

O que há de novo?

Insulina degludeca para pacientes com diabetes mellitus tipos 1 e 2

Diabetes mellitus (DM) compreende um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia, resultante de falhas na secreção e/ou na ação da insulina^{1,2}. Os diferentes tipos de DM são causados por uma interação complexa de fatores genéticos, ambientais, imunológicos e de estilo de vida³. No período de abril de 2012 a março de 2013, o DM foi responsável por 56.761 óbitos no Brasil⁴.

O DM tipo 1 (5% a 10% dos casos) é a deficiência de insulina que resulta da destruição de células betapancreáticas, principalmente por mecanismo autoimune^{1,3}.

O DM tipo 2 (90% a 95% dos casos) é caracterizado por baixa secreção e resistência à insulina, produção hepática excessiva de glicose e metabolismo anormal das gorduras^{1,3}. Geralmente, é diagnosticado em indivíduos com mais de 40 anos, embora possa ocorrer em qualquer idade. A maioria das pessoas com DM tipo 2 tem sobrepeso, 80% ou mais têm obesidade, particularmente com acúmulo de tecido adiposo na região abdominal^{1,3}.

Os sinais e sintomas de hiperglicemia acentuada incluem poliúria, polidipsia, perda de peso, às vezes com polifagia, e visão borrada¹. No DM tipo 1, o início geralmente é abrupto, com sintomas contundentes. O DM tipo 2 é frequentemente assintomático nos estádios ini-

ciais e pode permanecer sem diagnóstico por muitos anos¹.

As complicações tardias do DM incluem retinopatia, nefropatia, neuropatias periférica e autonômica, doença aterosclerótica cardiovascular, doença arterial periférica e cerebrovascular^{1,2}. Hipertensão e dislipidemias são frequentemente encontradas em pacientes com DM^{1,2}.

Índices de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) acima de 7% estão associados a um risco progressivamente maior de complicações tardias¹. Por isso, recomenda-se, como alvo do tratamento, alcançar e manter HbA_{1c} inferior a 7%, sem causar hipoglicemia^{1,3,5}. Todavia, sabe-se que este desfecho sofre influência de diversos fatores, incluindo anemia, anormalidades da hemoglobina, insuficiência renal crônica, extremos de hipo e hiperglicemia, e uso de vitaminas C ou E¹.

Os objetivos terapêuticos gerais para pacientes com DM são: controlar sintomas agudos da doença, prevenir complicações tardias e reduzir a taxa de mortalidade associada à doença. Isso pode ser conseguido por meio de medidas não-farmacológicas e farmacológicas^{3,5}.

A terapêutica inicial não-farmacológica do DM tipo 2 consiste, primariamente, em dieta e atividade física regular. Tais medidas são indispensáveis em todos

os casos, mesmo quando se utilizam medicamentos^{2,3}. Deve-se lançar mão de tratamento farmacológico quando as medidas iniciais forem insuficientes para controlar a glicemia, mesmo em pacientes com boa adesão a estas, ainda que não apresentem queixas e tenham boa qualidade de vida³.

A insulina humana de longa ação considerada como primeira escolha para pacientes com DM tipos 1 e 2 é a isófana (NPH). A insulina glargina e a insulina detemir são análogas à insulina, também de longa ação, e constituem alternativas à insulina NPH⁶.

A insulina degludeca é o terceiro análogo da insulina humana de longa ação. Está disponível em duas concentrações: 100 e 200 unidades/mL. Quando administrada por via subcutânea, forma um depósito de multihexâmeros, os quais permitem que a insulina seja liberada de forma lenta e contínua na circulação. O tempo de ação é superior a 40 horas, e a meia-vida terminal é superior a 25 horas⁷⁻⁹.

A insulina degludeca é comparável (não inferior) às insulinas glargina e detemir, em termos de controle glicêmico (HbA_{1c}), em pacientes com DM tipo 1; também é comparável à insulina glargina naqueles com DM tipo 2,9. Não foi encontrado estudo comparativo direto entre a insulina degludeca e a insulina NPH em pacientes com DM tipos 1 ou 2, ou com insulina detemir em DM tipo 2.

Embora alguns estudos sugiram que a nova insulina produz menos hipoglicemia noturna do que a glargina e a detemir em pacientes com DM tipo 2, tal

diferença foi obtida apenas quando se considerou como horário noturno o período de 0h às 6h [RR (risco relativo) 0,69 (IC95% 0,59-0,81)]. Este dado não foi reproduzido quando se considerou o período de 22h às 6h ou de 0h às 8h [RR 0,89 (IC95% 0,47-1,72)]⁹.

Entre as limitações metodológicas dos estudos que avaliaram a insulina degludeca estão a ausência de cegamento (estudos abertos) e as exclusões de pacientes com hipoglicemia grave recorrente e/ou doença cardiovascular, incluindo acidente vascular encefálico (AVE), insuficiência cardíaca descompensada (NYHA III ou IV)^α, infarto do miocárdio, angina instável, cirurgia de revascularização ou angioplastia e hipertensão tratada e descompensada, ou grave não tratada. Tais exclusões limitam a aplicabilidade dos resultados desses estudos aos pacientes com maior risco de hipoglicemia e de efeitos adversos cardiovasculares⁶⁻⁹.

A frequência de hipoglicemia grave foi similar entre os grupos tratados com insulina degludeca e os tratados com as outras insulinas [10% a 12% (no DM tipo 1); < 5% (no DM tipo 2)]. Mortes e outros eventos adversos graves também tiveram frequência similar nos diferentes grupos⁶.

Uma meta-análise de ensaios clínicos, conduzida pela U.S. Food and Drug Administration - FDA, sugeriu um aumento de cerca de 60% na incidência de complicações cardiovasculares (desfecho composto que incluiu infarto do miocárdio não fatal, AVE não fatal e morte cardiovascular, até 7 dias após a descontinuação) nos grupos tratados com

^α Classificação da capacidade funcional segundo a New York Heart Association (NYHA). Classe I: pacientes com cardiopatia, mas sem limitações para atividades físicas. Atividades físicas normais não causam fadiga exagerada, palpitações, dispnéia ou dor anginosa; Classe II: pacientes com cardiopatia que resulta em pequena limitação das atividades físicas. Não há desconforto em repouso. As atividades físicas normais causam fadiga, palpitação, dispnéia ou dor anginosa; Classe III: pacientes com cardiopatia que resulta em evidente limitação das atividades físicas. Não há desconforto em repouso. Atividades físicas mínimas causam fadiga, palpitação, dispnéia ou dor anginosa; Classe IV: pacientes com cardiopatia que os torna incapacitados para realizar qualquer atividade física sem desconforto. Os sintomas de insuficiência cardíaca ou de síndrome anginosa podem estar presentes mesmo durante o repouso. As tentativas de empreender qualquer atividade física resultam em aumento do desconforto.

a insulina degludeca em relação aos controles (70/5.794 versus 21/3.461) [hazard ratio: 1,67 (IC95%: 1,01-2,75)]^{6,10}.

Até o momento, não foi encontrada vantagem no uso da insulina degludeca em relação às insulinas NPH, glargina ou detemir, para desfechos clínicos relevantes, no tratamento de pacientes com DM tipos 1 ou 2.

Referências bibliográficas

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014. [acesso em: 09 Dez 2015]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/images/pdf/diretrizes-sbd.pdf>.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010; 33(Suppl 1):S62-S9.
3. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed: McGraw-Hill Education; 2015. Disponível em: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1130&Sectionid=79757581> [acesso em: 18 Nov. 2015]
4. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. [acesso em: 27.05.2014]. Disponível em: www.datasus.gov.br.
5. Weinert LS, Leitão CB, Schaan BD. Antidiabéticos. In: Fuchs FD, Wannmacher L (eds.). *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional*. 4a. edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 1012-1028.
6. Anonymous. Insuline degludec. Uncertainty over cardiovascular harms. *Prescribe International* June 2014. 23(150): 149.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Type 1 diabetes: insulin degludec. Published: 10 September 2013. [acesso em: 12 Nov 2015]. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/advice/esnm24/chapter/Key-points-from-the-evidence>.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes: insulin degludec. Published: 10 September 2013. [acesso em: 12 Nov 2015]. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/advice/esnm25/chapter/Key-points-from-the-evidence>.
9. Scottish Medicines Consortium. Re-submission: Insulin degludec (Tresiba®) 100 units/mL solution for injection in pre-filled pen or cartridge and 200 units/mL solution for injection in pre-filled pen. SMC No. (856/13). Published 10 March 2014. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/insulin_degludec_Tresiba_Resubmission_FINAL_Feb_2014_for_website.pdf
10. United States of America. Food and Drug Administration. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. FDA Briefing Document: Insulin Degludec and Insulin Degludec/Aspart. NDA 203313 and NDA 203314. November 8, 2012. [acesso em: 18 Nov. 2015]. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM327015.pdf>