

Carlos Alberto Mourão Júnior

**AVALIAÇÃO DO USO DA INSULINA EM UMA POPULAÇÃO
FECHADA DE UMA CIDADE BRASILEIRA**

ORIENTADOR: Prof. Dr. Sérgio Atala Dib

Projeto de pesquisa apresentado ao
Curso de Doutorado em Endocrinologia
Clínica da Universidade Federal de São
Paulo (UNIFESP).

São Paulo
2003

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Objetivos.....	7
2 MATERIAL E MÉTODOS.....	8
3 CRONOGRAMA.....	10
4 ANEXO.....	11
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	12

1 INTRODUÇÃO

O diabetes melito (DM) é uma síndrome sistêmica, crônica e evolutiva caracterizada pela alteração do metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, decorrente da falta de insulina ou da sua incapacidade de agir adequadamente. O excesso de glicose no sangue – caracterizando a hiperglicemia – é uma constante, e dentre as complicações que surgem no curso evolutivo da doença encontram-se alterações macrovasculares, microvasculares e neurológicas.

O DM é uma das doenças crônicas mais comuns, trazendo problemas tanto de saúde quanto econômicos. Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (<http://www.who.int/en>), em 1997 existiam 142,5 milhões de portadores de DM no planeta (36,8% nos países desenvolvidos e 63,2% nos países em desenvolvimento), projetando 154,4 milhões para o ano 2000, e 299,9 milhões de pessoas afetadas para 2025 (76% em países em desenvolvimento). Há uma tendência da prevalência aumentar devido ao alargamento da longevidade e às mudanças de hábitos atribuídas à crescente urbanização, inclusive a obesidade.

Também no Brasil o DM apresenta grande impacto econômico, não só pelos elevados custos envolvidos no seu controle e tratamento de suas complicações, como pela redução da produtividade e dos anos de vida perdidos. Para se ter uma idéia do impacto do DM na saúde pública, dados do Ministério da Saúde (<http://www.saude.gov.br>) mostram que o DM como diagnóstico primário de internação hospitalar aparece como a sexta causa mais freqüente e contribui de forma significativa (30 a 50%) para outras causas, como cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e hipertensão arterial. Além disso 30% dos pacientes internados em Unidades Coronarianas com dor precordial são diabéticos. É sabido ainda

que o DM é a principal causa de cegueira adquirida e de amputações em membros inferiores, e que cerca de 26% dos pacientes que ingressam em programas de diálise são diabéticos.

Dados da FUNASA enfatizam que, para o diabetes tipo 1, não se dispõe de medidas que previnam sua incidência; para o diabetes tipo 2 metade dos casos novos poderia ser prevenido evitando-se o excesso de peso, e outros 30% com combate ao sedentarismo; nos diabéticos o controle da pressão arterial previne 80% dos acidentes vasculares cerebrais, 60% das amputações de membros inferiores, 50% das doenças renais terminais e 40% das doenças coronarianas. Além disso programas educativos podem reduzir pela metade o número de hospitalizações por diabetes (1).

Até o final da década de 80 desconhecia-se a prevalência desta doença por falta de estudos populacionais em nosso meio, quando foi então realizado o Estudo Multicêntrico sobre Prevalência de Diabetes Mellitus no Brasil (2), em nove capitais brasileiras. Os resultados deste estudo mostraram que:

1. No Brasil, a prevalência do diabetes na população urbana de 30 a 69 anos era de 7,6%, magnitude semelhante à de países desenvolvidos;
2. a intolerância à glicose, condição de maior risco tanto de evoluir para o diabetes como de desenvolver doença aterosclerótica, tinha prevalência de 7,8% (semelhante à do diabetes), representando uma situação onde as medidas de intervenção poderiam apresentar grande impacto, modificando sua evolução;
3. considerando-se todas as faixas etárias, estimou-se que no Brasil existam 5 milhões de diabéticos, dos quais metade desconhecia o diagnóstico. O número de intolerantes foi estimado em 3,5 milhões;

4. do total de casos de diabetes, 90% era do tipo não-insulino-dependente (tipo 2), 5 a 10% do tipo insulino-dependente (tipo 1) e 2% do tipo secundário ou associado a outras síndromes;
5. a prevalência do diabetes era semelhante para homens e mulheres, aumentando com o progredir da idade. Os dados mostraram que a prevalência variou de 2,7% para o grupo etário de 30-39 anos até 17,4% para o grupo de 60-69 anos.

Apesar de ainda não existir cura para o DM, dois grandes ensaios clínicos, o DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) (3) e o UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) (4) apontaram para a importância de um controle intensivo da glicemia para reduzir suas complicações tardias.

De fato o UKPDS – o maior e mais longo ensaio clínico já conduzido em diabéticos do tipo 2 – concluiu que para cada 1% na redução da hemoglobina glicosilada (HbA1C) houve redução de 21% nos desfechos relacionados ao DM, bem como na mortalidade relacionada a este, além de redução de 14% na mortalidade geral por todas as causas, redução de 43% nas amputações ou morte por vasculopatia periférica e redução de 37% nas complicações microvasculares.

O estudo Kumamoto (5), publicado antes do UKPDS e realizado no Japão, também concluiu que o controle estrito dos níveis plasmáticos de glicose reduziu o risco de nefropatia, neuropatia e retinopatia nos pacientes com DM tipo 2.

Já em relação ao DM tipo 1, o DCCT mostrou que o controle glicêmico intensivo reduziu a retinopatia em 76%, além de reduzir em 54% a progressão para a fase proliferativa. Houve ainda redução de 39% no surgimento de microalbuminúria e 60% no surgimento da neuropatia diabética. O efeito adverso mais importante observa-

do nesse ensaio foi a ocorrência de hipoglicemia, que foi duas a três vezes mais frequente no grupo que recebeu insulinização intensiva.

As hipoglicemias têm sido o grande entrave na viabilidade do controle glicêmico estrito (6, 7). Outras barreiras que dificultam a insulinização intensiva no Brasil (em especial na Saúde Pública) é a necessidade de automonitorização (8, 9) e a dificuldade de se implantar um regime alimentar adequado (10, 11). Há ainda relato de ganho de peso com a insulinização intensiva, apesar de não haver unanimidade a respeito desse fato (12). Outra complicação citada da insulinoterapia é a elevação da pressão arterial sistêmica nos pacientes do tipo 2 (13).

Frente a esse contexto, várias modalidades de insulinoterapia têm sido propostas (14-20), inclusive com insulinização precoce dos pacientes do diabetes tipo 2, uma vez que os critérios para se definir falha secundária aos hipoglicemiantes são controversos (21-23). Ainda nos diabéticos tipo 2, os estudos têm mostrado que uma dose de insulina noturna associada a sulfoniluréias (4, 24, 25) ou metformina (25-28), além de mais eficaz, reduz a chance de ganho de peso. Quanto às hipoglicemias, a Insulina Galgina, por ter meia-vida longa e não apresentar picos, tem se mostrado uma opção promissora (29, 30).

Apesar disso, os dados da FUNASA indicam que No Brasil a proporção de diabéticos tipo 2 em uso de insulina é da ordem de 8% (contra 25% nos países desenvolvidos), provavelmente evidenciando pouco preparo dos profissionais médicos na indicação do uso de insulina no diabetes tipo 2.

Além dos benefícios para os pacientes diabéticos, um melhor controle glicêmico traz também evidentes economias no que tange às políticas públicas, já que a insulinização intensiva apresenta uma relação custo-benefício extremamente favorável (31-38), além de reduzir as taxas de hospitalização (39-41). O grande número de estu-

dos na literatura atual enfocando os custos do diabetes se justifica, uma vez que o DM gera um importante impacto na economia dos países em geral.

No caso do Brasil, o Ministério da Saúde vem implementando programas para reduzir o impacto do DM sobre a saúde da população e a economia nacional, porém, devido aos problemas de financiamento do Sistema Único de Saúde (SUS), a distribuição de medicamentos atualmente se restringe à glibenclamida 5 mg, metformina 850 mg e insulina NPH (humana).

Uma das estratégias adotadas pelo SUS foi a criação de centros de distribuição de insulina, onde os pacientes se consultam com uma equipe multidisciplinar, realizam exames laboratoriais e recebem os frascos de insulina suficientes até a marcação de retorno para a próxima consulta.

A Secretaria de Saúde do município de Juiz de Fora (MG) mantém um desses centros desde 1986 – o Serviço de Controle da Hipertensão, Diabetes e Obesidade (SCHDO), que é um serviço de atendimento secundário localizado no Departamento de Clínica Especializadas, situado à Rua Marechal Deodoro, 496. Estima-se que existam cerca de 15000 diabéticos em Juiz de Fora, para uma população de 456796 habitantes (Censo 2000 - IBGE).

O SCHDO é uma referência de longa data para pacientes hipertensos com complicações e diabéticos usuários de insulina, que vão encaminhados dos ambulatórios de endocrinologia e cardiologia.

Os pacientes inscritos contam com o atendimento de uma equipe multiprofissional composta por 4 endocrinologistas, 5 cardiologistas, 3 clínicos gerais, 2 nefrologistas, 2 oftalmologistas, 1 cirurgião especializado em cirurgia bariátrica e 1 enfermeira com treinamento em educação para diabéticos – esta fornece informações sobre uso da insulina, alimentação, hipoglicemias, cuidados com os pés, dentre outras orien-

tações. O serviço conta ainda com 2 auxiliares operacionais de serviços, 1 auxiliar administrativo e 1 digitador.

As consultas mensais são realizadas pelos endocrinologistas (que preenchem os prontuários). Se necessário os pacientes são novamente encaminhados à enfermeira para reforço das orientações sobre os cuidados gerais. Semanalmente ocorrem reuniões de grupos de diabéticos, supervisionadas pela equipe do serviço, para discussões de temas de interesse dos pacientes, como nutrição, incentivo a atividades físicas, intercorrências e cuidados com os pés. O Serviço dispensa por mês cerca de 4000 frascos de insulina NPH, 220000 comprimidos de glibenclamida (5 mg) e 100000 de metformina (850 mg), além de 425000 comprimidos de captopril (25mg), 375000 de propranolol (40 mg) e 400000 de hidroclorotiazida (25 mg).

Apesar de haver alguns trabalhos enfocando a realidade regional do controle do diabetes na saúde pública (8, 42), até o presente momento não existem estudos em nosso meio avaliando a eficácia e eficiência das atuais políticas governamentais, no que se refere à promoção da saúde e à redução do impacto econômico gerado pelo diabetes melito.

Não obstante a adequada organização do SCHDO, ainda não foi conduzida nenhuma pesquisa avaliando o perfil dos pacientes inscritos, a eficácia das medidas adotadas e seu impacto econômico para o Sistema Único de Saúde.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo principal

Avaliar o perfil dos usuários de insulina do município de Juiz de Fora, procurando aferir:

- a) as indicações do uso da insulina;
- b) o tempo de uso da insulina;
- c) a frequência do uso concomitante de hipoglicemiantes orais;
- d) as doses médias utilizadas de insulinas e hipoglicemiantes;
- e) a aderência ao tratamento;
- f) a prevalência de hipertensão arterial e obesidade nesse grupo de pacientes;
- g) a presença de complicações agudas (hipoglicemias e cetoacidose).

1.1.2 Objetivos secundários

- a) mensurar o nível de controle glicêmico desses pacientes ao longo de 5 anos (de 1998 a 2002);
- b) levantar o custo do tratamento desses pacientes para o SUS, confrontado este dado com os gastos em hospitalização por diabetes melito no município.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Serão incluídos na amostra os prontuários de pacientes (coorte) inscritos no SCHDO até o ano de 1998, que tenham comparecido a pelo menos seis consultas por ano. Não haverá qualquer tipo de intervenção nos pacientes e nem identificação dos mesmos quando da publicação dos resultados.

Os prontuários que apresentarem alguma informação duvidosa ou que não estiverem completamente preenchidos serão excluídos do estudo.

As médias glicêmicas dos anos de 1998 a 2002 (intervalo de 5 anos) serão anotadas para posterior análise.

Visando responder às questões propostas no objetivo principal e avaliar o perfil dos pacientes, serão levantados os seguintes dados, tendo como base o ano de 2002: número de matrícula no SCHDO; idade, cor e gênero do paciente; presença de hipertensão arterial; duração da hipertensão em anos; classificação do diabetes (de acordo com a informação do prontuário); duração do diabetes em anos; idade de início do diabetes; média do índice de massa corporal (IMC); dose média diária de insulina NPH e insulina regular em U/kg/dia; dose média diária de glibenclamida e metformina em mg/dia; número de aplicações diárias de insulina NPH e insulina regular e o número de tomadas diárias de glibenclamida e metformina;

Ainda dentro do objetivo principal, a aderência ao tratamento será mensurada através do número de transgressões alimentares e medicamentosas registradas ao longo do ano, e a presença de complicações agudas será avaliada pelo número de episódios de hipoglicemia e cetoacidose durante o ano;

Em relação aos objetivos secundários, os dados referentes às médias da glicemia nos anos de 1998, 1999, 2000, 2001 e 2002, terão por objetivo verificar como

evoluiu o controle metabólico dos pacientes ao longo destes cinco anos. Será ainda registrado se o paciente fez ou não automonitorização durante o ano de 2002.

Para a análise de custos, será calculada a dose total de insulina NPH, insulina regular, glibenclamida e metformina utilizadas em 2002 a fim de se determinar o custo anual desses pacientes. Serão utilizados dados do Ministério da Saúde e da Secretaria de Saúde de Juiz de Fora para estimar o custo com as internações que tiveram como causa principal o diabetes melito.

Os dados colhidos serão anotados em um formulário elaborado pelo pesquisador (ver Anexo) e serão armazenados em uma banco de dados do *software* ACCESS[®] versão 2000. A análise estatística descritiva e inferencial dos resultados será realizada nos *softwares* SPSS[®] versão 11 e Minitab[®] versão 13.

Após a análise dos resultados, serão elaborados dois artigos científicos, a serem enviados para publicação, versando sobre os seguintes temas:

1. Avaliação do uso de insulina em uma população fechada de uma cidade brasileira;
2. Custo anual do tratamento de pacientes usuários de insulina, em comparação com o custo anual de internações por diabetes melito em uma população fechada de uma cidade brasileira.

O presente projeto foi avaliado e autorizado pela chefia do Departamento de Clínicas Especializadas do SUS – Juiz de Fora.

3 CRONOGRAMA

Atividade	Meses
Elaboração dos formulários	0
Coleta de dados	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12
Digitação dos dados	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12
Levantamento bibliográfico	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12
Análise dos dados	13, 14
Elaboração do primeiro artigo	15
Elaboração do segundo artigo	16
Envio dos artigos para publicação	17
Preparação da tese	17
Defesa da tese	18

OBS: Os números na segunda coluna referem-se aos meses contados a partir da aprovação do projeto pelo Comitê de Ética da UNIFESP.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FUNASA. Guia de vigilância epidemiológica - Diabetes Mellitus. In: <http://www.funasa.gov.br/pub/GVE/GVE0505A.htm>; 2003.
2. Estudo multicêntrico sobre a prevalência do diabetes mellitus no Brasil. Informe Epidemiológico do SUS 1992;1:47-73.
3. 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):977-986.
4. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352(9131):837-53.
5. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995;28(2):103-17.
6. McCrimmon RJ, Frier BM. Hypoglycaemia, the most feared complication of insulin therapy. Diabete Metab 1994;20(6):503-12.
7. Bonnici F. Hypoglycaemia during human insulin therapy. S Afr Med J 1989;76(7):385-6.
8. Almeida HGG, Campos JJB, Kfoury C, Tanita MT, Dias AE, Souza MM. Perfil de pacientes diabéticos tipo 1: insulino terapia e automonitorização. Rev Assoc Med Bras 2002;48(2):151-5.

9. Dib SA. Automonitorização da glicemia no diabetes mellitus do tipo 1: um investimento com retorno garantido. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000;44(3):193-4.
10. Bryden KS, Neil A, Mayou RA, Peveler RC, Fairburn CG, Dunger DB. Eating habits, body weight, and insulin misuse. A longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(12):1956-60.
11. Ney D, Stubblefield N, Fischer C. A tool for assessing compliance with a diet for diabetes. *J Am Diet Assoc* 1983;82(3):287-90.
12. Larger E, Rufat P, Dubois-Laforgue D, Ledoux S. Insulin therapy does not itself induce weight gain in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(10):1849-50.
13. Kanoun F, Ben Amor Z, Zouari B, Ben Khalifa F. Insulin therapy may increase blood pressure levels in type 2 diabetes mellitus. *Diabete Metab* 2001;27(6):695-700.
14. White Jr. JR, Davis SN, Cooppan R, Davidson MB, Mulcachy K, Manko GA, et al. Clarifying the role of insulin in type 2 diabetes management. *Clin Diabetes* 2003;21(1):14-21.
15. Taylor R, Davies R, Fox C, Sampson M, Weaver JU, Wood L. Appropriate insulin regimens for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(11):1612-18.
16. Mudaliar S, Edelman SV. Insulin therapy in type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30(4):935-82.
17. Morimitsu LK, Dib SA. Fundamentos para insulinoterapia. *Diagnóstico & Tratamento* 2000;5(4):28-34.
18. Lorenz RA. Modern insulin therapy for type 1 diabetes mellitus. *Prim Care* 1999;26(4):917-29.

19. Herbst KL, Hirsch IB. Insulin strategies for primary care providers. *Clin Diabetes* 2002;20(1):11-17.
20. Hayward RA, Manning WG, Kaplan SH, Wagner EH, Greenfield S. Starting insulin therapy in patients with type 2 diabetes: effectiveness, complications, and resource utilization. *Jama* 1997;278(20):1663-9.
21. Scionti L, Misericordia P, Santucci A, Santeusanio F, Brunetti P. A simple clinical approach to discriminate between "true" and "pseudo" secondary failure to oral hypoglycaemic agents. *Acta Diabetol* 1992;29(1):20-4.
22. Groop L, Schalin C, Franssila-Kallunki A, Widen E, Ekstrand A, Eriksson J. Characteristics of non-insulin-dependent diabetic patients with secondary failure to oral antidiabetic therapy. *Am J Med* 1989;87:183-90.
23. Zargar AH, Masoodi SR, Laway BA, Wani AI, Bashir MI. Response of regimens of insulin therapy in type 2 diabetes mellitus subjects with secondary failure. *J Assoc Physicians India* 2002;50(5):641-6.
24. Olsson PO, Lindström T. Combination-therapy with bedtime NPH insulin and sulphonylureas gives similar glycaemic control but lower weight gain than insulin twice daily in patients with type 2 diabetes. *Diabete Metab* 2002;28:272-77.
25. Yki-Järvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(4):758-67.
26. Strowig SM, Aviles-Santa ML, Raskin P. Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and troglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(10):1691-8.
27. Jaber LA, Nowak SN, Slaughter RR. Insulin-metformin combination therapy in obese patients with type 2 diabetes. *J Clin Pharmacol* 2002;42(1):89-94.

28. Gomez R, Mokhashi MH, Rao J, Vargas A, Compton T, McCarter R, et al. Metformin adjunctive therapy with insulin improves glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus: a pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(8):1147-51.
29. Rosenstock J, Park GD, Zimmerma J. Basal insuline glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. *Diabetes Care* 2000;23(8):1137-42.
30. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Jr., Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24(4):631-6.
31. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317(7160):720-6.
32. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2002. *Diabetes Care* 2003;26(3):917-932.
33. Brown J, Nichols G, Glauber H, Bakst A. Type 2 diabetes: incremental medical care costs during the first 8 years after diagnosis. *Diabetes Care* 1999;22(7):1116-1124.
34. Caro JJ, Ward AJ, O'Brien JA. Lifetime Costs of Complications Resulting From Type 2 Diabetes in the U.S. . *Diabetes Care* 2002;25(3):476-481.
35. Gray A, Raikou M, McGuire A, Fenn P, Stevens R, Cull C, et al. Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). *BMJ* 2000;320(7246):1373-1378.
36. Leichter SB. The business of insulin: a relationship between innovation and economics. *Clin Diabetes* 2003;21(1):40-42.

37. O'Brien J, Shomphe L, Kavanagh P, Raggio G, Caro J. Direct medical costs of complications resulting from type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 1998;21(7):1122-1128.
38. Ramsey S, Summers KH, Leong SA, Birnbaum HG, Kemner JE, Greenberg P. Productivity and Medical Costs of Diabetes in a Large Employer Population. *Diabetes Care* 2002;25(1):23-29.
39. Donnan P, Leese G, Morris A. Hospitalizations for people with type 1 and type 2 diabetes compared with the nondiabetic population of Tayside, Scotland: a retrospective cohort study of resource use. *Diabetes Care* 2000;23(12):1774-1779.
40. Hospital Admission Guidelines for Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002;25(suppl 1):109S.
41. Gagliardino J, Williams R, Clark C. Using hospitalization rates to track the economic costs and benefits of improved diabetes care in the Americas: a proposal for health policy makers. *Diabetes Care* 2000;23(12):1844-1846.
42. Silveira VMF, Menezes AMB, Post CLA, Machado EC. Uma amostra de pacientes com diabetes tipo 1 no sul do Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001;45(5):433-40.
-