53 pacientes foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão, perfazendo amostra de 507 pacientes, representativos do total de 4124 pacientes com diabetes tipo 1, com mais de 18 anos, que recebem análogos de insulina pela SES-RS. Cada um dos 507 pacientes era oriundo de uma das 38 cidades dentre as 40 cidades incluídas na seleção da amostra. Houve maior dificuldade na coleta de dados de algumas cidades, não sendo possível atingir 100% da representatividade de cada coordenadoria (Suplemento 1).

Os pacientes tinham idade de  $38,6 \pm 13,7$  anos, 48% eram mulheres e predominantemente de raça branca (88,1%). O índice de massa corporal (IMC) era  $24,6 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup> e 36% tinham nível superior completo (Tabela 1).

A duração média do diabetes foi de 18 anos [IQR<sub>25-75</sub> =11-25]. Do total, 431 pacientes (85,9%) recebiam análogos de insulina de longa duração pela SES-RS, e 450 pacientes (89,6%) recebiam análogos de insulina de curta duração. Destes, 105 pacientes (24%) utilizavam dose flexível de insulina prandial, conforme glicemia capilar ou contagem de carboidrato. Quando avaliadas características clínicas e sócio-demográficas de acordo com os diferentes tempos de uso de análogo de insulina ( $\leq 1$  ano,  $> 1$  ano e  $\leq 5$  anos e  $>$

5 anos), nenhuma diferença foi identificada entre os grupos (Tabela 1).

### 3.2 Hipoglicemia

Dos pacientes incluídos, 377 pacientes (74,5%) apresentaram hipoglicemia no mês anterior à coleta de dados. Cento e cinco pacientes (28,2%) apresentaram hipoglicemia grave, e 195 pacientes (40,5%) apresentaram hipoglicemia noturna. Cento e trinta e nove pacientes (27,7%) apresentaram mais de quatro episódios de hipoglicemia no mês anterior. Não houve diferença no número de pacientes com hipoglicemia nos diferentes tempos de uso de análogos de insulina (Figura 1).

### 3.3. Satisfação com o tratamento

A nota de satisfação com a experiência com os análogos de insulina de curta e longa duração foi 10 [IQR<sub>25-75</sub>= 9-10]. Quando comparada à nota de satisfação com o tratamento anterior, insulina humana NPH e/ou regular, a qual foi 5 [IQR<sub>25-75</sub>= 3-6], observou-se diferença estatística ( $p < 0,001$ ). A nota de satisfação com os análogos de insulina foi menor no primeiro ano de utilização do medicamento, aumentando com o tempo de uso ( $p < 0,001$ ).

A pontuação mediana de satisfação com o tratamento (DTSQs) na população estudada foi de 32 [IQR<sub>25-75</sub> = 29 -35] para todos os pacientes incluídos (Tabela 2). Quando avaliados cada um dos itens do DTSQs isoladamente, não houve diferença entre os diferentes tempos de uso de análogos de insulina (Tabela 3).

Quando avaliada a satisfação com o tratamento pelo DTSQs entre os pacientes que recebiam análogos de insulina via SES-RS através de protocolo

administrativo e protocolo judicial nenhuma diferença foi encontrada.

A mediana da percepção de hiperglicemia (item 3 do DTSQs) [IQR<sub>25-75</sub> = 2-4] e de percepção de hipoglicemia (item 2 do DTSQs) [IQR<sub>25-75</sub> = 1-3] da população estudada não apresentou diferença em relação ao tempo de uso de análogos de insulina (Tabela 2), assim como pelo tipo de protocolo de dispensação do medicamento pela SES-RS, administrativo ou judicial (Tabela 3).

### 3.4. Saúde Mental

Trezentos e noventa (80.2%) pacientes apresentaram triagem positiva (escore  $\geq 3$ , QSG-12) para transtornos mentais comuns (Tabela 1). A taxa de pacientes com triagem positiva para transtornos mentais comuns não apresentou diferença com tempo de uso de análogos de insulina, assim como pelo tipo de protocolo para provimento do análogo de insulina, administrativo ou judicial (Tabela 3).

## 4. Discussão

O controle intensivo do diabetes tipo 1 diminui o risco do desenvolvimento das complicações crônicas da doença, às custas, entretanto, de aumento no número de episódios de hipoglicemias (4,22). O uso de análogos de insulina pode diminuir esses episódios, aumentando também a adesão e satisfação dos pacientes (23). Este é um estudo pioneiro em avaliar a satisfação de pacientes com diabetes tipo 1 que recebem análogos de insulina indicados por protocolo pré-estabelecido no Sul do Brasil. Adicionalmente, foram investigados a

frequência e os tipos de hipoglicemias que estes pacientes apresentam após o início do tratamento com análogos de insulina. Os resultados mostraram maior satisfação dos pacientes em uso de análogos quando comparado a período em que recebiam insulinas humanas.

Um dos principais problemas para pacientes com diabetes tipo 1 é a hipoglicemia. Conforme a literatura, um paciente com diabetes tipo 1 tem um número incalculável de episódios de hipoglicemia assintomática e em média dois episódios de hipoglicemia sintomática por semana (24). O presente estudo identificou uma menor taxa de pacientes que apresentaram pelo menos um episódio de hipoglicemia no período de um mês que anteriormente observado em outros estudos observacionais, porém a taxa de pacientes com hipoglicemia noturna foi semelhante (25,26). No estudo observacional HAT, que incluiu 27585 pacientes de 24 países, 83% dos pacientes com diabetes tipo 1 relataram sofrer pelo menos um evento hipoglicêmico no período de um mês, 40,6% dos pacientes relataram hipoglicemia noturna e 14,4% hipoglicemia grave (25). Em outro estudo prospectivo e observacional, 13,4% relataram ter experimentado pelo menos um evento hipoglicêmico grave em 30 dias. Em comparação, o nosso estudo encontrou uma taxa de hipoglicemia grave (28.2%), consideravelmente maior que os estudos anteriores (25,26). A taxa de hipoglicemias por tempo de uso dos análogos não apresentou nenhuma diferença entre os tempos de uso. Em contraponto, a literatura menciona a duração da doença associada a uma resposta contra-regulatória deficiente à hipoglicemia (27). Porém, os pacientes incluídos no nosso estudo que recebiam análogos de insulina por via administrativa estão de acordo com as recomendações exigidas pelo protocolo de dispensação em que um dos critérios

é apresentar pelo menos dois episódios de hipoglicemia grave em um período de seis meses. Os pacientes incluídos também arcam com o custo das agulhas para aplicação de insulina, favorecendo assim a reutilização excessiva da agulha com potenciais riscos desta atitude (28).

A falta de capacitação para manejo da aplicação de insulina e entendimento adequado de alguns pacientes sobre a doença também são fatores predisponentes para os resultados de hipoglicemia grave no estudo. O treinamento minucioso dos pacientes nos aspectos práticos e os objetivos da injeção de insulina são importantes, pois erros na administração de insulina podem resultar em administração incorreta da dose e, portanto, afetar adversamente os resultados clínicos (29).

Outra explicação possível para o maior número de hipoglicemias graves é a irregularidade no fornecimento da medicação. Os pacientes mais carentes, por vezes acabam ficando sem o análogo fornecido pelo Estado quando há desabastecimento – algumas vezes, a falta dos análogos acontece com frequência. Isso os obriga a migrar, por períodos variáveis de tempo, para as insulinas NPH e regular. Como a maneira de aplicação e doses não costumam ser equivalentes, este é um potencial fator potencializador de hipoglicemias(30).

Os pacientes incluídos no presente estudo mostraram-se consideravelmente mais satisfeitos com a experiência do atual tratamento para diabetes com análogos de insulina vs. o tratamento anterior, insulina NPH e regular (avaliado através de pergunta específica, pontuada com notas de zero a 10). Estudos clínicos anteriores relatam maior satisfação dos pacientes com o tratamento do diabetes com análogos de insulina quando comparado à insulina humana (12,23,31). Ensaio clínico randomizado de 28 semanas mostrou

aumento significativo na satisfação geral dos pacientes com diabetes tipo 1 (conforme medido pelo DTSQ) em tratamento com análogos de insulina em comparação com redução na satisfação do grupo dos pacientes tratados com insulina humana (diferença do escore entre tratamentos = 1,83 pontos;  $p < 0,001$ ) (23). Utilizando o questionário DTSQ para avaliação do status atual de satisfação dos pacientes, nosso estudo mostrou alta satisfação por parte dos pacientes. Conforme a literatura, é um importante resultado porque a satisfação do tratamento está associada a um melhor controle glicêmico(32).

Quando avaliada a satisfação dos pacientes nas subanálises por tempo de uso dos análogos, não se verificou redução da satisfação com o tempo de uso, assim como observado com outras intervenções em doenças crônicas como a bomba de insulina. Em estudo retrospectivo realizado na Alemanha e na Áustria, que incluiu 263 centros e 2529 pacientes, a bomba de insulina foi associada a melhora no controle glicêmico e menor dose total diária de insulina em comparação com múltiplas doses de insulina no período de um ano. Entretanto, após 2 e 3 anos, o uso de bomba de insulina não apresentou superioridade ou inferioridade a múltiplas doses de insulina(16).

Nossa análise dos escores de satisfação por item individual mostrou-se elevada nas seis subescalas. Fatores como a farmacocinética do análogo e insulina ser semelhante a insulina endógena, redução da complexidade do regime e da frequência da dosagem podem ter contribuído para uma melhor satisfação com o tratamento atual destes pacientes(33,34). O dispositivo de aplicação dos análogo de insulinas na apresentação de caneta descartável também pode estar relacionado com aumento da satisfação dos pacientes. A via tradicional de administração de insulina subcutânea para a maioria dos pacientes

que utilizam insulina humana tem sido o frasco e a seringa. Estudos anteriores relatam o aumento da preferência do paciente, a satisfação do tratamento e a qualidade de vida para dispositivos de canetas em comparação com o frasco e a seringa (35,36). A percepção de hiperglicemia e de hipoglicemia dos pacientes no nosso estudo apresentou escores baixos, o que sugere menor frequência de variabilidade glicêmica destes pacientes com o tratamento atual.

O diabetes é uma das doenças crônicas que mais demandam psicologicamente, pois exige gerenciamento diário e rigorosa adesão à medicação, dieta e exercício físico (37). Estudos mostram maior prevalência de doenças mentais em pacientes com diabetes (38). Os resultados do nosso estudo mostram um índice alto de pacientes com triagem positiva para transtornos mentais comuns.

Os resultados também apontam maior prevalência de indivíduos com alto grau de escolaridade na amostra (36,8% com ensino superior completo), em que a prevalência média no Estado é de 11,28% (39). Isso evidencia a desigualdade no acesso ao tratamento. Quando estratificado por tempo de uso dos análogos, verificou-se também que os pacientes em uso de análogos há menos de um ano apresentaram idade superior aos pacientes com mais de 5 anos de uso de análogos, podendo este fato estar relacionado aos critérios técnicos mais rígidos para acesso aos análogos de insulina instituídos a partir de atualizações no protocolo de dispensação pela SES nos últimos anos.

Este estudo apresenta algumas limitações, como sua natureza observacional e retrospectiva e o uso de dados auto-relatados que podem não refletir com precisão o nível atual da glicemia dos participantes nos casos de hipoglicemia. No entanto, essas características permitiram uma grande inclusão

de pacientes, gerando observações significativas quanto ao impacto da vida real à satisfação dos pacientes com o tratamento. A amostra apresentou representatividade maior que 50% na maioria das CRSs, que devido a alguns fatores como desabastecimentos temporários de análogos de insulina e dificuldade de aplicação do questionário em algumas cidades não contou com toda a população amostrada que se esperava. Mas de um modo geral, considerou-se esta amostra representativa da população em estudo.

Em conclusão, nosso estudo observou que, mesmo com taxas altas de hipoglicemias e com a maioria dos pacientes com triagem positiva para transtornos mentais comuns os pacientes mantiveram altos escores de satisfação com o tratamento, o que não reduziu em longo prazo como em outras intervenções em doenças crônicas. Estudos e análises adicionais são necessários para investigar as razões de não terem se encontrado diferenças nas taxas de hipoglicemia com o tempo de uso dos análogos de insulina e uma possível associação entre hipoglicemia e fatores preditivos convencionais específicos em cada macrorregião de saúde do estado em que requer exploração de outros domínios como organização étnica, cultural e de aspectos da saúde.

### **Conflito de interesse**

Os autores declaram não haver conflito de interesses

### **Contribuições**

G.B. pesquisou os dados, analisou e escreveu o manuscrito. F.I. e B.P. pesquisaram os dados. S.P.G. , P.P. e J.G.R. revisaram o manuscrito. R.S. e

B.K. analisaram dados e revisaram o manuscrito. G.H.T. e B.D.S. pesquisaram dados, revisaram e editaram o manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final deste manuscrito.

## REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas 8th edition [Internet]. idf.org. 2017. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
2. Laing SP, Swerdlow AJ, Carpenter LM, Slater SD, Burden AC, Botha JL, et al. Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23 000 patients with insulin-treated diabetes. *Stroke*. 2003;34(2):418–21.
3. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(6):760–5.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329(14): 977–86.
5. Gomes MB, Coral M, Cobas RA, Dib SA, Canani LH, Nery M, 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 Res Clin Pract*. 2012; 97(1): 63–70.
6. Control TD, Trial C. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes*. 1997;46(2):271–86.
7. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11(4): 372–8.
8. Szybowska A, Golicki D, Groele L, Pańkowska E. Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn*. 2011;121(7–8):237–46.
9. Frier BM, Russell-Jones D, Heise T. A comparison of insulin detemir and neutral protamine hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: A systematic review. Vol. 15, *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013. p. 978–86.
10. Weinert LS, Scheffel RS, Severo MD, Cioffi AP, Teló GH, Boschi A, et al. Precipitating factors of diabetic ketoacidosis at a public hospital in a middle-income country. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;96(1):29–34.
11. Biderman A, Noff E, Harris SB, Friedman N, Levy A. Treatment satisfaction of diabetic patients: What are the contributing factors? *Fam Pract*. 2009;26(2):102–8.
12. Ashwell SG, Bradley C, Stephens JW, Witthaus E, Home PD. Treatment satisfaction and quality of life with insulin glargine plus insulin lispro compared with NPH insulin plus unmodified human insulin in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(6):1112–7.
13. Polonsky W, Traylor L, Gao L, Wei W, Ameer B, Stuhr A, et al. Improved treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes treated with insulin glargine 100 U/mL versus neutral protamine Hagedorn insulin: An exploration of key predictors from two randomized controlled trials. *J Diabetes Complications*. 2017;31(3):562–8.

14. Ducat L, Rubenstein A, Philipson LH, Anderson BJ. A review of the mental health issues of diabetes conference. Vol. 38, *Diabetes Care*. 2015. p. 333–8.
15. Telo GH, Cureau F V, Lopes CS, Schaan BD. Common Mental Disorders in Adolescents with and without Type 1 Diabetes: Reported Occurrence from a Countrywide Survey. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;
16. Danne T, Schwandt A, Biester T, Heidtmann B, Rami-Merhar B, Haberland H, Müther S, Khodaverdi S, Haak T, Holl RW DI. Long-term Study of Tubeless Insulin Pump Therapy Compared to Multiple Daily Injections in Youth with Type 1 Diabetes: Data from the German/Austrian DPV-Registry. *Pediatr Diabetes*. 2018;
17. Egger M, Davey Smith G, Stettler C, Diem P. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med*. 1997;14(11):919–28.
18. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Gualdiero R, Schisano B, Ceriello A, et al. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemetic control: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149(8):531–9.
19. Bradley C. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire: (DTSQ). In: *Handbook of Psychology and Diabetes: A Guide to Psychological Measurement in Diabetes Research and Practice*. New York: Harwood Academic; 1994.
20. Carvalho HW de, Patrick CJ, Jorge MR, Andreoli SB. Validation of the structural coherency of the General Health Questionnaire. *Rev Bras Psiquiatr*. 2011;33(1):59–63.
21. Pasquali L, Gouveia VV, Andriola WB, Miranda FJ, Ramos ALM. Questionário de saúde geral de Goldberg (QSG): adaptação brasileira. *Psicol teor pesqui*. 1994;10(3):421–37.
22. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643–53.
23. Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2001;18(8):619–25.
24. Cryer PE. Hypoglycemia in Diabetes. Pathophysiology, Prevalence and Prevention. American Diabetes Association. 2009. 45-95 p.
25. Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Cigrovski Berković M, Enters-Weijnen C, Forsén T, et al. Impact of hypoglycaemia on patient-reported outcomes from a global, 24-country study of 27,585 people with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;130:121–9.
26. Cariou B, Fontaine P, Eschwege E, Lièvre M, Gouet D, Huet D, et al. Frequency and predictors of confirmed hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus patients in a real-life setting: Results from the DIALOG study. *Diabetes Metab*. 2015;41(2):116–25.
27. McCrimmon RJ, Sherwin RS. Hypoglycemia in type 1 diabetes. Vol. 59, *Diabetes*. 2010. p. 2333–9.
28. Pozzuoli GM, Laudato M, Barone M, Crisci F, Pozzuoli B. Errors in insulin treatment management and risk of lipohypertrophy. *Acta Diabetol*. 2017;
29. Pearson TL. Practical aspects of insulin pen devices. In: *Journal of*

- Diabetes Science and Technology. 2010. p. 522–31.
30. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):1–172.
  31. Chatterjee S, Jarvis-Kay J, Rengarajan T, Lawrence IG, McNally PG, Davies MJ. Glargine versus NPH insulin: Efficacy in comparison with insulin aspart in a basal bolus regimen in type 1 diabetes-The glargine and aspart study (GLASS). A randomised cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(2):215–22.
  32. Hanestad BR, Albrektsen G. Quality of Life, Perceived Difficulties in Adherence to a Diabetes Regimen, and Blood Glucose Control. *Diabet Med*. 1991;8(8):759–64.
  33. Barbosa CD, Balp MM, Kulich K, Germain N, Rofail D. A literature review to explore the link between treatment satisfaction and adherence, compliance, and persistence. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:39–48.
  34. Hendrychova T, Vytrisalova M, Vlcek J. Adherence in adults with type 1 diabetes mellitus correlates with treatment satisfaction but not with adverse events. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:867.
  35. Korytkowski M, Bell D, Jacobsen C, Suwannasari R. A Multicenter, Randomized, Open-Label, Comparative, Two-Period Crossover Trial of Preference, Efficacy, and Safety Profiles of a Prefilled, Disposable Pen and Conventional Vial/Syringe for Insulin Injection in Patients with Type 1 or 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther*. 2003;25(11):2836–48.
  36. Lee I Te, Liu HC, Liao YJ, Lee WJ, Huang CN, Sheu WHH. Improvement in health-related quality of life, independent of fasting glucose concentration, via insulin pen device in diabetic patients. *J Eval Clin Pract*. 2009;15(4):699–703.
  37. World Health Organization. *Global Report on Diabetes*. Isbn. 2016;978:88.
  38. Maia AC, Braga Ade A, Brouwers A, Nardi AE, Oliveira e Silva AC. Prevalence of psychiatric disorders in patients with diabetes types 1 and 2. *Compr Psychiatry*. 2012;53(8):1169–73.
  39. Atlas de desenvolvimento humano. [Internet]. 2010. Available from: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/consulta/>

**Tabela 1.** Características clínicas e demográficas basais da população estratificadas por tempo de uso dos análogos de insulina

<b>Características</b>	<b>População total (N = 507)</b>	<b>≤ 1 ano (n =53)</b>	<b>&gt;1 ano e ≤ 5anos (n =179)</b>	<b>&gt;5 anos (n =225)</b>	<b>Valor-p ANOVA</b>
Idade (anos)	38,6 ±13,7	36,8 ±11,7	39,5 ±13,5	38,3 ±14,3	0,35
Sexo (% feminino)	256 (52,0)	28 (52,8)	98 (54,7)	115 (51,1)	0,77
Etnia (% branca)	444 (88,1)	44 (81,5)	160 (86)	207 (92,0)	0,05
Escolaridade (% superior completo)	185 (36,8)	20 (37,0)	53 (28,5)	100 (44,7)	0,21
Idade de diagnóstico (anos)	17 (11-27)	23 (12 -30)	18 (12-27)	16 (10-26)*	0,04
Duração do diabetes (anos)	18 (11-25)	13 (8-20)	18 (10-26)*	19 (12-27)**	0,01
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,6 ± 4,6	24,4 ± 5,7	25,1 ± 4,7	24,4 ± 4,3	0,96
Uso de análogo de insulina de curta duração	450 (89,6)	44 (83,0)	167 (90,8)	205 (90,7)	0,22
Uso de análogo de insulina de longa duração	431 (85,9)	47 (88,7)	164 (89,1)	187 (82,7)	0,15
QSG- 12, Triagem TMC (≥3)	390 (80,2)	44 (86,3)	144 (80,4)	173 (79,0)	0,50

Dados são apresentados como média ± DP, mediana (quartil 25% - quartil 75%) ou n (%). QSG-12 escore, Questionário de Saúde Geral, Triagem. QSG-12, é considerado triagem positiva para transtorno mental comum (TMC) quando escore ≥3 (%pacientes). Valor-p: \* $p < 0.05$  vs ≤ 1 ano, \*\*  $p < 0.01$  vs ≤ 1 ano

**Tabela 2.** Escore DTSQs de acordo com tempo de uso dos análogos de insulina

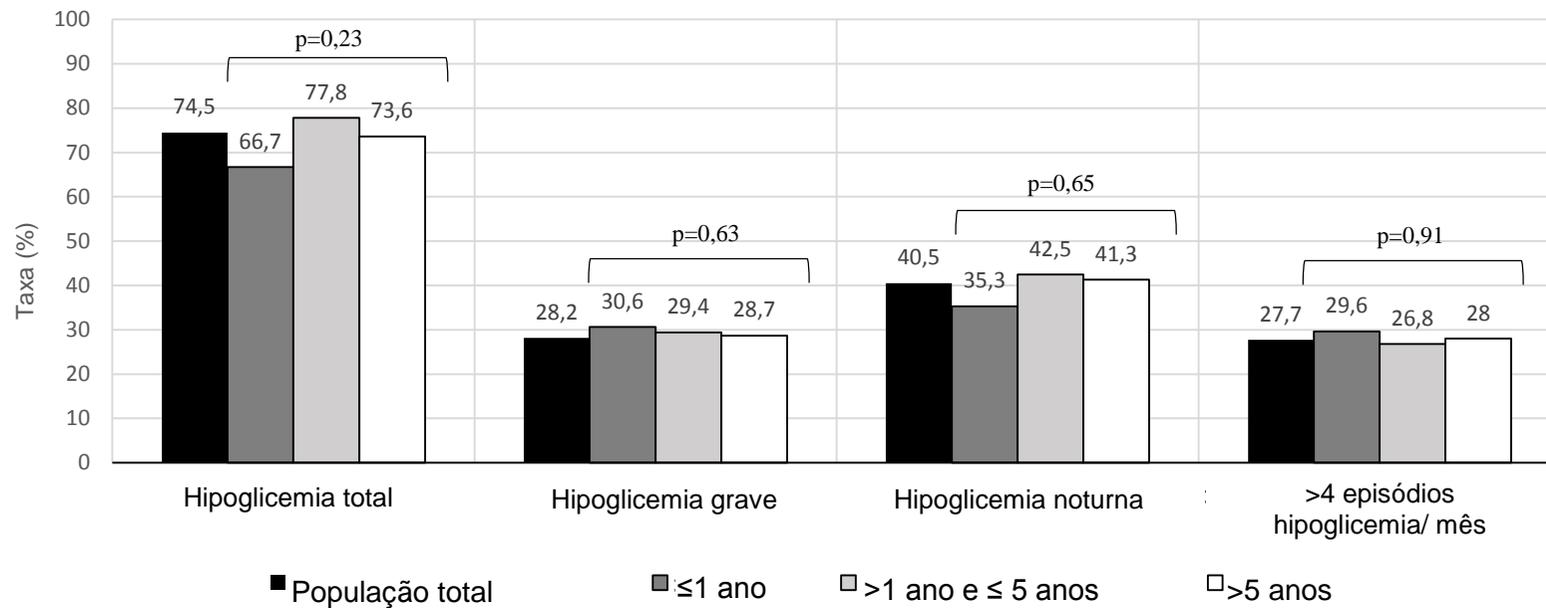
	<b>População total (N = 507)</b>	<b>≤ 1 ano (n =53)</b>	<b>&gt;1 ano e ≤ 5 anos (n =179)</b>	<b>&gt;5 anos (n =225)</b>	<b>Valor-p ANOVA</b>
DTSQ (Escore total)	32 (29-35)	32 (29-34)	32 (29-35)	32 (29-35)	0,79
DTSQ 1 (Satisfação com o tratamento atual)	5 (5-6)	5 (5-6)	5 (5-6)	5 (5-6)	0,08
DTSQ 2 (Percepção da frequência de hiperglicemia)	3 (2-4)	3 (2 -4)	3 (2-4)	3 (2-4)	0,37
DTSQ 3 (Percepção da frequência de hipoglicemia)	2 (1-3)	3 (1-4)	3 (2-4)	2 (1-3)	0,32
DTSQ 4 (Conveniência do tratamento)	5 (5-6)	5 (4-6)	5 (5-6)	5 (5-6)	0,23
DTSQ 5 (Flexibilidade do tratamento)	5 (4-6)	6 (4-6)	5 (4-6)	5 (4-6)	0,37
DTSQ 6 (Satisfeito com a compreensão do diabetes)	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (5-6)	0,59
DTSQ 7 (Vontade de recomendar o tratamento para outra pessoa)	6 (5-6)	6 (5-6)	6 (5-6)	6 (5-6)	0,91
DTSQ 8 (Satisfeito em continuar a forma atual de tratamento)	6 (5-6)	6 (5-6)	6 (5-6)	6 (5-6)	0,18

DTSQs, Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status version. Escore total DTSQ, itens 1,4,5,6,7,8 (escore máximo= 36). Em todos os itens (exceto itens 2 e 3) 0 = menor satisfação, e 6 = maior satisfação. DTSQ, itens 1,2, 0 = nunca e 6 = maior parte do tempo. Dados são apresentados por mediana (quartil 25% - quartil 75%). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

**Tabela 3.** Escores DTSQs e QSG -12 de acordo com o tipo de protocolo para entrega do análogo de insulina

Características	Análogo de curta duração		Valor-p	Análogo de longa duração		Valor-p
	Administrativo (n =373)	Judicial (n =81)		Administrativo (n =293)	Judicial (n =139)	
DTSQ						
Escore total (Satisfação com tratamento)	32 (29-35)	31 (27-34)	0,33	32 (29-35)	32 (29-35)	0,97
DTSQ 2 (Percepção da frequência de hiperglicemia)	3 (2-4)	3 (1-4)	0,78	3 (2-4)	3 (2-4)	0,58
DTSQ 3 (Percepção da frequência de hipoglicemia)	2 (1-3)	3 (2-4)	0,35	2 (1-3)	3 (2-4)	0,09
QSG - 12						
Triagem TMC (≥3)	288 (80,2)	64 (81,0)	1,00	222 (77,6)	108 (84.4)	0,15

DTSQs, Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status version. Escore total DTSQ, itens 1,4,5,6,7,8 (escore máximo= 36). Escores altos= maior satisfação e escores baixos= menor satisfação. DTSQ, itens 2 e 3, 0 = nunca e 6 = maior parte do tempo QSG-12 escore, Questionário de Saúde Geral, Triagem. QSG-12, é considerado triagem positiva para transtorno mental comum (TMC) quando escore ≥3 (%pacientes). Dados são apresentados por mediana (quartil 25% - quartil 75%) ou n (%). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.



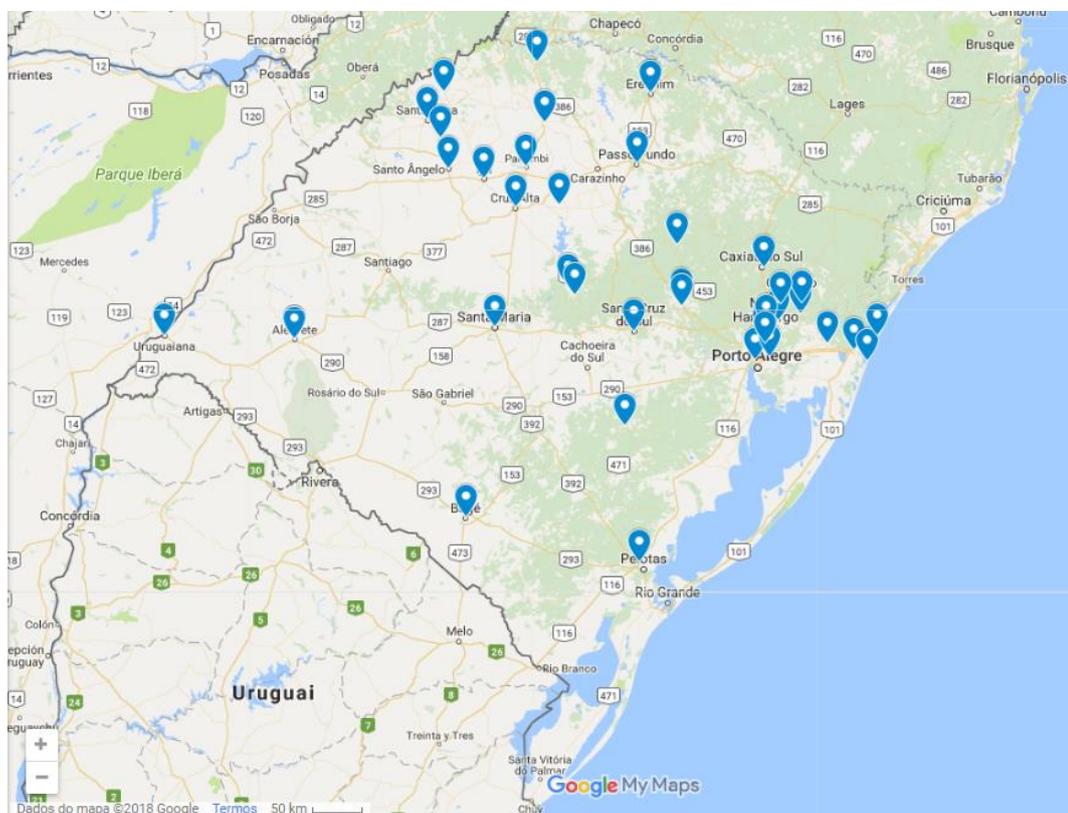
**Figura 1.** Taxa de pacientes com hipoglicemia de acordo com o tempo de uso de análogos de insulina

**Suplemento 1.** Distribuição dos pacientes por coordenadoria regional de saúde (CRS) e macrorregião.

CRS	Macrorregião	Total de municípios	Total de pacientes	Municípios	Pacientes(N)	Representatividade (%)
1ª CRS	Metropolitana	66	928	Igrejinha Sapiranga São Leopoldo Cachoeirinha Três Coroas Novo Hamburgo Santa Maria do Herval Sapucaia do Sul	80	70
Special Drugs Pharmacy (FME)	Metropolitana	1	536	Porto Alegre	98	100
3ª CRS (Pelotas)	Sul	22	198	Pelotas	21	86
4ª CRS (Santa Maria)	Centro-Oeste	32	304	Santa Maria	41	100
5ª CRS (Caxias do Sul)	Serra	49	537	Caxias do Sul	68	100
6ª CRS (Passo Fundo)	Norte	62	244	Passo Fundo	29	97
7ª CRS (Bagé)	Sul	6	40	Bagé	3	61
8ª CRS (Cachoeira do Sul)	Vale	12	70	Arroio do Tigre Encruzilhada do Sul Sobradinho	6	70
9ª CRS (Cruz Alta)	Missioneira	13	60	Cruz Alta Ibirubá	17	100
10ª CRS (Alegrete)	Centro-Oeste	11	98	Alegrete Uruguaiana	13	100
11ª CRS (Erechim)	Norte	33	85	Erechim	11	100
12ª CRS (Santo Ângelo)	Missioneira	24	152	Santo Ângelo	17	91
13ª CRS (Santa Cruz do Sul)	Vale	13	108	Santa Cruz do Sul	33	100

14ª CRS (Santa Rosa)	Missioneira	22	217	Santa Rosa Giruá Horizontalina	23	86
15ª CRS (Palmeira das Missões)	Norte	26	51	Palmeira das Missões Sarandi	7	100
16ª CRS (Lajeado)	Vale	37	102	Lajeado Anta Gorda Estrela	5	40
17ª CRS (Ijuí)	Missioneira	20	173	Ijuí Panambi	20	94
18ª CRS (Osório)	Metropolitana	23	148	Osório Santo Antônio da Patrulha Capão da Canoa Tramandaí	7	38
19ª CRS (Frederico Westphalen)	Norte	26	73	Frederico Westphalen Tenente Portela	8	89
Total		498	4124	40	507	85

**Suplemento 2.** Mapa do Estado do RS, Brasil, com os municípios onde foram realizadas as coletas de dados.



## CONCLUSÃO

O DM1 é uma doença crônica e progressiva, em que o controle intensivo da glicemia diminui significativamente o risco de complicações. No entanto, há grande dificuldade em se conseguir alcançar um bom controle glicêmico, especialmente pelo aumento de hipoglicemias. Em nosso estudo, pudemos observar que os pacientes avaliados mostraram-se consideravelmente mais satisfeitos com a experiência do atual tratamento para sua doença com análogos de insulina vs. o tratamento anterior (insulina NPH e regular). Nesse contexto, análogos de insulina, por possuírem um perfil de ação semelhante ao da insulina endógena, poderiam contribuir para reduzir os episódios de hipoglicemias e melhorar a satisfação com o tratamento em comparação com insulina humana. No entanto, seu custo mais alto criou barreiras ao acesso a essas tecnologias nos sistemas de saúde. A maioria dos pacientes também apresentaram triagem positiva para transtornos mentais comuns e foi detectada uma alta taxa de pacientes com hipoglicemia grave. Porém, independentemente dos desfechos clínicos, a satisfação dos pacientes com o tratamento foi alta e não reduziu em longo prazo como em outras intervenções em doenças crônicas. Considerando que os gastos com a insulina contribuem significativamente para o custo associado à doença e é o principal tratamento para o DM1, seria proveitoso que a cobertura dos análogos de insulina fizesse parte de uma política nacional e não somente estadual, já que a negociação nacional de preços poderia alcançar preços mais acessíveis para o sistema de saúde como um todo. Nesse contexto, as diretrizes clínicas devem identificar efetivamente os pacientes com maior potencial para se beneficiar dos análogos da insulina, com critérios claros de inclusão e manutenção no programa.