DOSSIÊ PARA SOLICITAÇÃO DA INCORPORAÇÃO DE INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA, NO TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1, NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO

Karla F S de Melo

Luciana Bahia

Luiz Alberto A Turatti

Walter Minicucci

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES,

SBEM, SBP, ADJ, ANAD & FENAD

2016

O “Dossiê para solicitação da incorporação de insulinas análogas de ação rápida, no tratamento de indivíduos com diabetes mellitus tipo 1, no Sistema Único de Saúde brasileiro” tem como objetivo dar suporte à gestão e à tomada de decisão quanto à incorporação, na lista dos medicamentos disponibilizados pelo Sistema único de Saúde (SUS), de insulinas análogas de ação rápida para todos indivíduos com diabetes tipo 1 no Brasil.

O dossiê é composto por uma introdução comum e 4 documentos distintos, a saber:

1 – Introdução;

2 - Efetividade e segurança das insulinas análogas de ação rápida no tratamento de indivíduos com diabetes mellitus tipo 1: revisão sistemática da literatura;

3 - Estudo multicêntrico sobre qualidade de vida e utilidades relacionadas às hipoglicemias em indivíduos com diabetes mellitus tipo 1, no Sistema Público de Saúde brasileiro;

4 - Modelo de Custo-Utilidade para a avaliação do uso de insulinas análogas de ação rápida para indivíduos com Diabetes Mellitus Tipo 1;

5 - Análise de Impacto Orçamentário de insulinas análogas de ação rápida para indivíduos com Diabetes Mellitus Tipo 1 no Sistema Único de Saúde brasileiro;

6 – Conclusões

Este dossiê é subscrito pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), Associação de Diabetes Juvenil (ADJ), Associação Nacional de Assistência ao Diabético (ANAD) e Federação Nacional de Associações e Entidades de Diabetes (FENAD).

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....6

1.1 Diabetes Mellitus Tipo 1 6

1.2 Tratamento de Indivíduos com DM1 7

1.3 Custos do Diabetes 9

1.4 Insulinoterapia 10

1.5 Insulinas Análogas de Ação Rápida 11

1.6 Qualidade de Vida e Hipoglicemias 13

1.7 Análises Econômicas 14

2. EFETIVIDADE E SEGURANÇA DAS INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA NO TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO . Revisão Sistemática da Literatura.....16

Lista de Figuras 17

Lista de Quadros 18

2.1 RESUMO 19

2.2 OBJETIVOS 22

2.3 MÉTODOS 23

2.3.1 Desenho do estudo 23

2.3.2 Critérios para inclusão dos estudos 23

2.3.3 Métodos para identificação dos estudos 24

2.3.4 Seleção dos estudos 25

2.3.5 Avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos..... 25

2.3.6 Apresentação dos resultados 27

2.3.7 Unidade de análise 27

2.3.8 Dados faltantes 27

2.3.9 Avaliação da heterogeneidade 27

2.3.10 Análise de Subgrupo 28

2.3.11 Análise de sensibilidade 28

2.3.12 Avaliação da qualidade da evidência 28

2.3.13 Potenciais conflitos de interesses: 29

2.4 RESULTADOS 30

2.4.1 Resultado da busca 30

2.4.2 Descrição dos estudos incluídos 30

2.4.3 Estudos excluídos 36

2.4.4 Risco de viés dos estudos incluídos 36

2.4.5 Efeitos da intervenção 48

2.4.6 Análises de SubgrupoS 58

2.4.7 Qualidade da evidência /Sumário dos achados (GRADE) 68

2.5 DISCUSSÃO 71

2.6 CONCLUSÕES 80

APÊNDICE 81

3. ESTUDO MULTICÊNTRICO SOBRE QUALIDADE DE VIDA E UTILIDADES RELACIONADAS ÀS HIPOGLICEMIAS EM INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 NO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE BRASILEIRO 87

3.1 OBJETIVOS 87

3.2 MÉTODOS. 87

3.3 RESULTADOS 90

3.4 DISCUSSÃO 94

4. MODELO DE CUSTO-UTILIDADE PARA A AVALIAÇÃO DO USO DE INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA PARA INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 98

4.1 ESCOPO 97

4.2 MODELO 98

4.3 CUSTOS..... 99

4.4 EFETIVIDADE DA INTERVENÇÃO..... 101

4.5 UTILIDADES 101

4.6 LIMIAR DE DISPOSIÇÃO A PAGAR 102

4.7 RESULTADOS 102

4.8 CONCLUSÕES 113

5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA PARA INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO 115

5.1 Análise de Impacto Orçamentário para a População Total de DM1..... 115

5.1.1 Compra 100% em Frascos de 10 mL 118

5.1.2 Compra 100% em Tubetes de 03 mL 120

5.1.3 Mix de Tubetes e Frascos..... 123

5.2 Análise de Impacto Orçamentário para a População Menor de 18 Anos 125

5.2.1 Compra 100% em Frascos de 10 mL 126

5.2.2 Compra 100% em Tubetes de 03 mL 128

5.2.3 Mix de Tubetes e Frascos..... 130

6. CONCLUSÕES 127

7. REFERÊNCIAS… 135

8. ANEXOS 146

1 - INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Diabetes Mellitus Tipo 1

Diabetes mellitus (DM) compreende um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção ou ação da insulina, ou ambos. A hiperglicemia crônica do diabetes é associada a lesões, disfunções e falências de vários órgãos e sistemas (Diretrizes SBD 2015). A classificação atual do DM, proposta pela OMS, inclui quatro classes clínicas: DM tipo 1, DM tipo 2, outros tipos específicos de DM e o DM gestacional (Alberti 1999). O diabetes tipo 1 (DM1) responde por 5 a 10% dos casos de diabetes, predomina nas populações caucasianas e é decorrente de efeitos genéticos, ambientais e imunológicos sinérgicos. A fase subclínica da doença caracteriza-se pela invasão linfocitária específica das células β das ilhotas de Langerhans, responsável pela insulite linfocitária autoimune e pela produção de autoanticorpos contra várias proteínas das ilhotas. Este processo acarreta destruição gradual e progressiva das células β das ilhotas de Langerhans e posterior falência da secreção pancreática de insulina, determinando a dependência permanente de insulina exógena para a homeostase glicêmica. Na maioria dos casos de DM1 esta destruição das células β é autoimune (DM1A), porém existem casos em que não há evidências de autoimunidade e, portanto, são referidos como DM1 idiopático ou DM1B (Diretrizes SBD 2015, Alberti 1999, Posicionamento SBD 2012).

A incidência de DM1 mostra acentuada variação geográfica, e apresenta taxas por 100 mil indivíduos, com menos de 15 anos de idade, que correspondem a 38,4 na Finlândia, 7,6 no Brasil e 0,5 na Coreia (Onkamo 1999). Atualmente, sabe-se que a incidência de DM1 vem aumentando, particularmente na população infantil com menos de 5 anos de idade (Karvonen 2000). Embora o DM1 seja apenas uma pequena parcela do número total de pessoas com diabetes no mundo, é a forma predominante entre os grupos etários mais jovens. No Brasil não há dados suficientes de prevalência, e os estudos de incidência de DM1 são escassos. A maior incidência disponível foi verificada nas cidades de Londrina (12,7 em 100.000 habitantes/ano) e Passo Fundo (12 em 100.000 habitantes/ano), e a menor incidência na cidade

de Campina Grande (1,8 em 100.000 habitantes/ano) (Campos 1998, Lisboa 1998, Ramos 1995).

1.2 Tratamento de Indivíduos com DM1

A terapia com insulina é essencial à sobrevivência dos pacientes com DM1. O DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) e o EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study*) estabeleceram que a melhora do controle glicêmico, por meio da insulinoterapia intensiva, reduz significativamente o risco de desenvolvimento e progressão das complicações microvasculares do diabetes, e provavelmente das doenças macrovasculares (The DCCT Research Group 1993, Nathan 2005, Nathan 2009). Estes achados estabeleceram os objetivos atuais do tratamento do DM1 que consistem em: obtenção e manutenção de euglicemia, com redução do risco de hipoglicemia, e utilização de uma reposição fisiológica de insulina, sem comprometimento da qualidade de vida e da rotina dos portadores de DM1.

A glicação de várias proteínas é aumentada em pessoas com diabetes, comparadas às pessoas sem diabetes. Entre estas proteínas, a hemoglobina glicada (HbA1c) é a mais utilizada para avaliação do controle glicêmico, e o seu nível reflete os valores da glicemia dos últimos dois a três meses, relacionado à meia-vida das hemoglobinas. O nível de hemoglobina glicada prediz o risco de desenvolvimento de complicações microvasculares e macrovasculares, em pacientes com DM1, porque ela reflete as sequelas graves da glicação, como a nefropatia e a retinopatia diabética que ocorrem devido aos danos causados por produtos avançados de glicação. Estudos epidemiológicos grandes como o DCCT e o UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) indicaram que hemoglobina glicada maior do que 7% está associada com aumento significativo no risco de complicações microvasculares e macrovasculares do DM, independente do tratamento utilizado. Uma revisão sistemática recente avaliou o significado das glicemias de jejum e pós-prandiais sobre o nível da HbA1c. Os autores demonstraram que a glicemia pós-prandial apresenta uma associação mais estreita com a hemoglobina glicada do que a glicemia de

jejum e recomendam uma atenção especial quanto à monitorização e o tratamento das glicemias pós-prandiais, com o objetivo de reduzir o risco de desenvolvimento de complicações crônicas do diabetes (Ketema 2015).

Apesar das recomendações para utilização da insulinoterapia intensiva e obtenção de bom controle glicêmico, no Brasil, o controle destes pacientes é inadequado. Mendes e colaboradores (2010) realizaram um estudo multicêntrico incluindo as 10 maiores cidades do Brasil, envolvendo 6.701 portadores de diabetes (15% DM1 e 85% DM2), e demonstraram que a prevalência de controle glicêmico inadequado (HbA1c > 7%) é de 76%, sendo mais comum entre os portadores de DM1 (90%) quando comparado aos portadores de DM2 (73%) (Mendes 2010). Um estudo multicêntrico de DM1 no Brasil, envolvendo 3.591 pacientes, atendidos em unidades secundárias e terciárias da saúde pública, também mostrou dados alarmantes. Entre os adultos, somente 13,2% apresentavam níveis de hemoglobina glicada < 7% (Gomes 2012A). Considerando alvos específicos para crianças que atualmente foram reduzidos, apenas 23,2% apresentavam bom controle (Gomes 2013). Entre todos os pacientes do estudo quase a metade (47,5%) apresentavam níveis de hemoglobina glicada ≥ 9% (Gomes 2012). Outra análise dos dados desse estudo demonstrou as diferenças dos níveis de hemoglobina glicada entre os indivíduos de classes sociais alta, média, baixa e muito baixa, respectivamente 8,7%, 9,2%, 9,3% e 9,7% (Gomes 2012B). É importante ressaltar que os custos médios anuais, relacionados à assistência ao portador de diabetes, aumentam significativamente com o aumento da hemoglobina glicada, bem como a frequência de internações hospitalares por complicações agudas, na presença de complicações crônicas associadas ao diabetes (Gilmer 1997, The DCCT Research Group 1993).

A hiperglicemia prolongada é o fator determinante para o desenvolvimento das complicações da doença, como demonstrado inequivocamente pelo estudo DCCT. A manutenção dos níveis de hemoglobina glicada dentro dos limites recomendados (≤7% para adultos e ≤7,5% para crianças e adolescentes) é fundamental para evitar ou retardar a ocorrência das complicações do diabetes. Porém, as estratégias de tratamento intensivo para atingir a normoglicemia aumentam consistentemente o risco de

hipoglicemias. Hipoglicemias iatrogênicas, causadas por doses inadequadas de insulina, acometem até 90% das pessoas em insulinoterapia, sendo um fator limitante para a adequação da terapêutica e uma barreira difícil de transpor para a obtenção de controle glicêmico adequado (The DCCT Research Group 1991). Como observado em vários estudos, a intensificação do controle metabólico aumenta a frequência de hipoglicemia (The DCCT Research Group 1993). No entanto, o risco de hipoglicemia pode ser reduzido com a adequação da insulinoterapia, como sugerem os dados do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Durante o transcorrer deste estudo a incidência desta complicação diminuiu substancialmente (Egger 1997, The DCCT Research Group 1997, Agardh 1983). É importante ressaltar que embora a recuperação da função cerebral, em geral, seja completa após coma hipoglicêmico, pode haver sequela permanente, com déficit neurológico significativo nas crianças em idade pré-escolar (Hirsch 2005). Portanto, é mandatória a utilização de esquemas terapêuticos que reduzam a incidência, principalmente, de hipoglicemias graves e noturnas, para as crianças e adolescentes com DM1.

1.3 Custos do Diabetes

Além da elevada morbidade e mortalidade, o diabetes é responsável por um considerável aumento na utilização de recursos de saúde, sendo uma ameaça financeira para vários sistemas de saúde do mundo. Nos Estados Unidos o gasto de saúde anual é 6 vezes maior para um indivíduo com DM1 em relação a uma pessoa sem diabetes e a maior parcela de custos decorre das hospitalizações por complicações (CDC 2012; ADA 2007).

Além disso, os custos médicos constituem apenas uma parcela dos custos decorrentes do diabetes e suas complicações, havendo um percentual significado de custos indiretos secundários à perda de produtividade com licença, aposentadoria e morte precoces (Abegunde 2007; Bahia 2011).

Cobas e colaboradores realizaram um estudo multicêntrico em 20 cidades brasileiras para estimar os custos médicos ambulatoriais para o tratamento de 3.180 indivíduos com DM1 atendidos em unidades do SUS. O

custo médio anual por paciente foi estimado em US$ 1.319,15 (convertido pelo valor médio dos anos de 2008-2010), sendo 52% decorrentes dos suprimentos para monitoramento domiciliar da glicemia (US$ 696,78) e 26,06% com insulina (US$ 343,78) (Cobas 2013).

Os custos aumentam com a maior duração da doença, controle glicêmico inadequado e presença de complicações micro e macrovasculares. Consequentemente um melhor controle metabólico dessa população significaria uma grande economia para os sistemas de saúde e para a sociedade.

1.4 Insulinoterapia

A insulinoterapia intensiva é realizada com a associação de uma insulina basal com uma insulina de ação rápida. A primeira com o objetivo de manter níveis constantes de insulina circulante em 24 horas (períodos entre as refeições e enquanto o paciente dorme), e a segunda sendo administrada antes das refeições, para controle da hiperglicemia pós-prandial. Para isso, a rede pública de saúde no Brasil dispõe da insulina humana de ação lenta (NPH - *Neutral Protamine Hagedorn*) e de ação rápida (regular). As desvantagens dessas insulinas, ditas convencionais são a variabilidade na absorção, com considerável variação intra e interpessoal, e picos séricos pronunciados, por vezes sobrepostos. Essas características levam a grandes variações na glicemia e difícil controle metabólico. Além disso, a insulina humana NPH possui um tempo de ação curto, exigindo múltiplas aplicações diárias; enquanto a insulina humana regular possui um tempo de ação longo, agindo por tempo maior do que o tempo para a absorção dos carboidratos da refeição (Hirsch 2005, Heise 2004, Bangstad 2009, Melo 2014).

O desenvolvimento de insulinas análogas, com modificações na estrutura molecular da insulina humana, teve corno objetivo a obtenção de melhores perfis farmacocinéticos, na tentativa de mimetizar a secreção fisiológica de insulina (secreção basal e pós-prandial) (Hirsch 2005, Heise 2004, Bangstad 2009, Melo 2014). Atualmente existem três opções de insulinas

análogas basais ou de ação prolongada (insulina degludeca, insulina detemir, insulina glargina) e três de insulinas análogas de ação rápida ou bolus (insulina asparte, insulina glulisina e insulina lispro).

1.5 Insulinas Análogas de Ação Rápida

As estruturas moleculares das insulinas análogas asparte, glulisina e lispro que permitem uma absorção mais rápida quando comparada à insulina humana regular, diferem discretamente da insulina humana. As insulinas glulisina e lispro possuem duas modificações de aminoácidos, enquanto a insulina asparte apresenta apenas uma substituição de aminoácido. Estas mudanças de aminoácidos estão localizadas, principalmente, na porção terminal da cadeia B da insulina e desestabilizam o processo de hexamerização. A insulina asparte possui a substituição da prolina na posição 28 pelo ácido aspártico; a insulina glulisina possui a substituição da asparagina na posição 3 pela lisina e a lisina na posição 29 pelo ácido glutâmico; e a lispro possui a inversão dos aminoácidos prolina e lisina nas posições 28 e 29 da insulina humana (Figura 1). Após a administração subcutânea das insulinas análogas a dissociação dos hexâmeros em dímeros e monômeros ocorre mais rapidamente quando comparada à insulina humana regular e elas são mais rapidamente absorvidas (de Luis 2013). Portanto, essas insulinas são mais adequadas para a metabolização dos carboidratos que apresentam pico de absorção (transformação em glicose circulante) entre 1 a 2 horas após a ingestão.

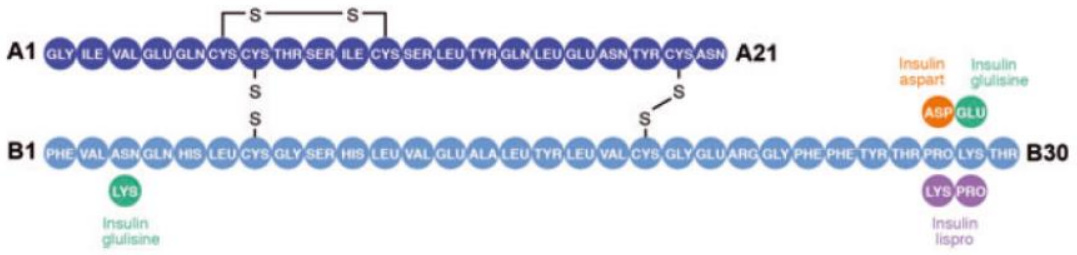


Figura 1 – Estruturas moleculares das insulinas análogas de ação rápida asparte, glulisina e lispro (Home 2012).

Os estudos de farmacocinética das três insulinas análogas de ação rápida, em portadores de DM1, demonstraram que elas possuem pico plasmático, aproximadamente, duas vezes maior e o tempo para atingir o pico é aproximadamente a metade, quando comparada à insulina humana regular. As insulinas análogas de ação rápida apresentam redução dos níveis para menos de 20% da concentração do pico após 4 horas da administração, enquanto a insulina humana regular ainda está sendo absorvida (Figura 2) (Home 2012).

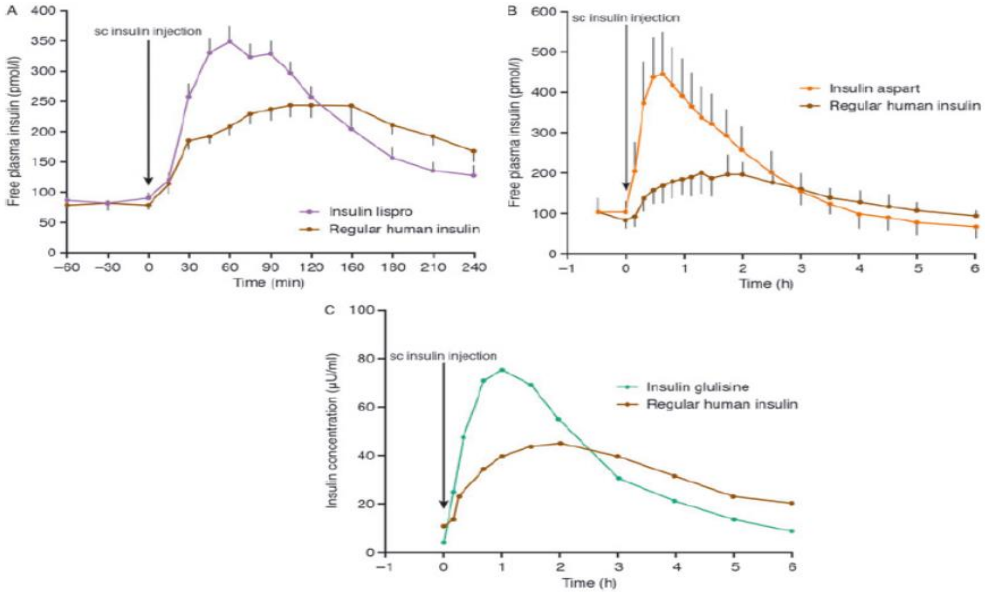


Figura 2 – Farmacocinética após administração subcutânea da insulina lispro (A), asparte e glulisina, comparadas à insulina humana regular (Home 2012).

Os dados farmacodinâmicos das insulinas análogas de ação rápida, comparados aos da insulina humana regular, administradas imediatamente antes das refeições, demonstram menor pico glicêmico pós-prandial, menor tempo para atingir o pico glicêmico e menor excursão glicêmica total (área sob a curva) para o período de 0 a 4 horas após a refeição (Home 2012).

Na maior parte dos estudos publicados de farmacodinâmica e farmacocinética, comparando as três insulinas análogas de ação rápida, têm sido demonstrado que a insulina glulisina parece ter um início de ação mais precoce do que as outras duas, especialmente em pacientes obesos. No

entanto, os perfis glicêmicos proporcionados por estas três insulinas análogas de ação rápida parecem semelhantes (Home 2012).

Estudos clínicos randomizados e controlados, comparando as insulinas análogas de ação rápida e a insulina humana regular, têm demonstrado (Home 2012, Rossetti 2008): a) glicemias mais baixas 1 e 2 horas após as refeições, contribuindo para a redução da HbA1c e do risco cardiovascular (Leiter 2005); b) menor risco de hipoglicemia pós-prandial tardia, associada à frequência menor de hipoglicemias noturnas e graves em portadores de DM1 (Home 2000); c) melhor qualidade de vida associada à flexibilidade no tratamento, avaliada por meio do questionário de satisfação com o tratamento do diabetes (DTSQ) (Rys 2011).

Estudos com adultos, crianças e adolescentes portadores de DM1 demonstram melhora da glicemia pós-prandial com a utilização das insulinas análogas de ação rápida, comparadas à insulina humana regular (Home 2000, DeVries 2003, Plank 2002, Holcombe 2002, Deeb 2001). Nestes estudos a insulina humana regular foi administrada 30 a 45 minutos antes das refeições principais, e as insulinas análogas de ação rápida foram administradas imediatamente antes das refeições principais. A recomendação para a aplicação da insulina humana regular, pelo menos, 30 minutos antes das refeições, possui uma adesão muito comprometida. Além disso, a flexibilidade em relação ao momento de aplicação da insulina prandial é fundamental no tratamento de crianças com DM1, tendo em vista que a recusa de parte da refeição poderá resultar em hipoglicemias. Pacientes que costumam apresentar este tipo de comportamento à mesa podem administrar as suas doses de insulinas análogas de ação rápida imediatamente após as refeições, sem comprometimento do controle glicêmico (Brunner 2000, Danne 2003).

1.6 Qualidade de Vida e Hipoglicemias

Os eventos de hipoglicemia podem ter dois tipos de efeitos sobre a qualidade de vida relacionada à saúde: consequência de curto prazo (sintomas desagradáveis do episódio em si, medo das situações de risco, p. ex.

motoristas) e de longo prazo (alterações comportamentais, medo de futuros episódios, ansiedade e relutância na implementação de esquema intensivo de insulina para melhor controle metabólico).

A qualidade de vida e a utilidade são conceitos diferentes que, no entanto, guardam relação entre si. O conceito de utilidade origina-se na teoria econômica que trata da tomada de decisão e busca desenvolver um modelo para representar como indivíduos tomam decisões quando confrontados com condições de incerteza, baseados em suas preferências individuais (Campolina 2006). As medidas de utilidade são obtidas solicitando-se aos indivíduos que façam julgamentos sobre seu estado de saúde, mudanças no estado de saúde ou desfechos, e têm como objetivo sumarizar uma diversidade de aspectos e conceitos relacionados à saúde e à qualidade de vida em uma medida única (Drummond 2005).

Utilizando os dados obtidos de utilidade para os pacientes, é possível calcular os Anos de Vida Ajustados pela Qualidade ou QALY (Quality-Adjusted Life Years), amplamente utilizados como parâmetro de efetividade clínica em análises econômicas de custo-utilidade. Graças ao seu uso frequente em avaliações econômicas, Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (QALYs) é uma medida muito apropriada de desfecho de qualidade de vida em determinados contextos e doenças (Drummond 2005).

Existem diversas abordagens metodológicas para estimativa de utilidades de estados de saúde, por exemplo, através de questionários validados (como o EQ-5D, o SF-6D e o HUI3), escala visual analógica ou experimentos de escolha discreta. No estudo descrito a seguir utilizou-se o EuroQol (EQ-5D) que é um instrumento genérico, multidimensional, que avalia o estado de saúde e enseja cinco domínios e já foi aplicado com sucesso em diversos estudos prévios conduzidos em inúmeros países, inclusive no Brasil (Santos 2016).

1.7 Avaliação Econômica

Foi desenvolvido um modelo simplificado de custo-utilidade para a avaliação do uso de insulinas análogas de ação rápida para DM1 (Capítulo 4), em comparação com a insulina humana regular já disponível no sistema de saúde pública brasileiro, bem como análise de impacto orçamentário (Capítulo 5) considerando as mesmas premissas.

No modelo proposto, a diferença de utilidade entre as intervenções deriva da incidência diferente de episódios de hipoglicemia entre os grupos, e seu consequente impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Os dados utilizados para efetividade da intervenção, probabilidades de episódios de hipoglicemias, e utilidades em saúde provém de estudos ainda não publicados, cujos dados foram fornecidos pela Sociedade Brasileira de Diabetes e são apresentados nos capítulos 3 e 4 deste dossiê.

2 - EFETIVIDADE E SEGURANÇA DAS INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA NO TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1

Revisão Sistemática da Literatura

Karla F S Melo[1,2]

Ana Luiza C Martimbianco[3]

Gustavo José M Porfirio[3]

Rachel Riera[3]

1 - Sociedade Brasileira de Diabetes

2 - Equipe de Diabetes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

3 - Centro Cochrane Brasil

Lista de Figuras

Figura 1 - Fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos 31
Figura 2 - Distribuição percentual do risco de viés por domínios. 48
Figura 3 - Gráfico de floresta: Glicemia pós-prandial (2 horas após o café da manhã) (mg/dl) 49
Figura 4 - Gráfico de floresta: Glicemia pós-prandial (duas horas após o almoço) (mg/dl) 50
Figura 5 - Gráfico de floresta: Glicemia pós-prandial (2 horas após o jantar) (mg/dl) 51
Figura 6 - Gráfico de floresta: Glicemia pós-prandial total (mg/dl) 52
Figura 7 - Gráfico de floresta: Contagem de episódios de hipoglicemia total 53
Figura 8 - Gráfico de floresta: Contagem de episódios de hipoglicemia total (Análise de Sensibilidade – exclusão de estudos com alto risco de viés) 54
Figura 9 - Gráfico de floresta: Contagem de episódios de hipoglicemia grave 55
Figura 10 - Gráfico de floresta: Contagem de episódios de hipoglicemia noturna 56
Figura 11 - Gráfico de floresta: Hemoglobina glicada (%) 57
Figura 12 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: adulto x crianças - glicemia pós-prandial (2 horas após o café da manhã) (mg/dl) 58
Figura 13 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: adulto x crianças - glicemia pós-prandial (2 horas após o almoço) (mg/dl) 59
Figura 14 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: adulto x crianças - glicemia pós-prandial (2 horas após o jantar) (mg/dl) 59
Figura 15 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: adulto x crianças - glicemia pós-prandial total (mg/dl) 60
Figura 16 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: adulto x crianças - contagem de episódios de hipoglicemia total 61
Figura 17 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: adulto x crianças - contagem de episódios de hipoglicemia grave 61
Figura 18 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: adulto x crianças - contagem de episódios de hipoglicemia noturna 62
Figura 19 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: adulto x crianças - hemoglobina glicada (%) 63
Figura 20 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: Insulina basal NPH versus insulinas de ação lenta - glicemia pós-prandial (2 horas após o café da manhã) (mg/dl) 64
Figura 21 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: Insulina basal NPH versus insulinas de ação lenta - glicemia pós-prandial (2 horas após o jantar) (mg/dl) 64
Figura 22 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: Insulina basal NPH versus insulinas de ação lenta- glicemia pós-prandial total (mg/dl) 65
Figura 23 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: Insulina basal NPH e outras insulinas basais de ação lenta - contagem de episódios de hipoglicemia total 66
Figura 24 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: Insulina basal NPH e outras insulinas basais de ação lenta - hipoglicemia noturna 66
Figura 25 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: Insulina basal NPH versus insulinas de ação lenta- contagem de episódios de hipoglicemia grave 67
Figura 26 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: Insulina basal NPH e outras insulinas basais de ação lenta - Hemoglobina glicada (%) 67

Lista de Quadros

Quadro 1 - Tabela de risco de viés (Colaboração Cochrane) 26
Quadro 2 - Características dos estudos incluídos 33
Quadro 3 - Características dos estudos excluídos 36
Quadro 4 - Análise do Risco de Viés dos estudos incluídos 37
Quadro 5 - Qualidade do corpo da evidência 69

2. EFETIVIDADE E SEGURANÇA DAS INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA NO TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1: Revisão Sistemática da Literatura

2.1 RESUMO

Introdução: O foco atual do tratamento do diabetes mellitus tipo 1 (DM1) inclui a obtenção e manutenção da normoglicemia, com redução do risco de hipoglicemia, e utilização de uma reposição fisiológica de insulina, sem comprometimento qualidade de vida e da rotina dos pacientes. Porém, as estratégias de tratamento intensivo para atingir a normoglicemia aumentam consistentemente o risco de hipoglicemia, que ocorre em até 90% dos pacientes. Ensaios clínicos randomizados (ECRs) comparando insulinas análogas de ação rápida e insulina humana regular têm mostrado benefícios adicionais das insulinas análogas no controle glicêmico e na qualidade de vida, com menor risco de hipoglicemia. Assim, é importante revisar sistemática e criticamente a literatura atual para fornecer as melhores evidências para dar suporte à decisão de incorporar ou não as insulinas análogas de ação rápida na lista dos medicamentos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Objetivos: Avaliar a efetividade e a segurança das insulinas análogas de ação rápida, comparadas à insulina humana regular em indivíduos com DM1.

Métodos: Revisão sistemática da literatura com metanálise, realizada segundo a metodologia do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Foi realizada busca eletrônica nas cinco principais bases de dados em saúde e busca manual em duas plataformas de registros de estudo em andamento. Foram incluidos ECRs que compararam o uso de qualquer insulina análoga rápida com insulina humana regular, em pessoas com DM1 e por pelo menos quatro semanas. Os desfechos primários foram: glicemia pós-prandial, hipoglicemia total, hipoglicemia noturna e hipoglicemia grave. Os desfechos secundários: hemoglobina glicada e qualidade de vida. A Tabela de Risco de Viés da Colaboração Cochrane foi utilizada para avaliar o risco de viés de cada estudo incluído e a ferramenta GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)* foi utilizada para classificar a qualidade do corpo da evidência obtida para cada desfecho proposto.

Resultados: Foram incluídos 22 ECRs, totalizando 6.235 pacientes. De modo geral, o risco de viés dos estudos foi variado (alto, incerto ou baixo). Os seguintes resultados foram observados:

- *Glicemia pós-prandial total:* Melhor controle com insulinas análogas de ação rápida (Lispro, Asparte e Glulisina) (diferença de média [DM] = 19,44 mg/dL; IC 95% = -21,49 a -17,39; participantes = 5.031; estudos = 15; evidência de qualidade baixa).
- *Hipoglicemia total:* taxa de risco 7% menor com as insulinas análogas de ação rápida (análise de sensibilidade excluindo dois estudos com alto risco de viés; taxa de risco = 0,93; IC 95% = 0,88 a 0,99; participantes = 6.180; estudos = 20; evidência de qualidade muito baixa).
- *Hipoglicemia grave:* Taxa de risco 32% menor com as insulinas análogas de ação rápida (Lispro, Asparte e Glulisina) (taxa de risco = 0,68; IC 95% = 0,60 a 0,77; participantes = 5.945; estudos = 15; evidência de qualidade moderada).
- *Hipoglicemia noturna:* Taxa de risco 45% menor com as insulinas análogas de ação rápida (Lispro ou Glulisina) (taxa de risco = 0,55; IC 95% = 0,40 a 0,76; participantes = 1.995; estudos = 8; evidência de qualidade muito baixa).
- *Hemoglobina glicada:* Melhor controle com insulina análoga rápida (Lispro ou Asparte) (DM -0,13; IC95% -0,16 a -0,10; participantes = 5.204; estudos = 15; evidência de qualidade baixa).
- Qualidade de vida: Não foi possível agrupar os dados dos cinco estudos que avaliaram este desfecho devido à ausência de dados numéricos e heterogeneidade clínica e metodológica. Sendo assim não foi possível inferir a estimativa do efeito para este desfecho.

Conclusões: Os resultados desta revisão mostraram benefícios adicionais do uso das insulinas análogas de ação rápida quando comparadas à insulina humana regular, em pacientes com DM1, quanto aos seguintes desfechos: glicemia pós-prandial total e das três refeições principais (evidência de qualidade baixa), hipoglicemia total (evidência de qualidade muito baixa), hipoglicemia grave (evidência de qualidade moderada), hipoglicemia noturna (evidência de qualidade muito baixa) e hemoglobina glicada (evidência de

qualidade baixa). Futuros ensaios clínicos, com boa qualidade metodológica, poderiam reduzir a incerteza destes achados e aumentar a qualidade da evidência disponível.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 1, Insulina, Revisão Sistemática, Metanálise.

2.2 OBJETIVOS

Avaliar a efetividade e a segurança das insulinas análogas de ação rápida, comparadas à insulina humana regular em indivíduos com DM1.

PICO (pergunta estruturada)

- População: indivíduos com DM1
- Intervenção: insulinas análogas de ação rápida
- Controle: insulina humana regular
- *Outcomes* (desfechos): hipoglicemia total, hipoglicemia noturna, hipoglicemia grave, glicemia pós-prandial (total, desjejum, almoço e jantar), hemoglobina glicada e qualidade de vida.

2.3 MÉTODOS

2.3.1 Desenho do estudo

Revisão sistemática da literatura com metanálise de ensaios clínicos controlados randomizados, realizada segundo a metodologia do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins 2011).

2.3.2 Critérios para inclusão dos estudos

2.3.2.1 Tipo de estudo

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) paralelos e não-paralelos (cross-over).

2.3.2.2 Tipo de participante

Pacientes em qualquer idade, com diagnóstico de DM1 há pelo menos um ano, com ou sem complicações crônicas.

Critérios de exclusão: gestantes e pacientes com DM1 em descompensação aguda do diabetes (cetoacidose diabética).

Estudos que analisaram concomitantemente pacientes com DM1 e DM2 não foram considerados nesta revisão.

2.3.2.3 Tipo de intervenção

- Intervenção: insulinas análogas de ação rápida (lispro, asparte ou glulisina) de uso subcutâneo, por pelo menos quatro semanas.
- Comparador: insulina humana regular de uso subcutâneo, por pelo menos quatro semanas.

Foram excluídos os estudos que avaliaram formulações derivadas das insulinas análogas de ação rápida e regular, e os que utilizaram bomba de insulina como dispositivo de aplicação.

2.3.2.4 Desfechos

Primários

- Glicemia pós-prandial (total, desjejum, almoço e jantar)
- Hipoglicemia total
- Hipoglicemia noturna
- Hipoglicemia grave

Secundários

- Hemoglobina glicada
- Qualidade de vida

2.3.3 Métodos para identificação dos estudos

2.3.3.1 Busca eletrônica

A busca eletrônica foi realizada nas bases de dados Medline (via Pubmed), CENTRAL - Cochrane Registre of Clinical Trials (via Biblioteca Virtual em Saúde- BVS), LILACS – Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde e do Caribe (via BVS), Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (via BVS) e Embase (via Elsevier). As estratégias utilizadas em cada base de dados e as datas das buscas estão disponíveis no **Apêndice 1**.

2.3.3.2 Busca manual

Foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes. Também foi realizada busca por estudos em andamento e/ou não publicados no *The US National Institutes of Health Ongoing Trials Register*

(www.clinicaltrials.gov) e *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP - WHO).

2.3.4 Seleção dos estudos

As listas de citações obtidas por meio das estratégias de busca em cada uma das bases de dados foram combinadas em uma única lista e as duplicatas foram eliminadas. Os títulos e resumos das citações obtidas foram revisados por dois revisores independentes para identificar estudos potencialmente relevantes para inclusão na revisão sistemática. Divergências foram discutidas até se chegar a um consenso. Este processo foi feito de forma independente por dois revisores. Um terceiro revisor foi consultado para ajudar a resolver eventuais diferenças caso não houvesse consenso entre os dois revisores. Este processo de seleção foi feito por meio do software *Rayyan* (Rayyan Platform).

2.3.5 Avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos

Para esta avaliação seria utilizada a Tabela de Risco de viés da Colaboração Cochrane (**Quadro 1**) (Higgins 2011). De acordo com a tabela, a classificação do risco de viés é feita do seguinte modo: “Sim” = baixo risco de viés; “Incerto” (não há informações suficientes para fazer o julgamento) = risco incerto de viés (risco moderado); “Não” = alto risco de viés.

Quadro 1 - Tabela de risco de viés (Colaboração Cochrane)

Critério	Descrição	Julgamento
Randomização	A sequência de randomização foi gerada de maneira adequada? Descreve o método utilizado para gerar a sequência de randomização com detalhes suficientes?	Alto risco Baixo risco Risco incerto
Ocultação da alocação	A ocultação da alocação foi adequada? Descreve o método utilizado para ocultação da sequência de alocação com detalhes suficientes para determinar se a alocação da intervenção poderia ser conhecida antes ou durante o acompanhamento?	Alto risco Baixo risco Risco incerto
Mascaramento dos participantes	Descreve as medidas utilizadas para cegar os participantes do estudo quanto à intervenção recebida? O conhecimento da alocação da intervenção foi adequadamente prevenido durante o estudo? Informa se o mascaramento foi efetivo?	Alto risco Baixo risco Risco incerto
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	Descreve todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores quanto à intervenção recebida pelos participantes? Informa se o mascaramento foi efetivo?	Alto risco Baixo risco Risco incerto
Relato incompleto dos desfechos	Descreve todos os dados dos desfechos, incluindo perdas e exclusões na análise? Quando há perdas e exclusões, descreve o número em cada grupo de intervenção e razões? As perdas no seguimento foram adequadamente relatadas e analisadas?	Alto risco Baixo risco Risco incerto
Relato seletivo dos desfechos	Os resultados do estudo são livres de sugestão de desfecho seletivo? Todos os desfechos propostos inicialmente (e/ou relevantes) foram relatados?	Alto risco Baixo risco Risco incerto
Outras fontes de viés	O estudo está aparentemente livre de outros problemas que possam levar a algum risco de viés?	Alto risco Baixo risco Risco incerto

2.3.6 Apresentação dos resultados

Quando possível, os dados dos estudos foram sumarizados em gráficos de metanálise (síntese quantitativa) utilizando software RevMan 5.3 (Review Manager 2014). Quando não foi possível, o resultado de cada estudo foi apresentado individualmente e de modo narrativo (síntese qualitativa).

Para os desfechos dicotômicos, o risco relativo foi utilizado como medida resumo do tamanho do efeito. Para os desfechos contínuos foi utilizada a diferença de média. Para desfechos do tipo contagem de eventos, foi utilizado a taxa de risco. Foi considerado um intervalo de confiança de 95% para todos os pontos estimados e foi utilizado o modelo de efeito fixo ou randômico, de acordo com a heterogeneidade estatística entre os estudos (teste I^2 = 50% ou mais).

2.3.7 Unidade de análise

Utilizamos como unidade de análise o indivíduo.

2.3.8 Dados faltantes

Os autores dos estudos incluídos foram contatados para informações adicionais ou dados faltantes. Quando mesmo assim não foi possível obter os dados faltantes dos desfechos, o estudo não foi incluído na metanálise referente. Neste caso, os dados foram apresentados de forma narrativa.

2.3.9 Avaliação da heterogeneidade

A presença de heterogeneidade é consequência das diferenças entre os estudos incluídos numa revisão sistemática. A heterogeneidade pode ser dividida em heterogeneidade clínica, quando causada por variabilidade entre os participantes, intervenção ou desfechos estudados; heterogeneidade metodológica, quando secundária a variabilidade entre os desenhos dos

estudos ou pelos vieses neles presentes; e heterogeneidade estatística, quando secundária a diversidades clínicas e/ou metodológicas (Higgins 2011).

O teste estatístico (I^2) foi realizado para quantificar a inconsistência e é calculado pelo teste de qui-quadrado (Chi^2) e pelos graus de liberdade (df). O I^2 descreve a porcentagem da variabilidade da estimativa do efeito, que é decorrente da heterogeneidade. Considerou-se para valores de I^2:

- de 0% a 50%, heterogeneidade não significativa;

- de 51% a 79%, heterogeneidade moderada;

- de 80% a 100%, heterogeneidade significativa.

Na presença de heterogeneidade substancial ($I^2 > 50\%$) entre os estudos, o modelo de efeito randômico foi utilizado (Higgins 2011).

2.3.10 Análise de Subgrupo

- Adultos versus crianças
- Insulina humana NPH versus insulinas análogas basais (de ação prolongada)

2.3.11 Análise de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade para o desfecho primário (episódios de hipoglicemia total), considerando-se o risco de viés dos estudos. Deste modo, foi realizada uma segunda metanálise para este desfecho excluindo estudos que tivessem três ou mais domínios classificados como “alto risco de viés”.

2.3.12 Avaliação da qualidade da evidência

Foi realizada por meio da abordagem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), por meio do

software GRADEpro (GRADEpro 2014). Os resultados foram apresentados em uma tabela de “Resumo dos Achados”.

2.3.13 Potenciais conflitos de interesses:

Não existiram conflitos de interesses conhecidos na realização dessa revisão.

2.4 RESULTADOS

2.4.1 Resultado da busca

Na busca eletrônica foram localizadas 2.367 referências, sendo 1508 no MEDLINE, 140 na BVS, 393 no Embase, 216 na CENTRAL, 110 no ClinicalTrials.gov e nenhuma no International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP - WHO). Após eliminação de duplicatas (230), foi feito o processo de seleção dos estudos apresentado no fluxograma da **Figura 1**.

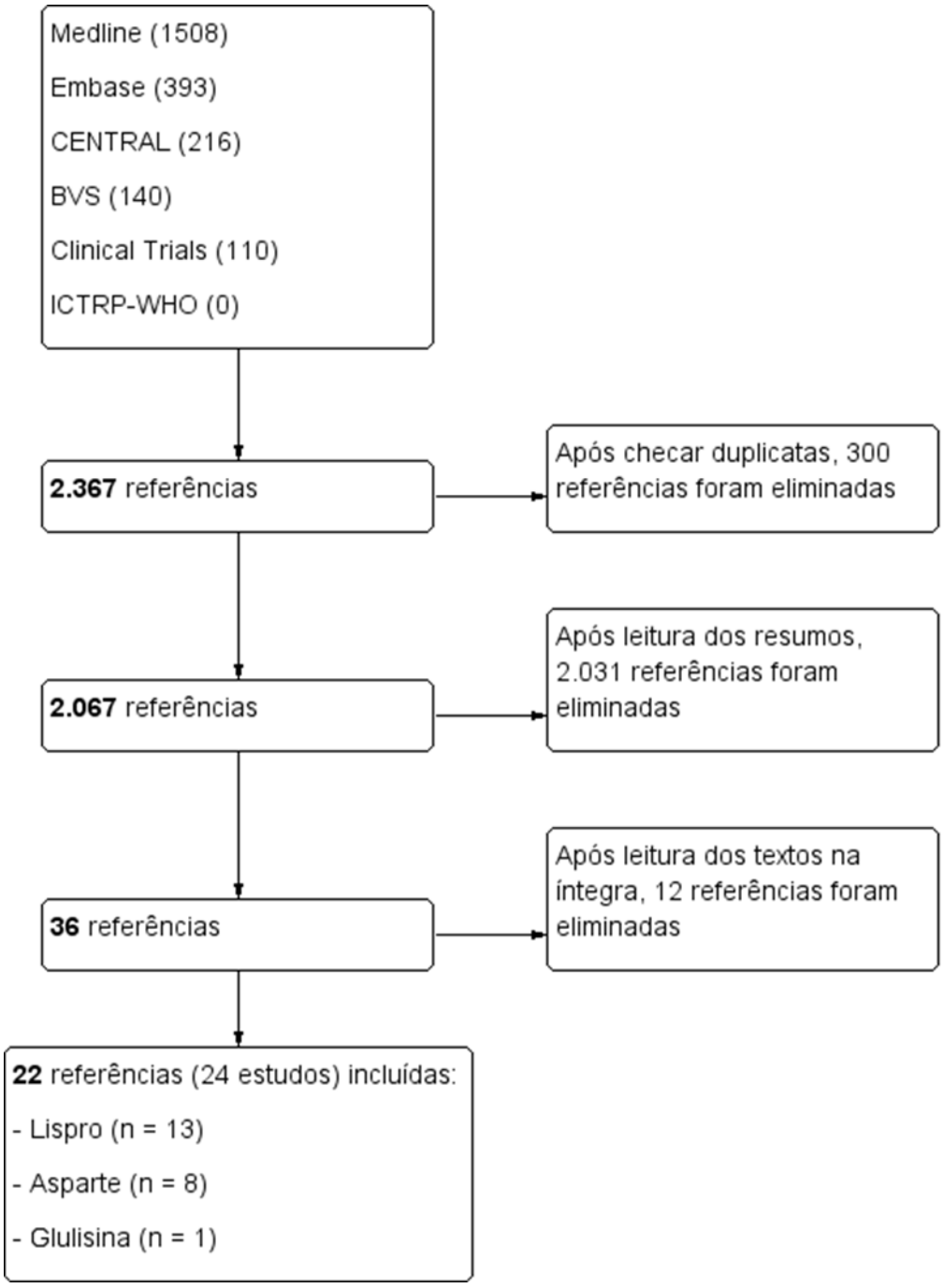
2.4.2 Descrição dos estudos incluídos

As características dos estudos incluídos estão detalhadas no **Quadro 2**.

2.4.2.1 Desenho dos estudos

Foram incluídos 22 estudos (relatados em 24 referências), sendo seis ensaios clínicos randomizados com desenho paralelo (Home 2000, Raskin 2000, Tamás 2001, Vale 2001, Garg 2005, Cherubini 2006) e 16 ensaios clínicos randomizados com desenho cross-over (Anderson 1997, Jacobs 1997, Holleman 1997, Home 1998, Heller 1999, Fairchild 2000, Ferguson 2001, Gale 2000, Annuzzi 2001, Provenzano 2001, Tupola 2001, Holcombe 2002, Ford-Adams 2003, Heller 2004, Danne 2007, Brock Jacobsen 2011).

Os estudos foram, em sua maioria (77,2%), multicêntricos, e os países com maior participação foram Estados Unidos da América, Reino Unido, Austrália, Itália, Alemanha, Canadá, Dinamarca e Finlândia. Os estudos foram publicados entre os anos de 1996 e 2011.



BVS = Biblioteca Virtual em Saúde; LILACS= Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde e do Caribe; CENTRAL = Cochrane Registre of Clinical Trials; ICTRP = International Clinical Trials Registry Platform; WHO = World Health Organization

Figura 1 - Fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos

2.4.2.2 Características da Amostra

No total, 6.235 pacientes foram incluídos. O tamanho da amostra variou entre os estudos, com mínimo de 12 (Jacobs 1997 e Provenzano 2001), e máximo de 1.184 participantes (Vale 2001). A média de idade dos participantes dos estudos variou de cinco a 60 anos, sendo que cinco estudos incluíram apenas crianças e adolescentes (Fairchild 2000, Tupola 2001,Holcombe 2002, Ford-Adams 2003, Cherubini 2006). O tempo médio de diagnóstico da doença variou de um a 20 anos.

2.4.2.3 Comparações e Desfechos

Em relação ao uso das insulinas análogas de ação rápida, 13 estudos analisaram os efeitos da insulina Lispro (Anderson 1997, Jacobs 1997, Holleman 1997, Heller 1999, Fairchild 2000, Ferguson 2001, Gale 2000, Annuzzi 2001, Provenzano 2001, Tupola 2001, Vale 2001, Holcombe 2002, Ford-Adams 2003), oito estudos avaliaram a insulina Asparte (Home 1998, Home 2000, Raskin 2000, Heller 2004, Cherubini 2006, Tamas 2001, Danne 2007, Brock Jacobsen 2011) e um estudo avaliou a insulina Glulisina (Garg 2005).

A insulina basal mais utilizada nos estudos foi a NPH. A duração do tratamento variou entre dois e 16 meses. Um período de *run-in,* com duração de até dois meses, foi realizado pelos estudos com o objetivo de estabilização metabólica e adaptação ao medicamento As insulinas análogas de ação rápida foram administradas imediatamente antes das refeições, e a regular em média 30 a 45 minutos antes das refeições, na maior parte dos estudos.

Os principais desfechos avaliados foram os episódios de hipoglicemia total, noturna e grave; glicemias pós-prandiais, hemoglobina glicada e qualidade de vida.

Quadro 2 - Características dos estudos incluídos

Estudo / Ano	Desenho	N	Idade (anos)	Tempo de DM (média, anos)	Comparação	Insulina Basal	Tempo de Tratamento	Desfechos
Anderson 1997	Crossover, multicêntrico, aberto	336	32,1 (média)	12	LISPRO (imediatamente antes da refeição) x REGULAR (30-45 min antes da refeição)	NPH e de ação longa (Humulin U)	12 meses	Hipoglicemia total Glicemia pós-prandial (teste de refeição) Hemoglobina glicada
Annuzzi 2001*	Crossover multicêntrico	85	31 (média)	12	LISPRO (imediatamente antes da refeição) x REGULAR (30-45 min antes da refeição)	NPH	3 meses	Hipoglicemia total Hipoglicemia grave Hemoglobina glicada Qualidade de vida
Brock Jacobsen 2011	Crossover centro único duplo-cego	16	De 18 a 60	1	ASPARTE x REGULAR (ambos imediatamente)	NPH	2 meses	Hipoglicemia total Hipoglicemia noturna Glicemia pós-prandial Hemoglobina glicada Qualidade de vida
Cherubini 2006	Paralelo centro único aberto	30	8,1 (média)	5,2	ASPARTE (2 min antes da refeição) x REGULAR (30 min antes da refeição). Contagem de carboidratos.	Glargina	4,5 meses	Hipoglicemia total Glicemia pós-prandial Hemoglobina glicada
Danne 2007	Crossover multicêntrico aberto	26	5 (média)	1,8	ASPARTE (imediatamente antes da refeição) x REGULAR (30 min antes da refeição)	NPH	3 meses	Hipoglicemia total Hipoglicemia grave Satisfação do paciente
Fairchild 2000	Crossover centro único aberto	35	De 5 a 10	3,1	LISPRO (imediatamente antes da refeição) x REGULAR (30 min antes da refeição)	NPH	3 meses	Hipoglicemia total Hipoglicemia noturna Hipoglicemia grave Glicemia pós-prandial Hemoglobina glicada
Ferguson 2001	Crossover centro único aberto	33	46 (média)	26	LISPRO (imediatamente antes da refeição) x REGULAR (30 min antes da refeição)	NPH	4,5 meses	Hipoglicemia total Hipoglicemia noturna Hipoglicemia grave Glicemia pós-prandial Hemoglobina glicada Qualidade de vida
Ford-Adams 2003	Crossover, multicêntrico	23	De 7 a 11	Não informado	LISPRO x REGULAR	NPH	4 meses	Hipoglicemia total Hipoglicemia noturna Hemoglobina glicada

Continua

Estudo / Ano	Desenho	N	Idade (anos)	Tempo de DM (média, anos)	Comparação	Insulina Basal	Tempo de Tratamento	Desfechos
Gale 2000	Crossover multicêntrico duplo-cego	93	35 (mediana)	13 (mediana)	LISPRO x REGULAR (ambos imediatamente)	NPH	3 meses	Hipoglicemia total Hipoglicemia noturna Hipoglicemia grave Glicemia pós-prandial Hemoglobina glicada Qualidade de vida
Garg 2005	Paralelo multicêntrico aberto	860	40,3 (média)	20	GLULISINA (0-15 min antes) x REGULAR (30 a 45 minutos antes das refeições)	Glargina	3 meses	Hipoglicemia total Hipoglicemia noturna Hipoglicemia grave Glicemia pós-prandial Hemoglobina glicada
Heller 1999	Crossover multicêntrico aberto	165	38 (média)	16	LISPRO (imediatamente antes da refeição) x REGULAR (30 min antes da refeição)	NPH	4 meses	Hipoglicemia total Hipoglicemia noturna Hipoglicemia grave Glicemia pós-prandial Hemoglobina glicada
Heller 2004	Crossover multicêntrico duplo-cego	155	35,7 (média)	2	ASPARTE x REGULAR (ambos imediatamente)	NPH	4 meses	Hipoglicemia total Hipoglicemia grave Hipoglicemia noturna Hemoglobina glicada
Holcombe 2002	Crossover multicêntrico aberto	463	14,9 (média)	6	LISPRO (imediatamente antes da refeição) x REGULAR (30-45 min antes da refeição)	NPH	4 meses	Hipoglicemia total Hipoglicemia noturna Hipoglicemia grave Glicemia pós-prandial Hemoglobina glicada Evento adverso
Holleman 1997	Crossover multicêntrico aberto	199	35,4 (média)	13	LISPRO (imediatamente antes da refeição) x REGULAR (30 min antes da refeição)	NPH	3 meses	Hipoglicemia total Hipoglicemia noturna Hipoglicemia grave Glicemia pós-prandial Hemoglobina glicada Qualidade de vida

Continua

Estudo / Ano	Desenho	N	Idade (anos)	Tempo de DM (média, anos)	Comparação	Insulina Basal	Tempo de Tratamento	Desfechos
Home 1998	Crossover multicêntrico	104	34 (média)	15	ASPARTE x REGULAR (ambos imediatamente)	NPH	1 mês	Hipoglicemia total Hipoglicemia grave Glicemia pós-prandial Hemoglobina glicada
Home 2000 (Bott 2003, Home 2006)	Paralelo multicêntrico aberto	1070	38 (média)	15	ASPARTE (imediatamente antes da refeição) x REGULAR (30 min antes da refeição)	NPH	6 meses	Hipoglicemia total Hipoglicemia grave Glicemia pós-prandial Hemoglobina glicada Qualidade de vida
Jacobs 1997	Crossover multicêntrico aberto	12	18 (média)	Não informado	LISPRO (imediatamente antes da refeição) x REGULAR (30 min antes da refeição)	NPH	1 mês	Hipoglicemia total Hipoglicemia noturna Glicemia pós-prandial Hemoglobina glicada
Provenzano 2001	Crossover multicêntrico aberto	12	28 (média)	12	LISPRO x REGULAR (ambos imediatamente)	Insulina de ação lenta	168 dias	Hipoglicemia total Hipoglicemia noturna Glicemia pós-prandial Hemoglobina glicada
Raskin 2000	Paralelo multicêntrico aberto	882	39,2 (média)	1,5	ASPARTE (imediatamente antes da refeição) x REGULAR (30 min antes da refeição)	NPH	6 meses	Hipoglicemia total Hipoglicemia grave Hemoglobina glicada
Tamas 2001	Paralelo, multicêntrico aberto	423	De 18 a 70	14	ASPARTE (0 a 5 min antes da refeição) x REGULAR (30 min antes da refeição)	NPH	16 meses	Hipoglicemia total Hipoglicemia grave Glicemia pós-prandial Hemoglobina glicada Qualidade de vida
Tupola 2001	Crossover multicêntrico aberto	29	6 (média)	3	LISPRO (30 min após o início da refeição) x REGULAR (20 a 30 min antes da refeição)	NPH	3 meses	Hipoglicemia total Hemoglobina glicada
Valle 2001	Paralelo multicêntrico aberto	1.184	38,7 (média)	19,4	LISPRO (imediatamente antes da refeição) x REGULAR (30 min antes da refeição)	NPH	3 meses	Hipoglicemia total Hipoglicemia grave Glicemia pós-prandial Hemoglobina glicada

* Os dados deste estudo foram obtidos a partir de Siebenhorfer 2006.

2.4.3 Estudos excluídos

Os 12 estudos excluídos e as razões para a exclusão estão detalhados no **Quadro 3**.

Quadro 3 - Características dos estudos excluídos

Estudo	Razão para exclusão
Horvarth 2008	Bomba de insulina utilizada como dispositivo de aplicação
Tubiana-Rufi 2004	Bomba de insulina utilizada como dispositivo de aplicação
Bode 2001	Bomba de insulina utilizada como dispositivo de aplicação
Bode 2002	Bomba de insulina utilizada como dispositivo de aplicação
Hedman 2001	Bomba de insulina utilizada como dispositivo de aplicação
Recasens 2003	Diagnóstico recente de DM1 (menos de 1 ano)
Caixàs 1998	Grupo controle inclui apenas pessoas saudáveis
Garg 1996	Diagnóstico recente de DM1 (menos de 1 ano)
Schernthaner 1998	Duração do tratamento inferior a 4 semanas (6 dias)
Del Sindaco 1998	Não houve randomização considerando insulina regular ou análoga rápida (apenas para dividir os pacientes para o grupo que recebeu NPH em doses fixas ou para o grupo que recebeu NPH em doses variadas)
Heller 2002	Não é um estudo randomizado (coorte único experimental)
Deeb 2001	Diferentes insulinas basais entre os grupos

2.4.4 Risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando-se a ferramenta de Risco de Viés da Colaboração Cochrane (Higgins 2011). Os autores dos estudos foram contatados via email para o esclarecimento de dúvidas sobre dados não relatados. O julgamento do risco de viés para cada domínio está apresentado no **Quadro 4**. A distribuição percentual do risco de viés por domínios está apresentada na **Figura 2**.

Quadro 4 - Análise do Risco de Viés dos estudos incluídos

Estudo	Geração da randomi-zação	Sigilo da alocação	Mascaramento pacientes e equipe (desfechos objetivos)	Mascaramento pacientes e equipe (desfechos subjetivos)	Mascaramento avaliadores dos (desfechos objetivos)	Mascaramento avaliadores (desfechos subjetivos)	Dados incompletos	Relato seletivo	Outros riscos de viés
Anderson 1997	Incerto *(não descrito)*	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada e glicemias pós-prandiais registradas pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos participantes)*	Baixo *(estudo aberto, mas nenhum desfecho objetivo foi dependente da observação do avaliador)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos avaliadores)*	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(todos os desfechos propostos foram relatados)*	Baixo *(nenhuma outra fonte de viés foi detectada)*
Annuzzi 2001*	Baixo *(método descrito)*	Baixo *(método descrito)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada registrada pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos participantes)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada registrada pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos participantes)*	Baixo *(descrição adequada das perdas)*	Baixo *(todos os desfechos propostos foram relatados)*	Baixo *(nenhuma outra fonte de viés foi detectada)*

Continua

Estudo	Geração da randomi-zação	Sigilo da alocação	Mascaramento pacientes e equipe (desfechos objetivos)	Mascaramento pacientes e equipe (desfechos subjetivos)	Mascaramento avaliadores dos (desfechos objetivos)	Mascaramento avaliadores (desfechos subjetivos)	Dados incompletos	Relato seletivo	Outros riscos de viés
Brock Jacobsen 2011	Incerto *(não descrito)*	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(duplo cego, insulinas aplicadas por canetas iguais, nos mesmos horários)*	Baixo *(duplo cego, insulinas aplicadas por canetas iguais, nos mesmos horários)*	Baixo *(duplo cego, insulinas aplicadas por canetas iguais, nos mesmos horários)*	Baixo *(duplo cego, insulinas aplicadas por canetas iguais, nos mesmos horários)*	Incerto (houve 12,5% de perdas. A razão das perdas não está clara – "razões pessoais")	Baixo *(todos os desfechos propostos foram relatados)*	Baixo *(nenhuma outra fonte de viés foi detectada)*
Cherubini 2006	Incerto *(não descrito)*	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada registrada pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos participantes)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada registrada pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos avaliadores)*	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(todos os desfechos propostos foram relatados)*	Incerto *(caracterís ticas dos grupos no inicio não relatadas)*

Continua

Estudo	Geração da randomi-zação	Sigilo da alocação	Mascaramento pacientes e equipe (desfechos objetivos)	Mascaramento pacientes e equipe (desfechos subjetivos)	Mascaramento avaliadores dos (desfechos objetivos)	Mascaramento avaliadores (desfechos subjetivos)	Dados incompletos	Relato seletivo	Outros riscos de viés
Danne 2007	Incerto *(não descrito)*	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada registrada pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos participantes)*	Baixo *(estudo aberto, mas nenhum desfecho objetivo foi dependente da observação do avaliador)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos avaliadores)*	Alto *(2 pacientes foram excluídos sem razões detalhadas, e outros 2 tiveram seus dados excluídos das análises)*	Alto *(não há dados de um dos grupos na segunda fase do crossover)*	Incerto *(características dos grupos no inicio não relatadas)*
Fairchild 2000	Incerto *(não descrito)*	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada registrada pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos participantes)*	Baixo *(estudo aberto, mas nenhum desfecho objetivo foi dependente da observação do avaliador)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos avaliadores)*	Baixo *(Sem perdas)*	Baixo *(todos os desfechos propostos foram relatados)*	Baixo *(nenhuma outra fonte de viés foi detectada)*

Continua

Estudo	Geração da randomi-zação	Sigilo da alocação	Mascaramento pacientes e equipe (desfechos objetivos)	Mascaramento pacientes e equipe (desfechos subjetivos)	Mascaramento avaliadores dos (desfechos objetivos)	Mascaramento avaliadores (desfechos subjetivos)	Dados incompletos	Relato seletivo	Outros riscos de viés
Ferguson 2001	Incerto *(não descrito)*	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada registrada pelo laboratório)*	Baixo *(preenchimento de questionários e avaliação de registros no glicosímetro)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada registrada pelo laboratório)*	Baixo *(preenchimento de questionários pelos pacientes e avaliação de registros no glicosímetro)*	Alto *(15% de perdas, não se sabe quantas para cada grupo)*	Baixo *(todos os desfechos propostos foram relatados)*	Baixo *(nenhuma outra fonte de viés foi detectada)*
Ford-Adams 2003	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(envelopes opacos e selados)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada e glicemias noturnas registrada pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos participantes)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada e glicemias noturnas registrada pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos avaliadores).*	Baixo *(Sem perdas)*	Baixo *(todos os desfechos propostos foram relatados)*	Incerto *(características dos grupos no inicio não relatadas)*
Gale 2000	Incerto *(não descrito)*	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(duplo cego, mesma caneta, com mascaramento do refil)*	Baixo *(duplo cego, mesma caneta, com mascaramento do refil)*	Baixo *(duplo cego, mesma caneta, com mascaramento do refil)*	Baixo *(duplo cego, mesma caneta, com mascaramento do refil)*	Baixo *(baixo número de perdas. Razões para perdas foram detalhadas)*	Baixo *(todos os desfechos propostos foram relatados)*	Incerto *(características dos grupos no inicio não relatadas)*

Continua

Estudo	Geração da randomi-zação	Sigilo da alocação	Mascaramento pacientes e equipe (desfechos objetivos)	Mascaramento pacientes e equipe (desfechos subjetivos)	Mascaramento avaliadores dos (desfechos objetivos)	Mascaramento avaliadores (desfechos subjetivos)	Dados incompletos	Relato seletivo	Outros riscos de viés
Garg 2005	Incerto *(não descrito)*	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada registrada pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos participantes)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada registrada pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos avaliadores)*	Incerto *(perda total de 7,3%, porém não foram relatados o número e as razões das perdas por grupo)*	Baixo *(todos os desfechos propostos foram relatados)*	Baixo *(nenhuma outra fonte de viés foi detectada)*
Heller 1999	Incerto *(não descrito)*	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada e glicemias, registradas pelo laboratório, episodio de hipoglicemia grave)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos participantes)*	Baixo *(estudo aberto, nenhum desfecho dependente da observação do avaliador)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos avaliadores)*	Baixo *(Sem perdas na primeira fase do estudo)*	Baixo *(todos os desfechos propostos foram relatados)*	Baixo *(nenhuma outra fonte de viés foi detectada)*

Continua

Estudo	Geração da randomi-zação	Sigilo da alocação	Mascaramento pacientes e equipe (desfechos objetivos)	Mascaramento pacientes e equipe (desfechos subjetivos)	Mascaramento avaliadores dos (desfechos objetivos)	Mascaramento avaliadores (desfechos subjetivos)	Dados incompletos	Relato seletivo	Outros riscos de viés
Heller 2004	Baixo *(programa de computador)*	Baixo (central telefônica)	Baixo *(duplo-cego, insulinas aplicadas por canetas iguais, nos mesmos horários)*	Baixo *(duplo-cego, insulinas aplicadas por canetas iguais, nos mesmos horários)*	Baixo *(duplo-cego, insulinas aplicadas por canetas iguais, nos mesmos horários)*	Baixo *(duplo-cego, insulinas aplicadas por canetas iguais, nos mesmos horários)*	Baixo *(Perdas < 10%, com número e razões semelhantes entre os grupos)*	Baixo *(todos os desfechos propostos foram relatados)*	Baixo *(nenhuma outra fonte de viés foi detectada)*
Holcombe 2002	Incerto *(não descrito)*	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos participantes)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada, glicemia, episodio de hipoglicemia grave)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos avaliadores)*	Baixo *(perdas <1,5%, com número e razões semelhantes entre os grupos)*	Baixo *(todos os desfechos propostos foram relatados)*	Baixo *(nenhuma outra fonte de viés foi detectada)*

Continua

Estudo	Geração da randomi-zação	Sigilo da alocação	Mascaramento pacientes e equipe (desfechos objetivos)	Mascaramento pacientes e equipe (desfechos subjetivos)	Mascaramento avaliadores dos (desfechos objetivos)	Mascaramento avaliadores (desfechos subjetivos)	Dados incompletos	Relato seletivo	Outros riscos de viés
Holleman 1997	Incerto *(não descrito)*	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada registrada pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos participantes)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada registrada pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos avaliadores)*	Incerto *(houve cinco perdas em cada grupo, mas as razões mesmas não foram discriminadas por grupo)*	Baixo *(todos os desfechos propostos foram relatados)*	Baixo *(nenhuma outra fonte de viés foi detectada)*
Home 1998	Incerto *(não descrito)*	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(estudo aberto, glicemia pós-prandial registrada em dispositivo, hemoglobina glicada em laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos participantes)*	Baixo *(estudo aberto, glicemia pós-prandial registrada em dispositivo, hemoglobina glicada em laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos avaliadores)*	Incerto *(houve 13,4% no total, mas as razões não foram discriminadas por grupo)*	Baixo *(todos os desfechos propostos foram relatados)*	Baixo *(nenhuma outra fonte de viés foi detectada)*

Continua

Estudo	Geração da randomi-zação	Sigilo da alocação	Mascaramento pacientes e equipe (desfechos objetivos)	Mascaramento pacientes e equipe (desfechos subjetivos)	Mascaramento avaliadores dos (desfechos objetivos)	Mascaramento avaliadores (desfechos subjetivos)	Dados incompletos	Relato seletivo	Outros riscos de viés
Home 2000	Incerto *(não descrito)*	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos participantes)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos avaliadores)*	Baixo *(número e razões das perdas semelhantes entre os dois grupos)*	Baixo *(todos os desfechos propostos foram relatados)*	Baixo *(nenhuma outra fonte de viés foi detectada)*
Jacobs 1997	Incerto *(não descrito)*	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada registrada pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos participantes)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada registrada pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos avaliadores)*	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(todos os desfechos propostos foram relatados)*	Baixo *(nenhuma outra fonte de viés foi detectada)*

Continua

Estudo	Geração da randomi-zação	Sigilo da alocação	Mascaramento pacientes e equipe (desfechos objetivos)	Mascaramento pacientes e equipe (desfechos subjetivos)	Mascaramento avaliadores dos (desfechos objetivos)	Mascaramento avaliadores (desfechos subjetivos)	Dados incompletos	Relato seletivo	Outros riscos de viés
Provenzano 2001	Baixo (sequência de alocação por uma tabela gerada por computador)	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(estudo aberto, glicemia pós-prandial e hemoglobina glicada pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos participantes)*	Baixo *(estudo aberto, glicemia pós-prandial e hemoglobina glicada registradas pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos avaliadores)*	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(todos os desfechos propostos foram relatados)*	Baixo *(nenhuma outra fonte de viés foi detectada)*
Raskin 2000	Incerto *(não descrito)*	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos participantes)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos avaliadores)*	Baixo *(número de perdas semelhantes entre os dois grupos (12% versus 12.2%). Razões para perdas foram semelhantes entre os grupos)*	Baixo *(todos os desfechos propostos foram relatados)*	Baixo *(nenhuma outra fonte de viés foi detectada)*

Continua

Estudo	Geração da randomi-zação	Sigilo da alocação	Mascaramento pacientes e equipe (desfechos objetivos)	Mascaramento pacientes e equipe (desfechos subjetivos)	Mascaramento avaliadores dos (desfechos objetivos)	Mascaramento avaliadores (desfechos subjetivos)	Dados incompletos	Relato seletivo	Outros riscos de viés
Tamas 2001	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(central telefônica)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos participantes)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos avaliadores)*	Incerto *(perda de 2,5% e 6% nos grupos comparados, mas as razões não foram relatadas)*	Incerto *(os resultados da glicemia pós-prandial após o almoço não forma relatados)*	Baixo *(nenhuma outra fonte de viés foi detectada)*
Tupola 2001	Incerto *(não descrito)*	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada registrada por dispositivo)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos participantes)*	Baixo *(estudo aberto, hemoglobina glicada registrada pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos avaliadores)*	Alto *(perdas de 8%,não se sabe quantas perdas em cada grupo)*	Baixo *(todos os desfechos propostos foram relatados)*	Baixo *(nenhuma outra fonte de viés foi detectada)*

Continua

Estudo	Geração da randomi-zação	Sigilo da alocação	Mascaramento pacientes e equipe (desfechos objetivos)	Mascaramento pacientes e equipe (desfechos subjetivos)	Mascaramento avaliadores dos (desfechos objetivos)	Mascaramento avaliadores (desfechos subjetivos)	Dados incompletos	Relato seletivo	Outros riscos de viés
Valle 2001	Incerto *(não descrito)*	Incerto *(não descrito)*	Baixo *(estudo aberto, glicemia pós-prandial e hemoglobina glicada registradas por dispositivo)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos participantes)*	Baixo *(estudo aberto, glicemia pós-prandial e hemoglobina glicada registradas por dispositivo e pelo laboratório)*	Alto *(estudo aberto, desfechos subjetivos passiveis de serem influenciados pela falta de mascaramento dos avaliadores)*	Baixo *(não houve perdas)*	Baixo *(todos os desfechos propostos foram relatados)*	Incerto *(não é possível avaliar se os grupos comparados eram semelhantes no início do estudo)*

* Os dados deste estudo foram obtidos a partir de Siebenhorfer 2006.

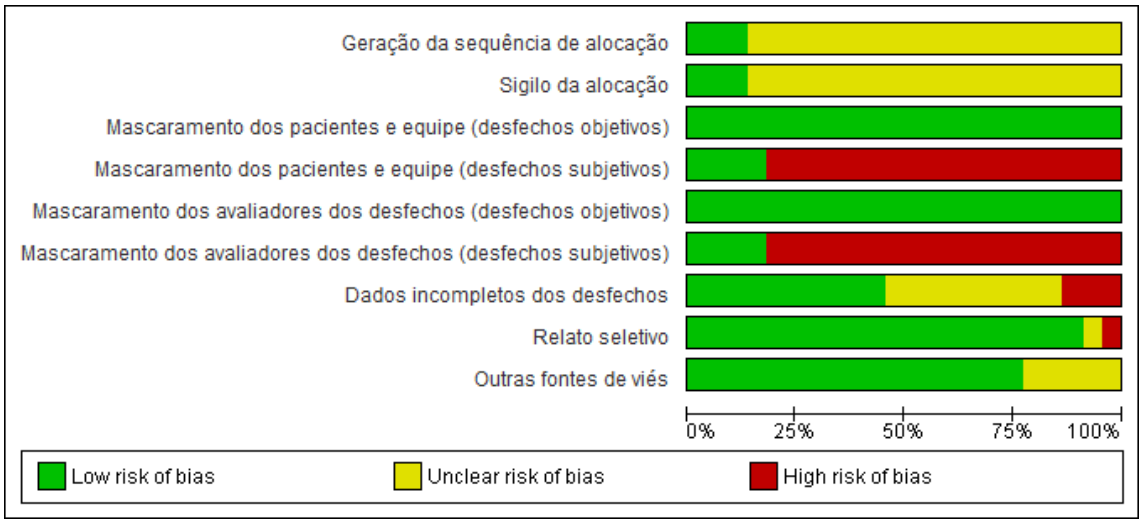


Figura 2 - Distribuição percentual do risco de viés por domínios.

2.4.5 Efeitos da intervenção

Insulinas Análogas de Ação Rápida versus Insulina Humana Regular

2.4.5.1 Glicemia pós-prandial

2.4.5.1.1 Glicemia pós-prandial (após o café da manhã)

Dos 22 estudos incluídos na revisão, 14 avaliaram a glicemia pós-prandial, duas horas após o café da manhã (*Lispro* - Anderson 1997, Jacobs 1997, Holleman 1997, Heller 1999, Fairchild 2000, Gale 2000, Annuzzi 2001, Vale 2001, Tupola 2001, Fergusson 2001; *Asparte* - Home 2000, Tamas 2001, Brock Jacobsen 2011; *Glulisina* - Garg 2005). Foi possível agrupar os dados de 12 estudos em metanálise (**Figura 3**), e o resultado mostrou diferença estatisticamente significativa a favor das insulinas análogas de ação rápida (lispro, asparte e glulisina) (Diferença de Média (DM) -22,35 mg/dL; Intervalo de Confiança (IC) 95% -23,52 a -21,17; Participantes =4.623; Estudos = 12; I^2 =50%).

Os outros dois estudos foram analisados separadamente: (1) Ferguson 2001 não apresentou os dados necessários para a metanálise, porém não mostrou diferença estatisticamente significativa entre a insulina Lispro e a regular; (2) Tupola 2001 analisou a variação (curva) da glicemia pós-prandial, e também não observou diferença entre os grupos comparados quanto à glicemia pós-prandial.

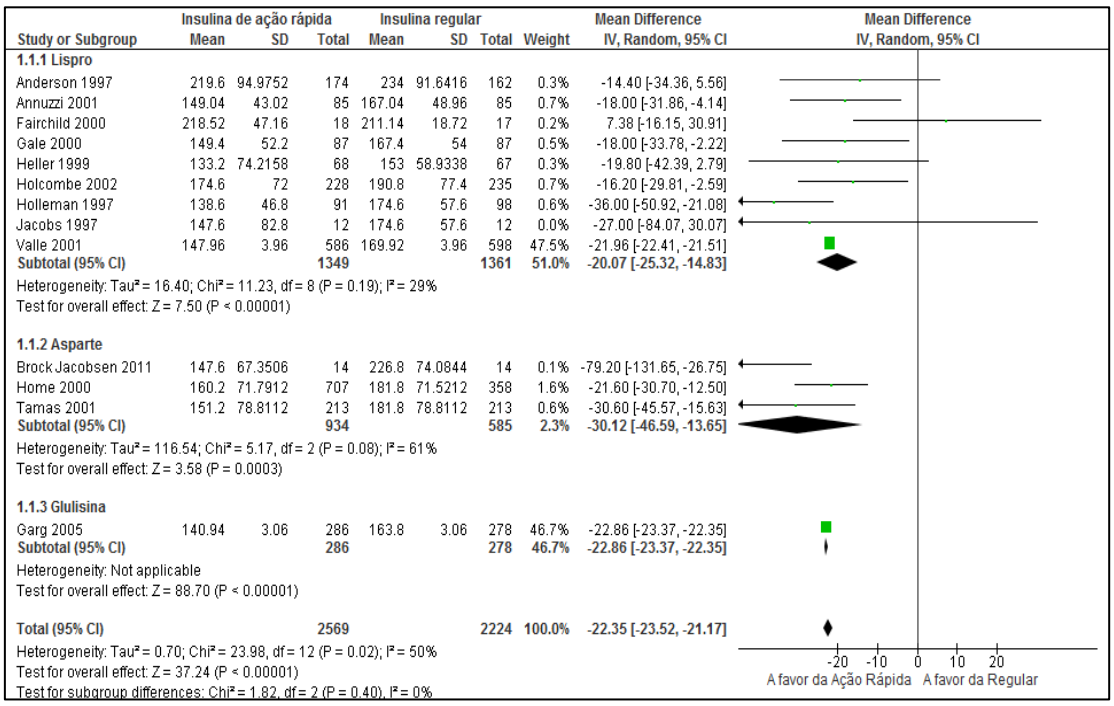


Figura 3 - Gráfico de floresta: Glicemia pós-prandial (2 horas após o café da manhã) (mg/dL)

2.4.5.1.2 Glicemia pós-prandial (após o almoço)

Dos 22 estudos incluídos na revisão, 14 avaliaram a insulina pós-prandial, duas horas após o almoço (*Lispro* - Holleman 1997, Jacobs 1997, Home 1998, Heller 1999, Fairchild 2000, Gale 2000, Annuzzi 2001, Vale 2001, Provenzano 2001, Fergusson 2001, Holcombe 2002; *Asparte* - Home 2000, Brock Jacobsen 2011; *Glulisina* - Garg 2005).

Foi possível agrupar os dados de 11 estudos em metanálise (**Figura 4**), e o resultado mostrou diferença significativa a favor das insulinas análogas de ação rápida (Lispro e Asparte) (DM -10,86 mg/dL; IC 95% -13,41 a -8,31; Participantes = 3.675; Estudos = 11; I^2 =54%).

Os três estudos restantes (Ferguson 2001, Garg 2005 e Provenzano 2001) não disponibilizaram dados suficientes para agrupá-los na metanálise. Individualmente, nenhum destes dois estudos mostrou diferença estatisticamente significativa ao comparar insulina lispro *versus* regular, quanto á glicemia pós-prandial após almoço.

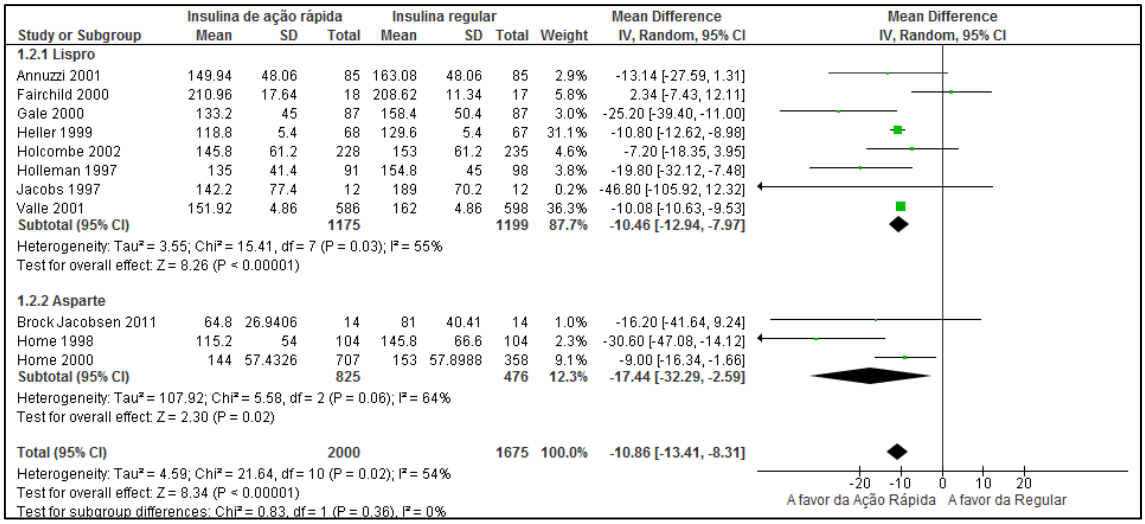


Figura 4 - Gráfico de floresta: Glicemia pós-prandial (duas horas após o almoço) (mg/dL)

2.4.5.1.3 Glicemia pós-prandial (após o jantar)

Dos 22 estudos incluídos na revisão, 14 avaliaram a insulina pós-prandial, duas horas após o jantar (*Lispro* - Holleman 1997, Jacobs 1997, Fairchild 2000, Gale 2000, Annuzzi 2001, Vale 2001, Fergusson 2001,Tupola 2001,Holcombe 2002; *Asparte* - Home 1998, Home 2000, Tamás 2001, Brock Jacobsen 2011; *Glulisina* - Garg 2005).

Foi possível agrupar os dados de 12 estudos em metanálise (**Figura 5**) e o resultado mostrou diferença estatisticamente significativa a favor das insulinas análogas de ação rápida (Lispro, Asparte e Glulisina) (DM -19,52 mg/dL; IC 95% -21,73 a -17,31; Participantes = 4.530; Estudos = 12; I^2 =90%).

Dois estudos não foram incluídos na metanálise: (1) Ferguson 2001 não apresentou os dados necessários para a metanálise, porém não mostrou diferença estatisticamente significativa entre a insulina Lispro e a regular; (2)

Tupola 2001 analisou a variação (curva) da glicemia pós-prandial, e também não observou diferença entre os grupos comparados para este desfecho.

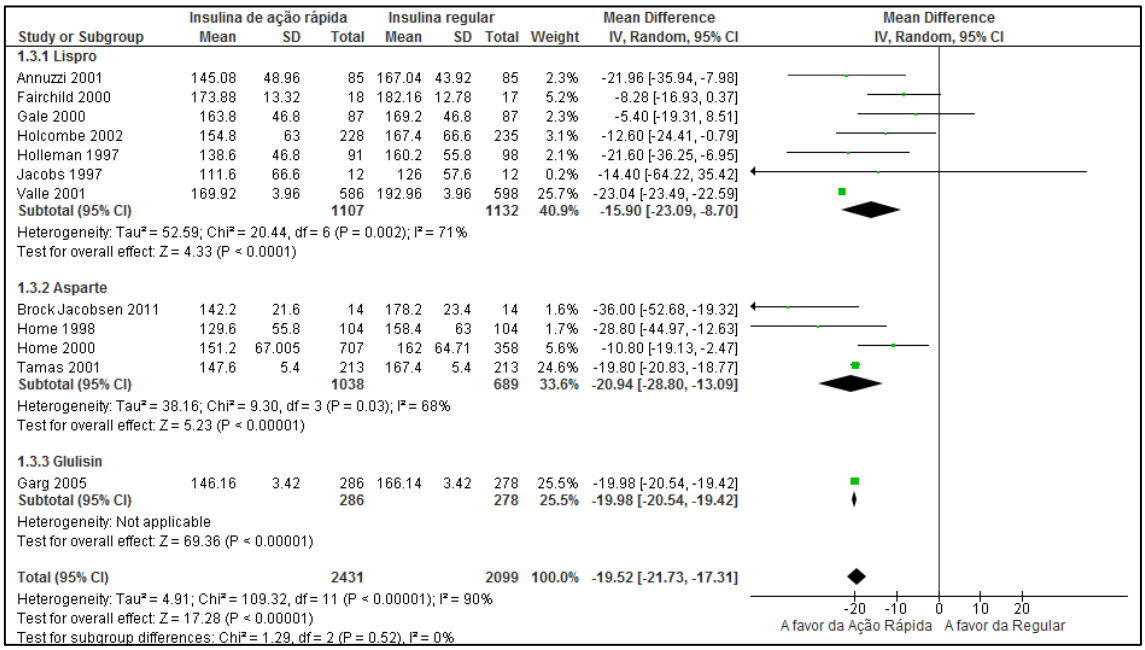


Figura 5 - Gráfico de floresta: Glicemia pós-prandial (2 horas após o jantar) (mg/dL)

2.4.5.1.4 Glicemia pós-prandial total

Do total de 22 estudos incluídos, 15 realizaram a análise da glicemia pós-prandial total e foram combinados em metanálise (**Figura 6**) (*Lispro* - Anderson 1997, Jacobs 1997, Holleman 1997, Heller 1999, Fairchild 2000, Gale 2000, Annuzzi 2001, Vale 2001, Holcombe 2002; *Asparte* – Home 1998, Home 2000, Cherubini 2006, Tamás 2001, Brock Jacobsen 2011; *Glulisina* - Garg 2005).

O resultado mostrou diferença estatisticamente significativa a favor das insulinas análogas de ação rápida (Lispro, Asparte e Glulisina) (DM -19,44 mg/dL; 95% IC -21,49 a -17,39; Participantes = 5.031; Estudos = 15; I^2 = 69%).

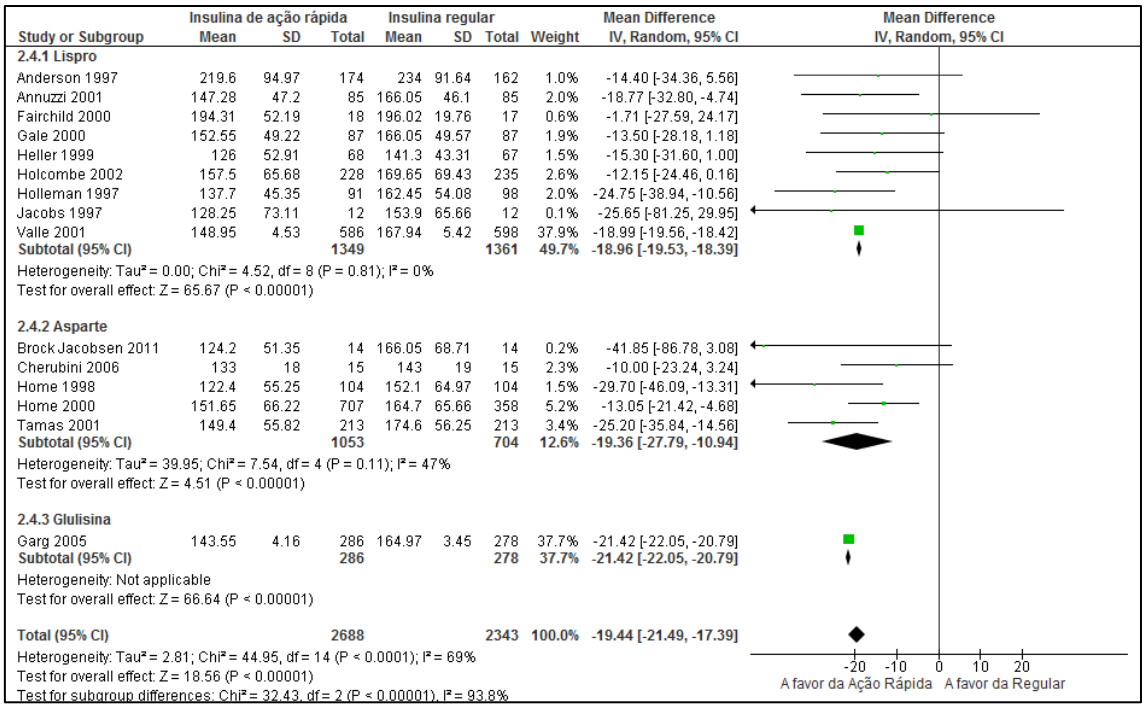


Figura 6 - Gráfico de floresta: Glicemia pós-prandial total (mg/dL)

*2.4.5.*2 Episódios de hipoglicemia

2.4.5.2.1 Episódios de hipoglicemia (total)

Em relação ao número de episódios de hipoglicemia total por mês, foi possível combinar todos os 22 estudos incluídos na metanálise (*Lispro* – Anderson 1997, Jacobs 1997, Holleman 1997, Heller 1999, Fairchild 2000, Ferguson 2001, Gale 2000, Annuzzi 2001, Provenzano 2001, Tupola 2001, Vale 2001, Holcombe 2002, Ford-Adams 2003; *Asparte* – Home 1998, Home 2000, Raskin 2000, Heller 2004, Cherubini 2006, Tamás 2001, Danne 2007, Brock Jacobsen 2011; *Glulisina* - Garg 2005).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as insulinas análogas de ação rápida e a insulina humana regular (Taxa de Risco 0,94; 95% IC 0,89 a 1,00; Participantes = 6.235; Estudos = 22; I^2 = 80%) (**Figura 7**).

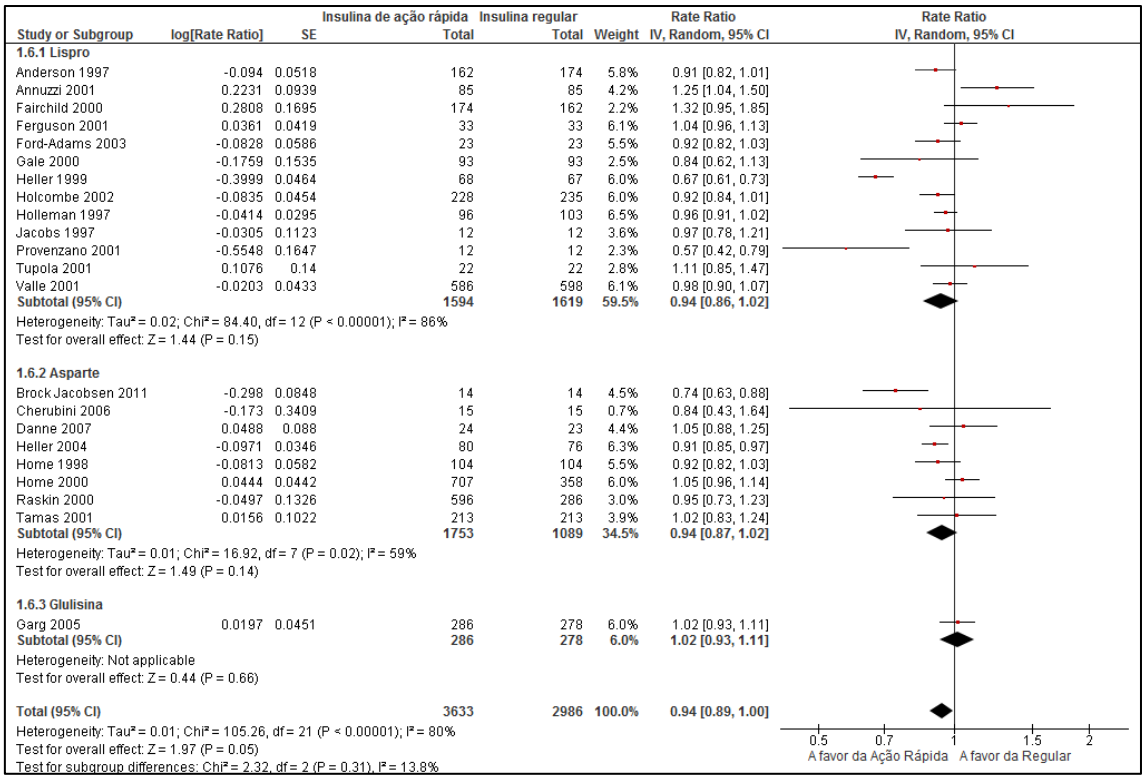


Figura 7 - Gráfico de floresta: Contagem de episódios de hipoglicemia total

Foi realizada análise de sensibilidade para este desfecho primário (episódios de hipoglicemia total), excluindo-se os estudos com alto risco de viés (Danne 2007, Tupola 2001). O resultado desta metanálise mostrou benefício com o uso das insulinas análogas de ação rápida quando comparadas com a insulina regular (Taxa de Risco 0,93; 95% IC 0,88 a 0,99; Participantes = 6.180; Estudos = 20; I^2 = 81%) (**Figura 8**). A taxa mensal de episódios de hipoglicemia total com o uso das insulinas análogas de ação rápida foi 7% menor que o grupo que utilizou insulina humana regular.

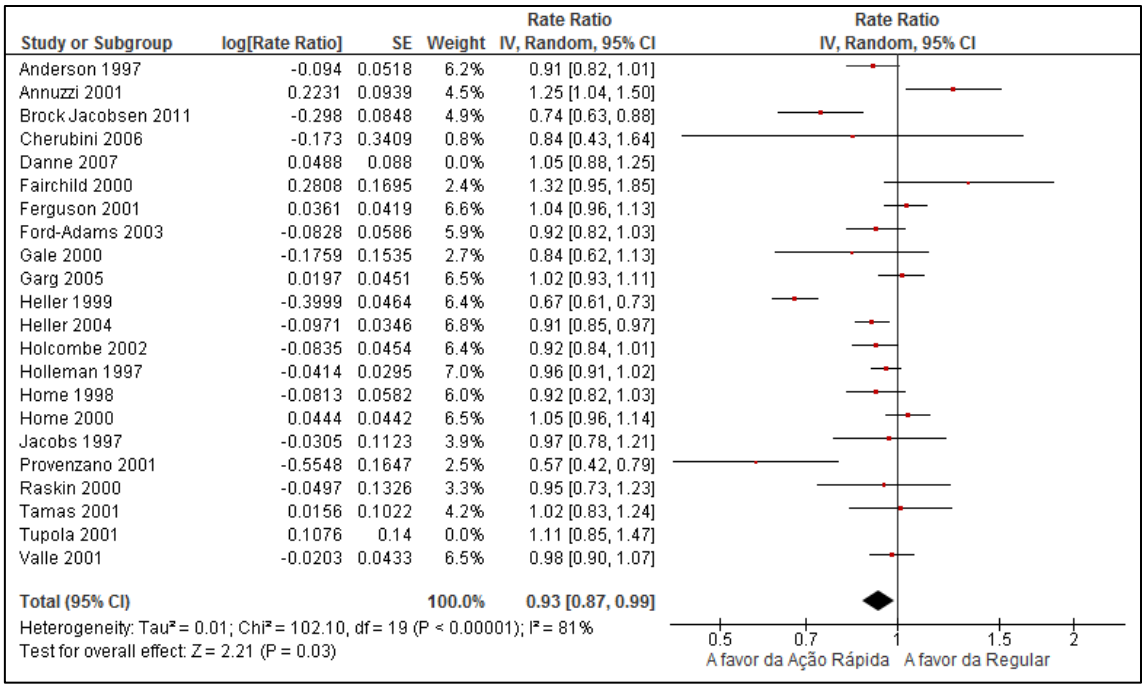


Figura 8 - Gráfico de floresta: Contagem de episódios de hipoglicemia total (Análise de Sensibilidade – exclusão de estudos com alto risco de viés)

2.4.5.2.2 Episódios de hipoglicemia (grave)

Dos 22 estudos incluídos, 15 analisaram os episódios de hipoglicemia grave e foram combinados em metanálise (*Lispro* - Holleman 1997, Heller 1999, Fairchild 2000, Gale 2000, Ferguson 2001, Vale 2001, Holcombe 2002; *Asparte* – Home 1998, Home 2000, Raskin 2000, Heller 2004, Tamás 2001, Danne 2007, Brock Jacobsen 2011; *Glulisina* - Garg 2005).

A taxa de risco de hipoglicemia grave foi 32% menor com as insulinas análogas de ação rápida (Lispro, Asparte e Glulisina) quando comparadas com a regular (Taxa de Risco 0,68; 95% IC 0,60 a 0,77; Participantes = 5.945; Estudos = 15; $I^2 = 0\%$) (**Figura 9**).

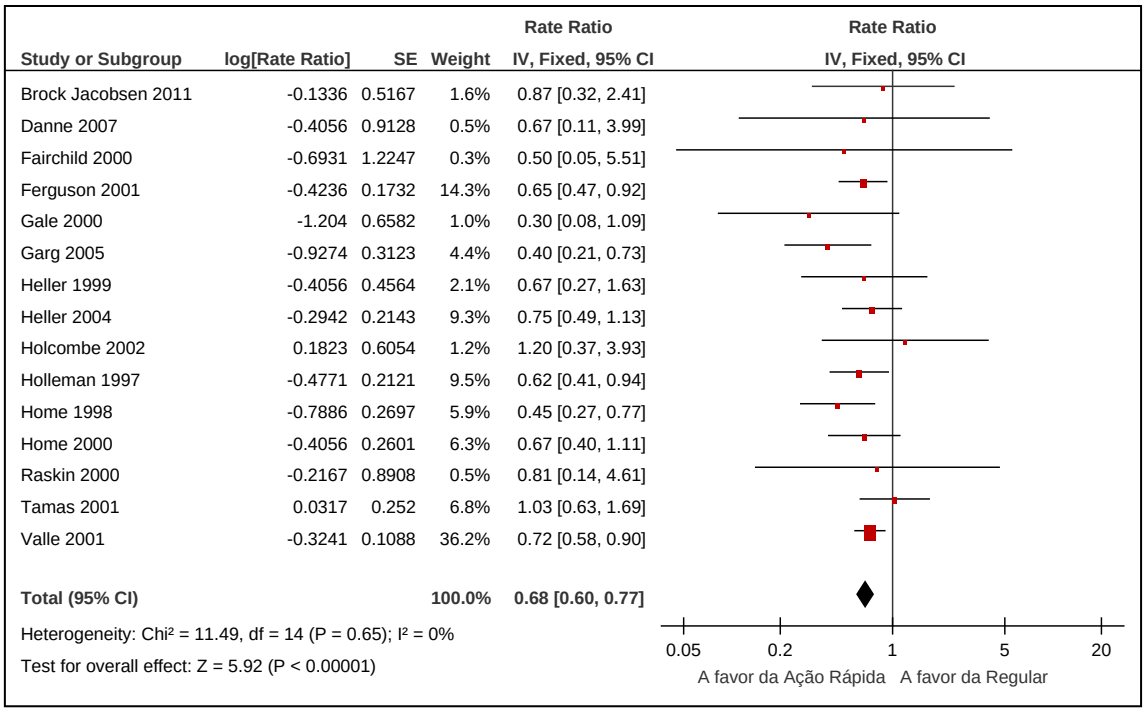


Figura 9 - Gráfico de floresta: Contagem de episódios de hipoglicemia grave

2.4.5.2.3 Episódios de hipoglicemia noturna

Dos 22 estudos incluídos, oito avaliaram os episódios de hipoglicemia noturna: sete com Lispro e um com Glulisina.

Os resultados dos oito estudos foram combinados em metanálise (*Lispro* - Holleman 1997, Heller 1999, Fairchild 2000, Ferguson 2001, Gale 2000, Holcombe 2002, Ford-Adams 2003; *Glulisina* - Garg 2005). A taxa de risco de hipoglicemia noturna foi 50% menor com as insulinas análoga Lispro quando comparada com a insulina humana regular (Taxa de Risco 0,55; IC 95% 0,40 a 0,76; Participantes 1995; Estudos = 8; I^2 = 92,6%). O único estudo que comparou Glulisina com insulina regular não mostrou diferença estatisticamente significativa entre elas (Taxa de Risco 0,93; IC 95% = 0,76 a 1,13; Participantes = 564; um estudo) (**Figura 10**).

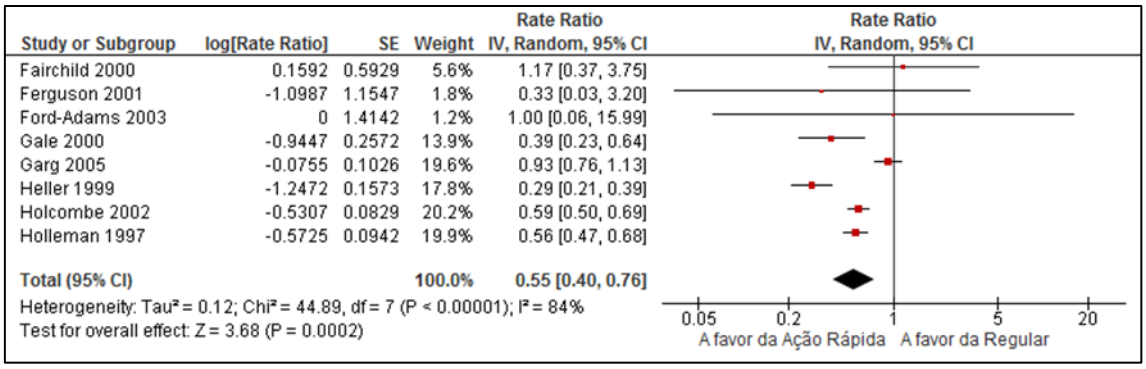


Figura 10 - Gráfico de floresta: Contagem de episódios de hipoglicemia noturna

*2.4.5.*3 Hemoglobina glicada

Dezenove estudos avaliaram a hemoglobina glicada ao final do tratamento (*Lispro* - Anderson 1997, Holleman 1997, Jacobs 1997, Heller 1999, Fairchild 2000, Gale 2000, Fergusson 2001, Vale 2001, Provenzano 2001, Holcombe 2002, Ford-Adams 2003; *Asparte* - Home 1998, Home 2000, Raskin 2000, Tamás 2001, Heller 2004, Cherubini 2006, Brock Jacobsen 2011; *Glulisina* - Garg 2005).

Foi possível agrupar os dados de 15 estudos em metanálise (**Figura 11**), e o resultado mostrou diferença estatisticamente significativa a favor das insulinas análogas de ação rápida (Lispro ou Asparte) (DM -0,13; IC95% -0,16 a -0,10; Participantes = 5.204; Estudos = 15; I^2 = 73%).

Quando as insulinas análogas de ação rápida foram avaliadas separadamente, foi observado que apenas a Asparte apresentou hemoglobina glicada significativamente menor que a insulina humana regular (DM -0,14; IC95% -0,20 a -0,02; 11 estudos; 2.822 participantes; I^2 = 40%). A insulina análoga Lispro não apresentou hemoglobina glicada diferente quando comparada à insulina humana regular (DM -0,09; IC95% -0,17 a 0,02; cinco estudos; participantes = 2.552; I^2 = 40%).

Três estudos não foram inseridos nas metanálises por terem apresentado apenas os dados da variação da hemoglobina glicada: Garg 2005 (Glulisina x Regular), Tupola 2001 (Lispro x Regular), Jacobs 1997 (Lispro x Regular); os dois primeiros não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, Jacobs 1997 mostrou diferença a favor da insulina

regular. Brock Jacobsen 2011 não apresentou os dados adequados para a metanálise. Os resultados também não mostraram diferença entre os grupos.

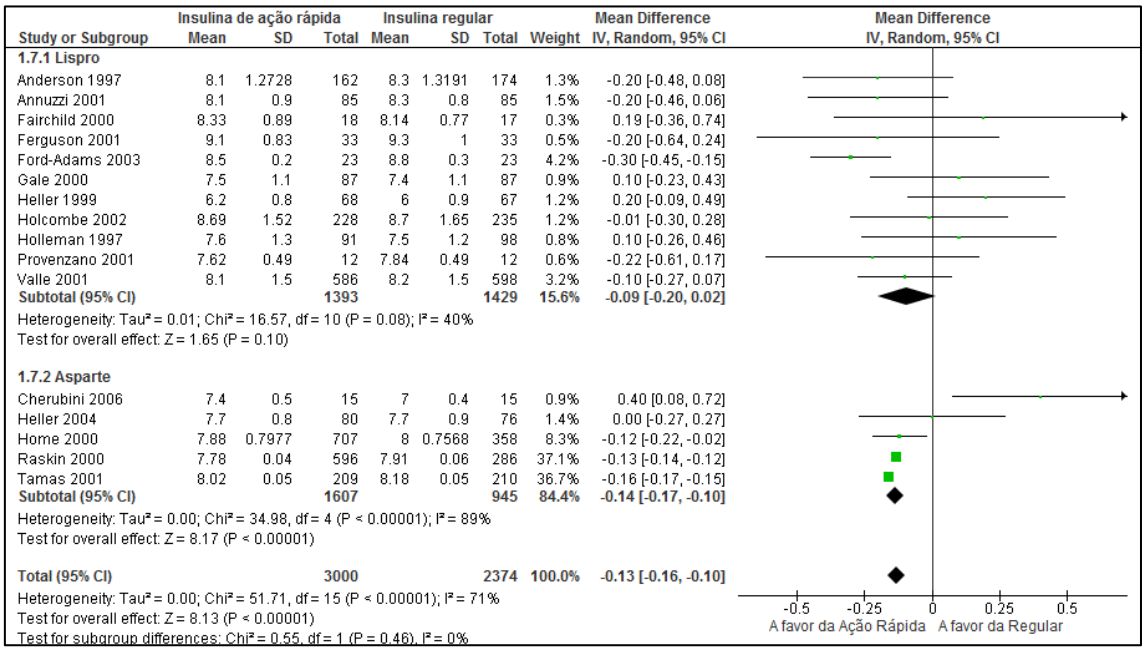


Figura 11 - Gráfico de floresta: Hemoglobina glicada (%)

*2.4.5.*4 Qualidade de vida e Satisfação do Paciente

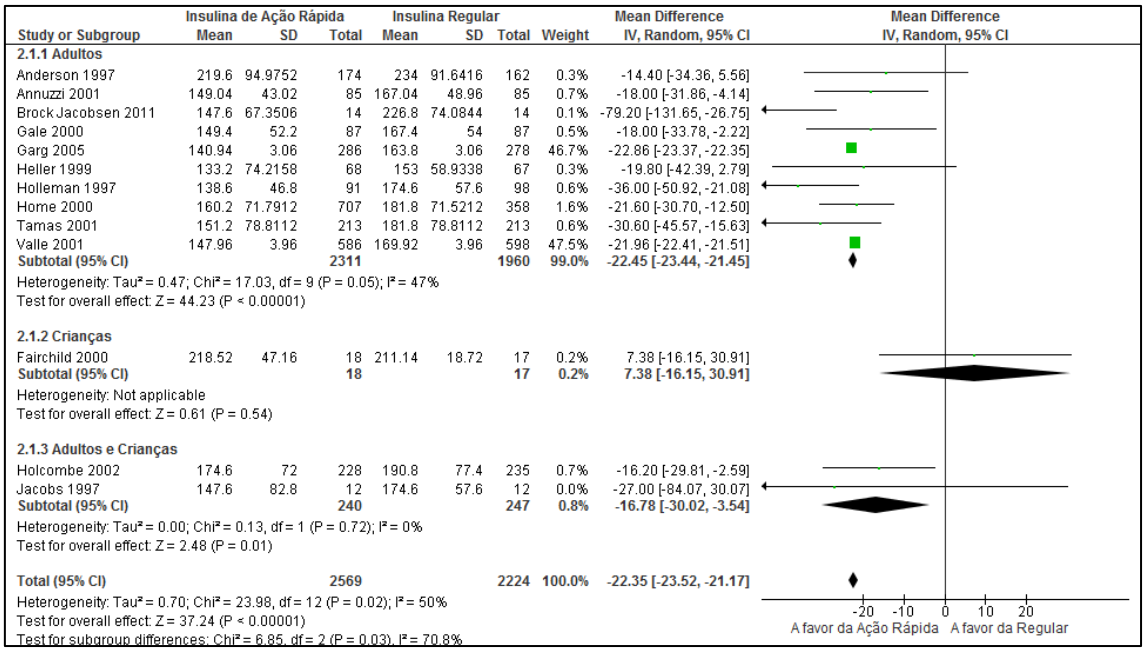
Cinco estudos avaliaram a qualidade de vida (Fergunson 2001, Gale 2000, Holleman 1997, Home 2000, Tamás 2001). Fergunson 2001 e Gale 2000 não apresentaram os resultados, mas relataram que não foi observada diferença entre os grupos insulina análoga rápida e regular. Holleman 1997 observou relato de maior flexibilidade no grupo de insulina análoga rápida (p< 0,0001) e ainda melhor adaptação de horário para as refeições (p< 0,0001), planejamento de atividades físicas (p< 0,0001) e atividades sociais (p< 0,0001). Home 2000 utilizou o *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ)* como instrumento e observou diferença significativa a favor do grupo insulina análoga rápida, com pontuação 2,30 maior em relação ao grupo de insulina regular (IC 95% 1,32 pontos a 3,28 pontos). Tamás 2001 também informa que não houve diferença no escore geral do DTSQ, no entanto relata que houve maior relato de flexibilidade de uso no grupo que recebeu insulina análoga rápida (p = 0,022).

2.4.6 Análises de Subgrupos

2.4.6.1 Subgrupo: adultos e crianças

2.4.6.1.1 Glicemia pós-prandial

Um estudo (Fairchild 2000) teve sua amostra composta exclusivamente por crianças (média de idade de 5 a 10 anos), e seus dados foram analisados separadamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a insulina análoga rápida (Lispro) comparada à insulina humana regular para a glicemia pós-prandial após o café da manhã (**Figura 12**), o almoço (**Figura 13**) e o jantar (**Figura 14**).



Study or Subgroup	Insulina de Ação Rápida Mean	SD	Total	Insulina Regular Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
2.1.1 Adultos								
Anderson 1997	219.6	94.9752	174	234	91.6416	162	0.3%	-14.40 [-34.36, 5.56]
Annuzzi 2001	149.04	43.02	85	167.04	48.96	85	0.7%	-18.00 [-31.86, -4.14]
Brock Jacobsen 2011	147.6	67.3506	14	226.8	74.0844	14	0.1%	-79.20 [-131.65, -26.75]
Gale 2000	149.4	52.2	87	167.4	54	87	0.5%	-18.00 [-33.78, -2.22]
Garg 2005	140.94	3.06	286	163.8	3.06	278	46.7%	-22.86 [-23.37, -22.35]
Heller 1999	133.2	74.2158	68	153	58.9338	67	0.3%	-19.80 [-42.39, 2.79]
Holleman 1997	138.6	46.8	91	174.6	57.6	98	0.6%	-36.00 [-50.92, -21.08]
Home 2000	160.2	71.7912	707	181.8	71.5212	358	1.6%	-21.60 [-30.70, -12.50]
Tamas 2001	151.2	78.8112	213	181.8	78.8112	213	0.6%	-30.60 [-45.57, -15.63]
Valle 2001	147.96	3.96	586	169.92	3.96	598	47.5%	-21.96 [-22.41, -21.51]
Subtotal (95% CI)			**2311**			**1960**	**99.0%**	**-22.45 [-23.44, -21.45]**
Heterogeneity: Tau² = 0.47; Chi² = 17.03, df = 9 (P = 0.05); I² = 47%								
Test for overall effect: Z = 44.23 (P < 0.00001)								
2.1.2 Crianças								
Fairchild 2000	218.52	47.16	18	211.14	18.72	17	0.2%	7.38 [-16.15, 30.91]
Subtotal (95% CI)			**18**			**17**	**0.2%**	**7.38 [-16.15, 30.91]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.61 (P = 0.54)								
2.1.3 Adultos e Crianças								
Holcombe 2002	174.6	72	228	190.8	77.4	235	0.7%	-16.20 [-29.81, -2.59]
Jacobs 1997	147.6	82.8	12	174.6	57.6	12	0.0%	-27.00 [-84.07, 30.07]
Subtotal (95% CI)			**240**			**247**	**0.8%**	**-16.78 [-30.02, -3.54]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.13, df = 1 (P = 0.72); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 2.48 (P = 0.01)								
Total (95% CI)			**2569**			**2224**	**100.0%**	**-22.35 [-23.52, -21.17]**
Heterogeneity: Tau² = 0.70; Chi² = 23.98, df = 12 (P = 0.02); I² = 50%								
Test for overall effect: Z = 37.24 (P < 0.00001)								
Test for subgroup differences: Chi² = 6.85, df = 2 (P = 0.03), I² = 70.8%								

Figura 12 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: adulto x crianças - glicemia pós-prandial (2 horas após o café da manhã) (mg/dL)

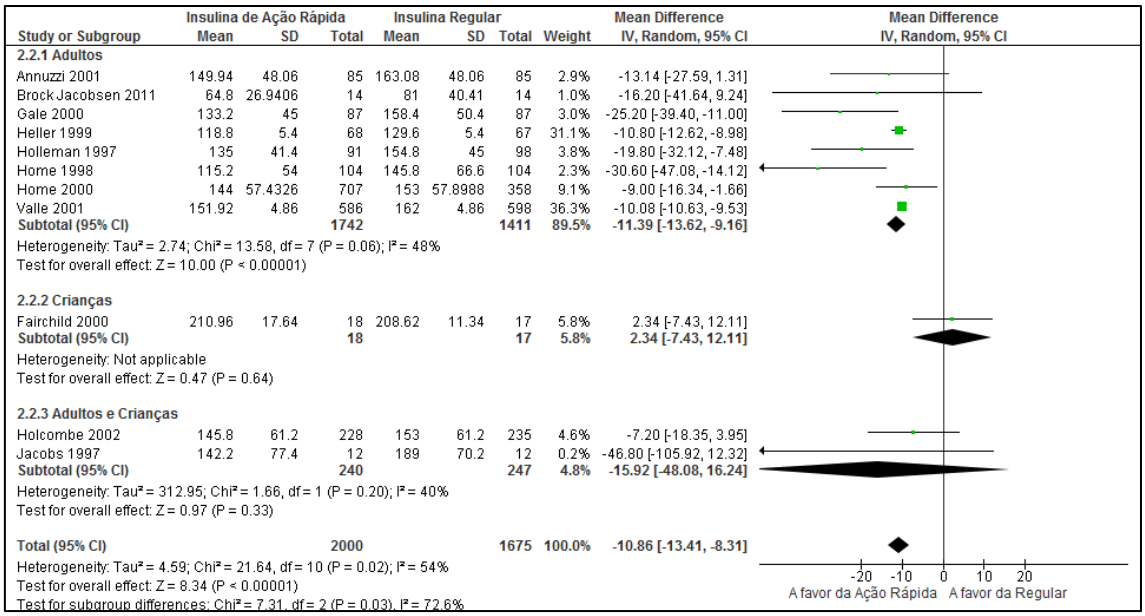


Figura 13 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: adulto x crianças - glicemia pós-prandial (2 horas após o almoço) (mg/dL)

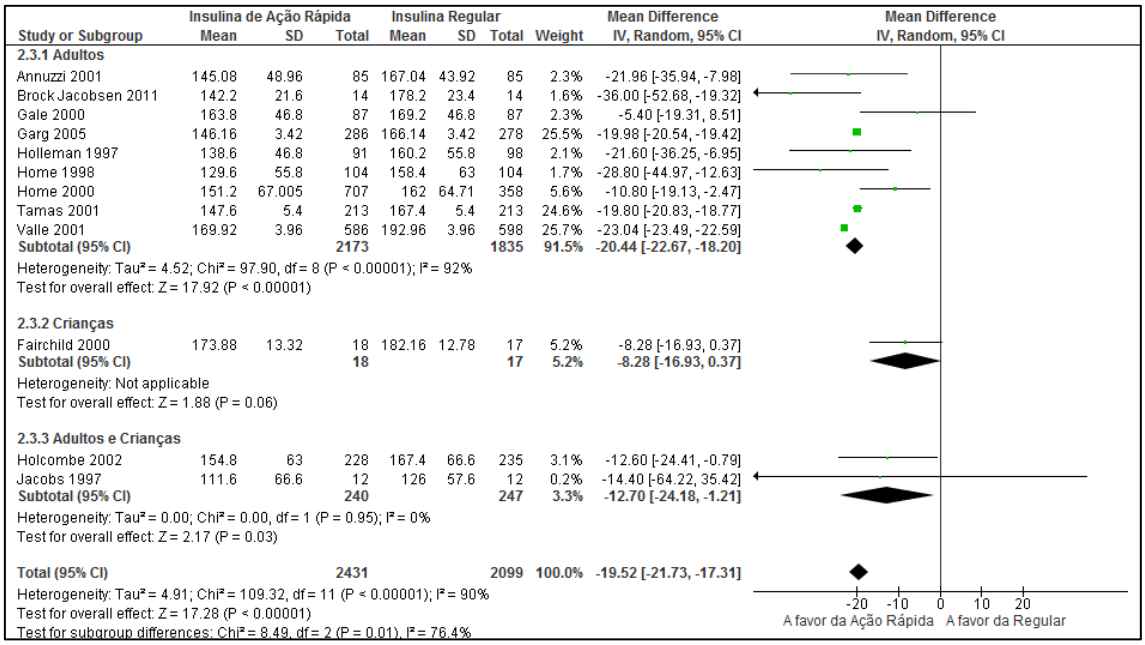


Figura 14 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: adulto x crianças - glicemia pós-prandial (2 horas após o jantar) (mg/dL)

Em relação à glicemia pós-prandial total, dois estudos foram analisados separadamente (Fairchild 2000, Cherubini 2006) (média de idade de 5 a 10 anos), e o resultado não mostrou diferença estatisticamente significativa entre as insulinas análogas de ação rápida (Asparte e Lispro) versus a insulina regular (**Figura 15**).

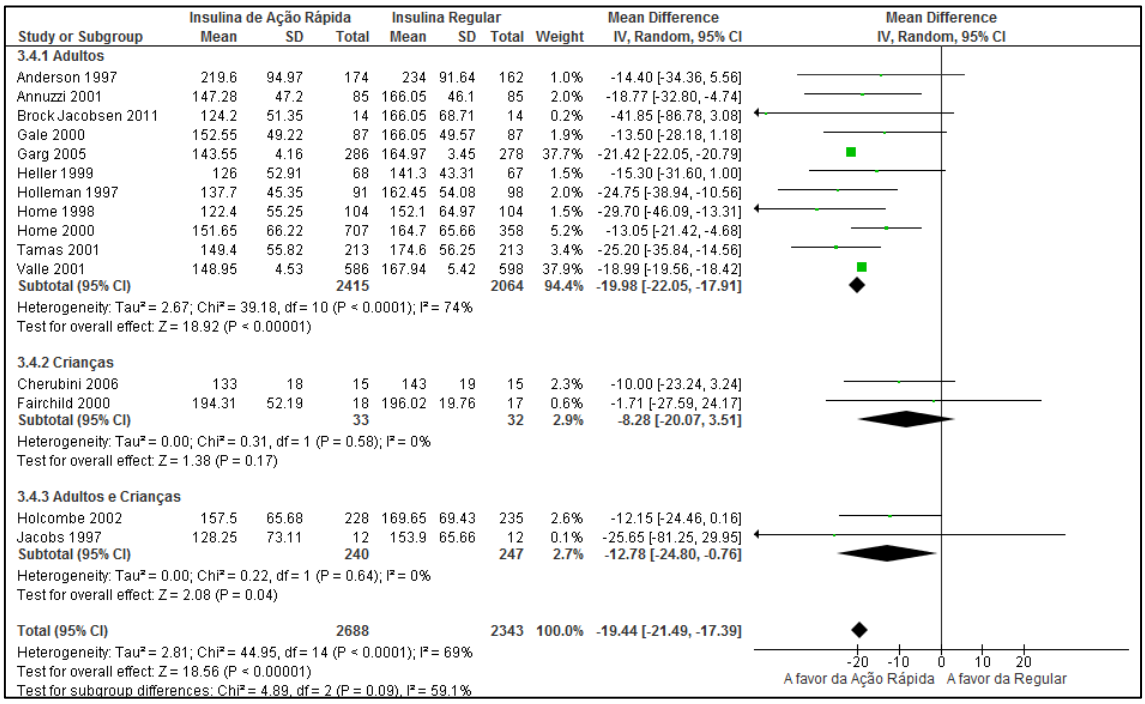


Figura 15 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: adulto x crianças - glicemia pós-prandial total (mg/dL)

2.4.6.1.2 Episódios de Hipoglicemia

Em relação ao número de episódios de hipoglicemia total por mês, foi possível analisar separadamente os dados de cinco estudos (*Lispro* –Fairchild 2000, Tupola2001, Ford-Adams 2003; *Asparte* – Cherubini 2006, Danne 2007), e não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (**Figura 16**). O mesmo resultado ocorreu na análise de subgrupo para os desfechos hipoglicemia grave (**Figura 17**) e hipoglicemia noturna (**Figura 18**).

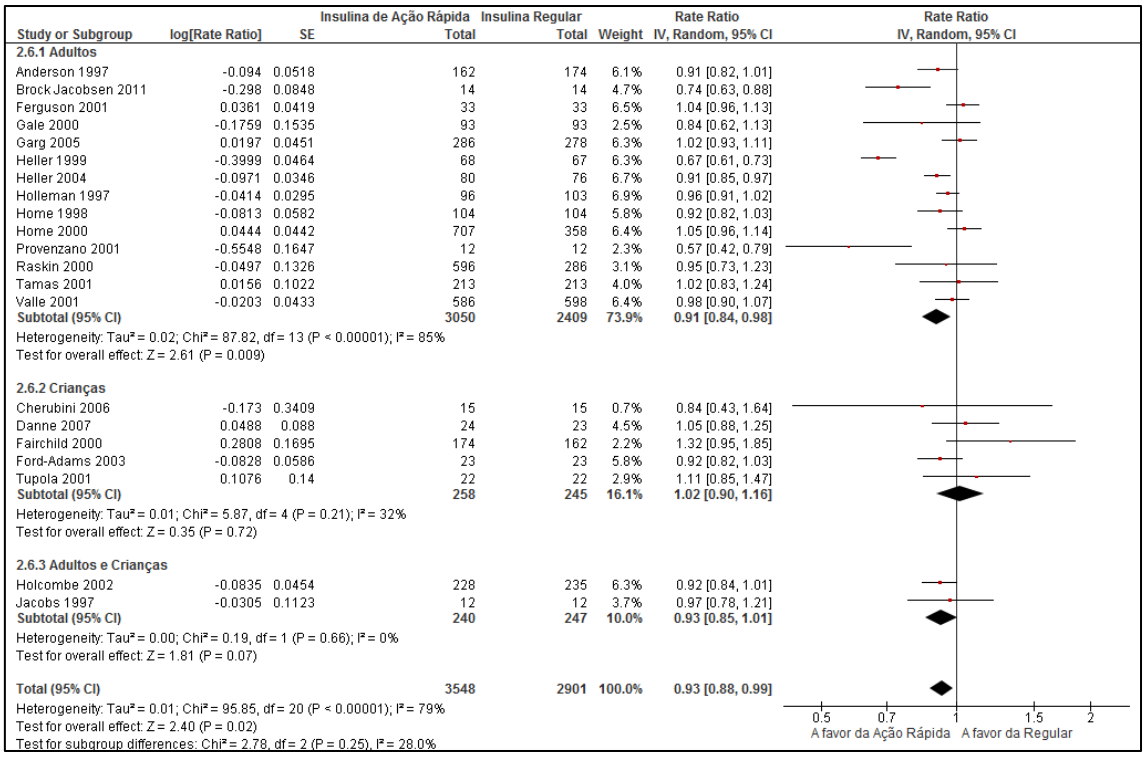


Figura 16 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: adulto x crianças - contagem de episódios de hipoglicemia total.

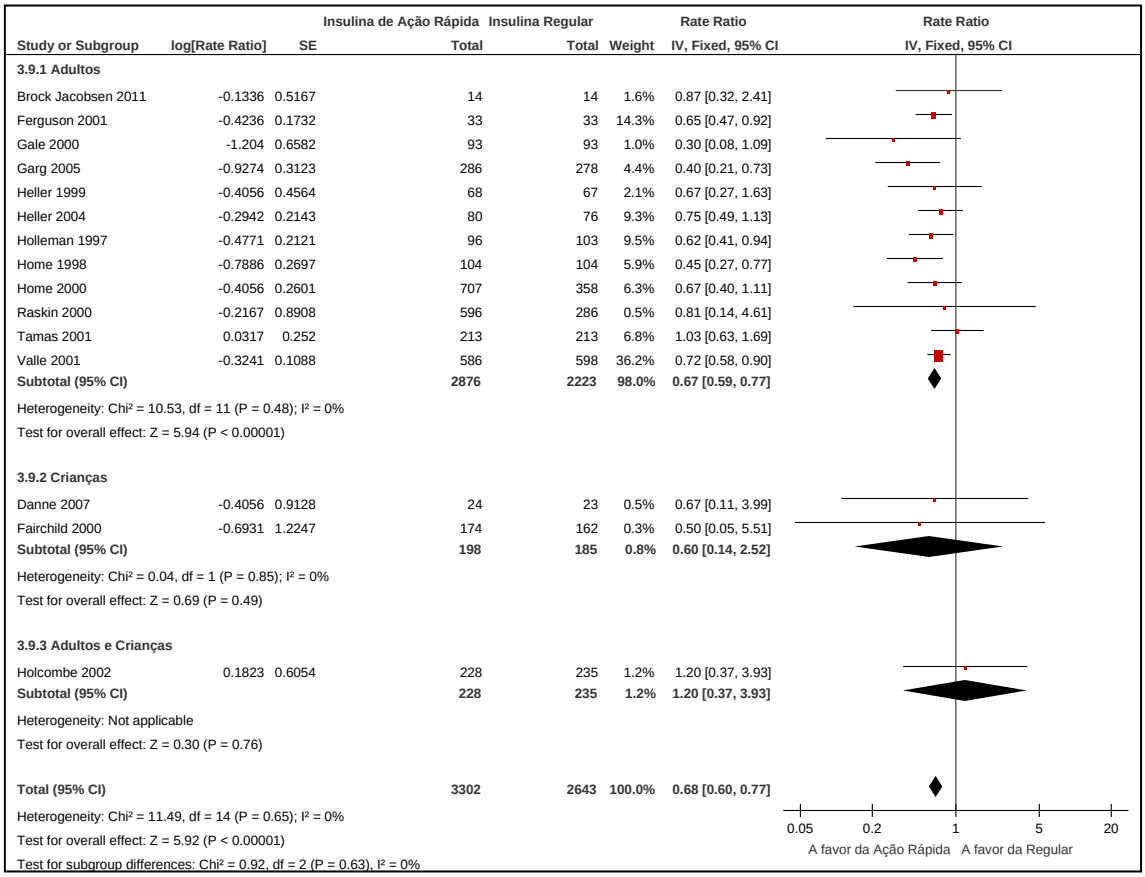


Figura 17 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: adulto x crianças - contagem de episódios de hipoglicemia grave

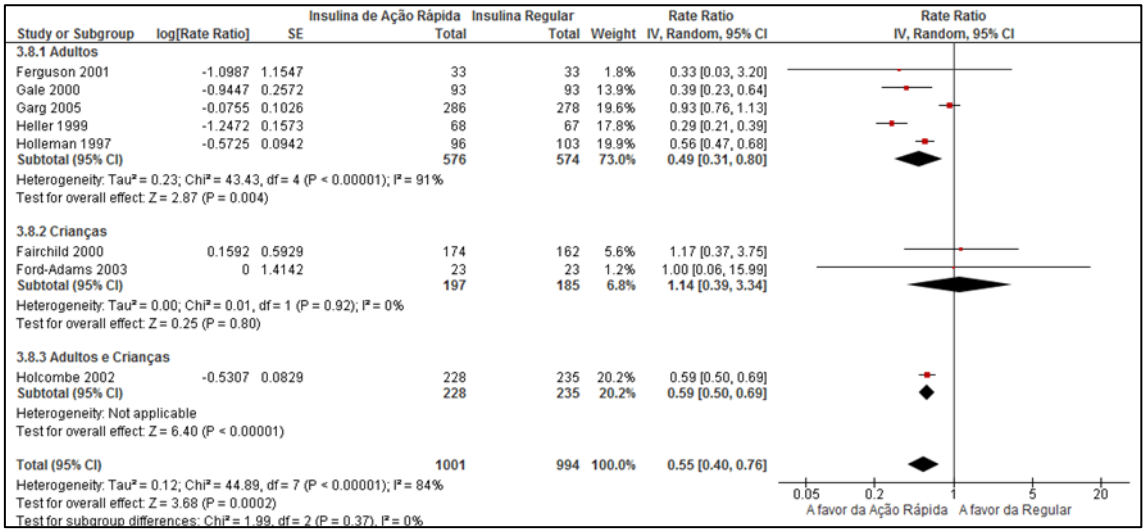


Figura 18 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: adulto x crianças - contagem de episódios de hipoglicemia noturna

2.4.6.1.3 Hemoglobina glicada

Três estudos foram considerados na análise de subgrupo para hemoglobina glicada (*Lispro* - Fairchild 2000, Ford-Adams 2003; *Asparte* - Cherubini 2006) (**Figura 19**), e o resultado não mostrou diferença estatisticamente significativa entre as insulinas análogas de ação rápida (lispro e asparte) e a insulina humana regular.

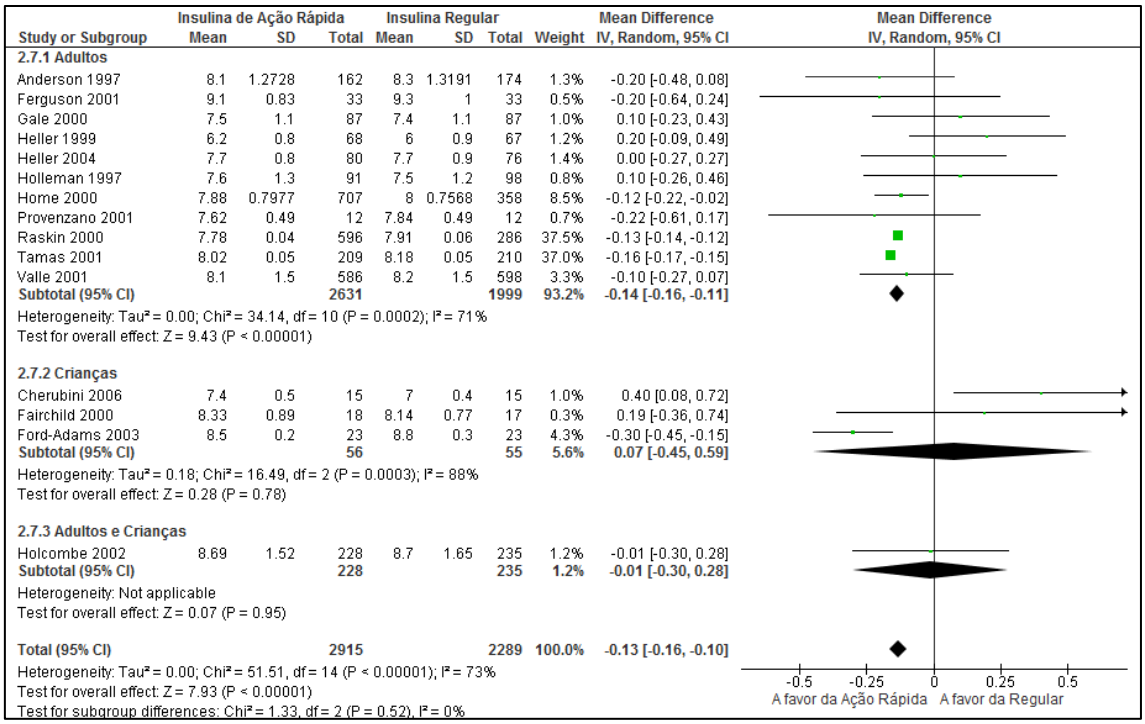


Figura 19 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: adulto x crianças - hemoglobina glicada (%)

2.4.6.2 *Subgrupo: Insulina basal NPH e outra insulina basal de ação lenta*

2.4.6.2.1 Glicemia pós-prandial

Houve diferença estatisticamente significativa a favor das insulinas análogas de ação rápida (asparte e glulisina), independente da insulina basal utilizada, em relação à glicemia pós-prandial após o café da manhã (**Figura 20**), o jantar (**Figura 21**) e a glicemia pós-prandial total (**Figura 22**).

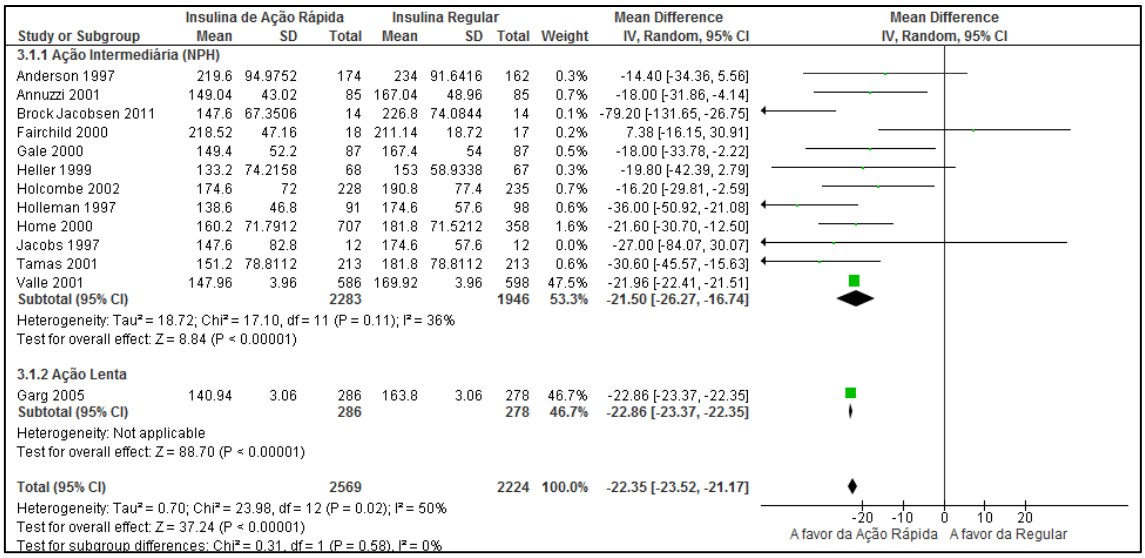


Figura 20 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: Insulina basal NPH versus insulinas de ação lenta - glicemia pós-prandial (2 horas após o café da manhã) (mg/dL)

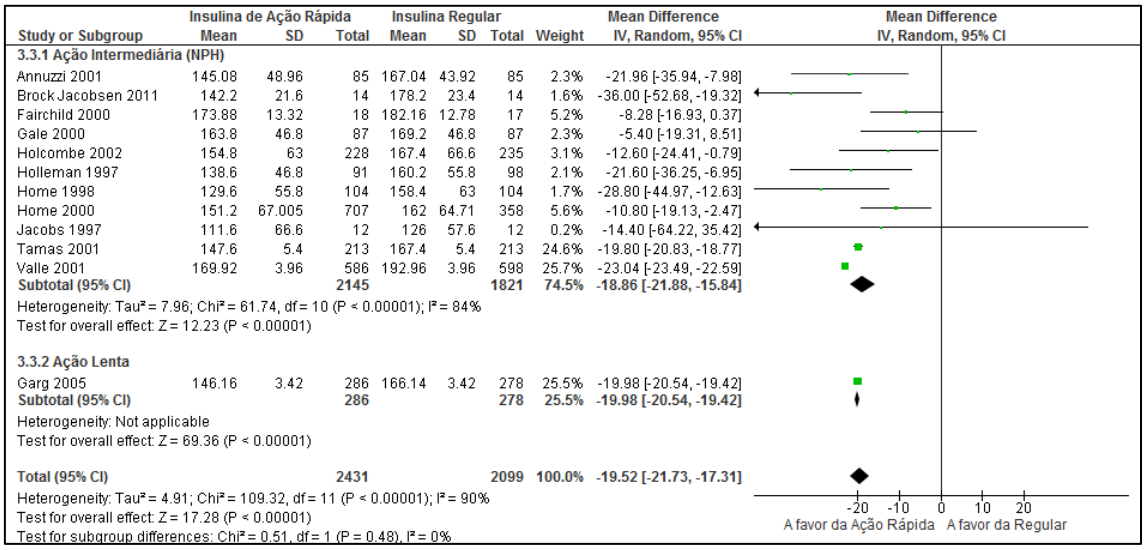


Figura 21 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: Insulina basal NPH versus insulinas de ação lenta - glicemia pós-prandial (2 horas após o jantar) (mg/dL)

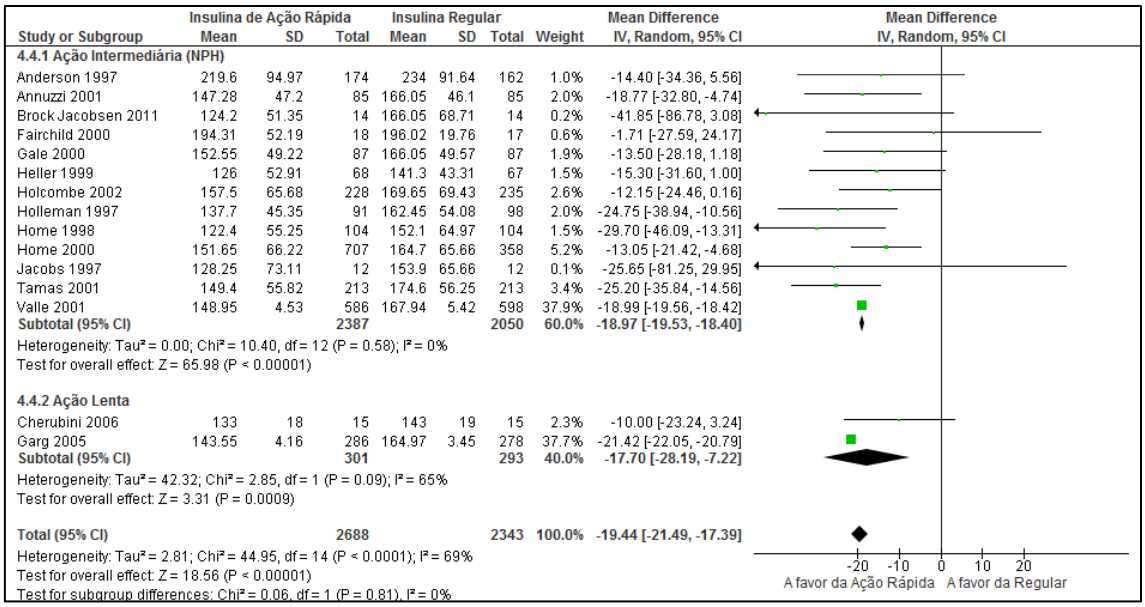


Figura 22 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: Insulina basal NPH versus insulinas de ação lenta- glicemia pós-prandial total (mg/dL)

2.4.6.2.2 Episódios de Hipoglicemia

Em relação ao número mensal de episódios de hipoglicemia total, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as insulinas análogas de ação rápida e a insulina humana regular independente do tipo de insulina basal utilizada (Garg 2005, Cherubini 2006) (**Figura 23)**.

Quanto à taxa de hipoglicemia noturna, as insulinas análogas de ação rápida foram superiores à insulina regular, apenas quando a insulina basal foi a insulina humana NPH (**Figura 24)**.

Em relação ao número mensal de episódios de hipoglicemia grave, foi observada superioridade estatisticamente significativa das insulinas análogas de ação rápida sobre a regular independentemente do tipo de insulina basal (**Figura 25)**

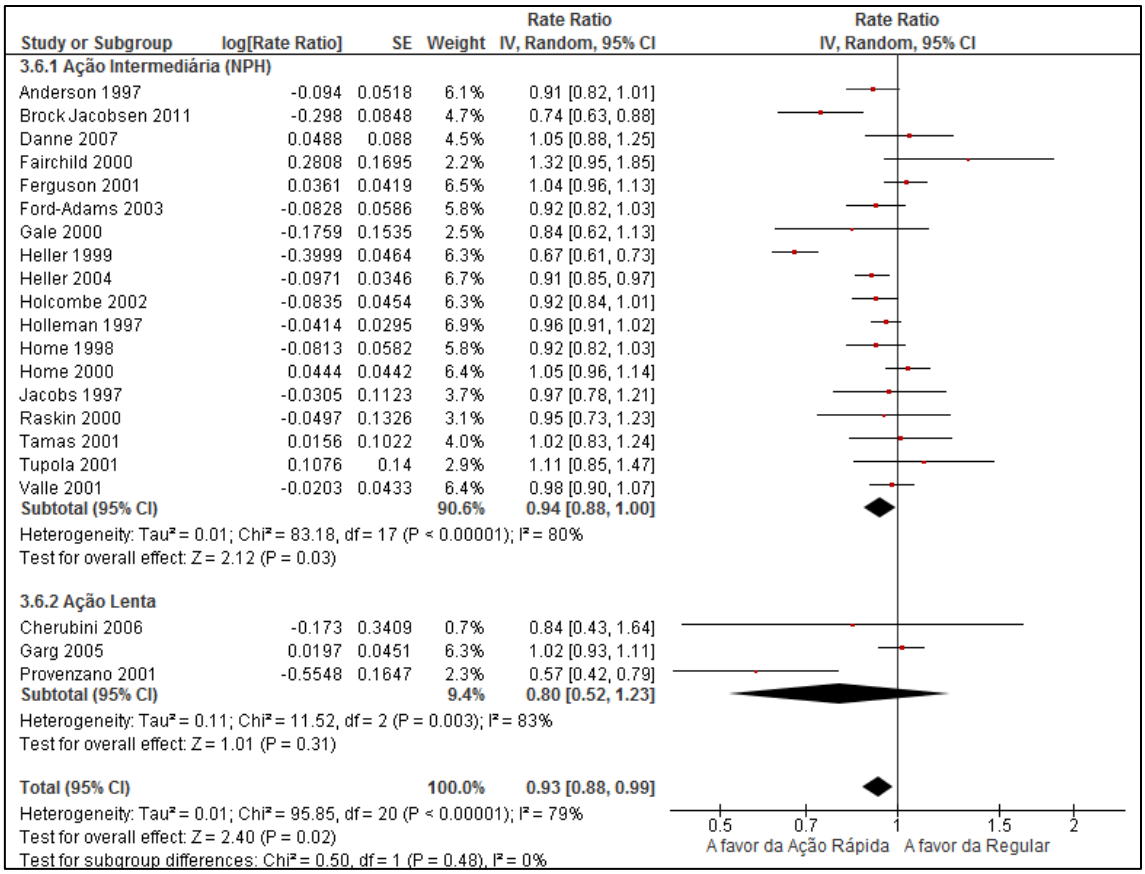


Figura 23 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: Insulina basal NPH e outras insulinas basais de ação lenta - contagem de episódios de hipoglicemia total

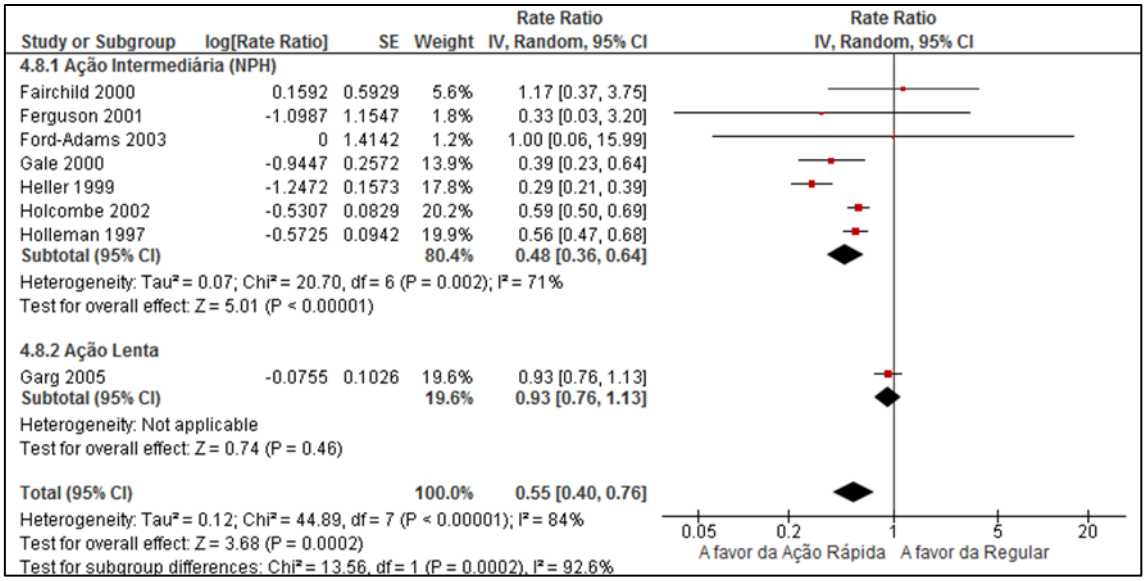


Figura 24 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: Insulina basal NPH e outras insulinas basais de ação lenta - hipoglicemia noturna

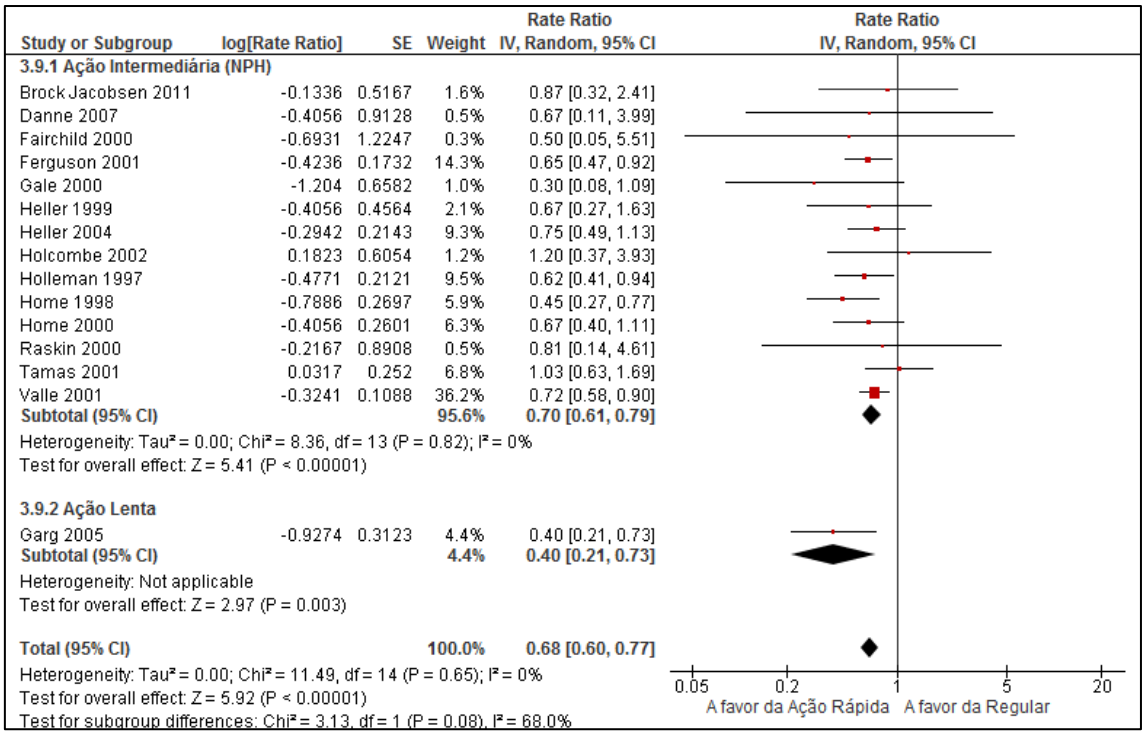


Figura 25 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: Insulina basal NPH versus insulinas de ação lenta- contagem de episódios de hipoglicemia grave.

2.4.6.2.3 Hemoglobina glicada

Quanto à hemoglobina glicada, as insulinas análogas de ação rápida foram superiores à insulina humana regular, apenas quando a insulina basal foi a NPH (**Figura 26)**

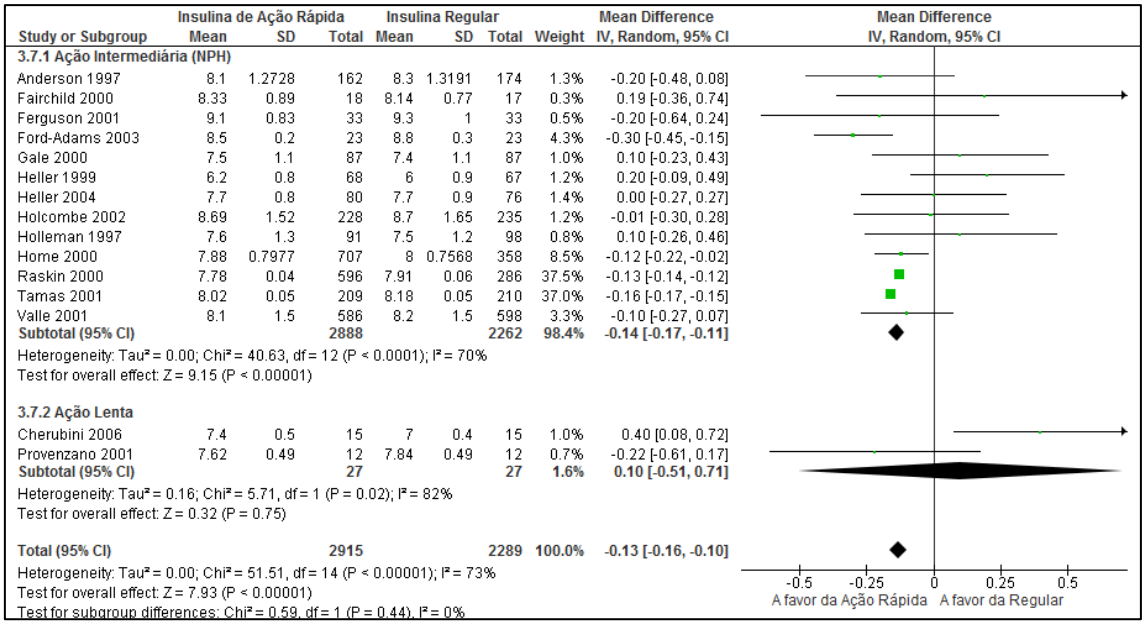


Figura 26 - Gráfico de floresta: Análise de subgrupo: Insulina basal NPH e outras insulinas basais de ação lenta - Hemoglobina glicada (%)

2.4.7 Qualidade da evidência /Sumário dos achados (GRADE)

A qualidade do corpo da evidência encontrada está apresentada no **Quadro 5**.

Os desfechos “Episódios de Hipoglicemia” e “Hipoglicemia noturna” foram classificados como evidência de qualidade muito baixa, ou seja, há uma incerteza sobre a estimativa do efeito.

Os desfechos “Pós-prandial Geral” e “Hemoglobina Glicada” foram classificados como evidência de qualidade baixa, ou seja, há grande probabilidade de futuros estudos alterarem a estimativa do efeito.

O desfecho Hipoglicemia grave foi classificado como evidência de qualidade moderada, ou seja, há probabilidade de futuros estudos alterarem a estimativa do efeito.

Quadro 5 - Qualidade do corpo da evidência

Insulina Análoga x Regular

Patient or population: Pacientes com DM1
Settings: Ambulatorial
Intervention: Insulina Análoga Rápida x Insulina Humana Regular

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Insulina Regular	Corresponding risk Insulina Análoga	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Pós-prandial Geral (mg/dl) Follow-up: 1-16 months	The mean pós-prandial geral (mg/dL) in the control groups was **168.06 mg/dL**	The mean pós-prandial geral (mg/dL) in the intervention groups was **19.45 mg/dL lower** (21.53 to 17.38 lower)	Not estimable	5031 (15 studies)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2]	
Episódios Hipoglicemia (Taxa de Risco) Follow-up: 1 - 16 months	-	-	Not estimable	6619 (22 studies)	⊕⊕⊖⊖ **very low**[5,6]	
Hemoglobina glicada (%) Follow-up: 3-16 months	The mean hemoglobina glicada (%) in the control groups was **8.4375 %**	The mean hemoglobina glicada (%) in the intervention groups was **0.13 lower** (0.16 to 0.1 lower)	Not estimable	5374 (16 studies)	⊕⊕⊖⊖ **low**[3,4]	
Hipoglicemia noturna (Taxa de Risco) Follow-up: 3 -4 months	-	-	Not estimable	1995 (8 studies)	⊕⊕⊖⊖ **verylow**[7,8]	
Hipoglicemia grave (Taxa de Risco) Follow-up: 1 - 16 months	-	-	Not estimable	5945 (15 studies)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[9]	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI). **CI:** Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

Footnotes

[1]*Todos os estudos incluídos tem risco incerto de viés para sigilo de alocação. Todos os estudos, exceto um, tem risco de viés incerto para geração da sequência de alocação.*

[2] *Heterogeneidade entre os estudos = 69%*

[3] *Todos os estudos, exceto três, apresentaram risco incerto de viés para geração da sequência e sigilo da alocação.*

[4]*Heterogeneidade entre os estudos = 71%*

[5] *Todos os estudos, exceto três, apresentaram risco incerto de viés para geração da sequência e sigilo da alocação.*

[6] *Heterogeneidade entre os estudos = 80%*

[7] *Todos os estudos incluídos tem risco incerto de viés para sigilo de alocação e geração da sequência de alocação.*

[8] *Heterogeneidade entre os estudos = 84%*

[9] *Todos os estudos, exceto um, tem risco de viés incerto para geração da sequência de alocação. Todos os estudos incluídos, exceto dois, tem risco incerto de viés para sigilo de alocação.*

2.5 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática incluiu 22 estudos, envolvendo 6.235 crianças, adolescentes e adultos com DM1. Os dados das três insulinas análogas de ação rápida disponíveis comercialmente foram agrupados, tendo em vista as semelhanças entre os seus perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos (Home 2012) e por pertencerem a uma mesma classe terapêutica de insulinas análogas de ação rápida.

2.5.1 Glicemias Pós-Prandiais

As excursões glicêmicas pós-prandiais podem dificultar a obtenção do controle glicêmico ideal e, possivelmente, ter um papel específico no desenvolvimento de complicações vasculares associadas ao diabetes (Leiter 2005), provavelmente devido ao seu impacto sobre os níveis de hemoglobina glicada e sobre a glicação de diversas proteínas (Ketema 2015). Demonstramos aumentos significativamente menores das glicemias pós-prandiais do desjejum, almoço, jantar e total com as insulinas análogas de ação rápida, comparado ao aumento com a insulina humana regular. É importante observar que mesmo com glicemias pós-prandiais do jantar mais baixas, os pacientes do grupo de insulinas análogas de ação rápida apresentaram uma frequência menor de hipoglicemias noturnas. Estes resultados devem-se ao perfil farmacodinâmico e farmacocinético das insulinas análogas de ação rápida que chegam mais próximo à secreção prandial de insulina endógena, com um pico de ação mais precoce e duração de ação menor, quando comparados aos da insulina humana regular (Home 2012).

Nesta metanálise, a maior parte dos estudos analisados foi aberto para permitir que as insulinas pudessem ser administradas imediatamente antes, ou 30 a 45 minutos antes das refeições, conforme as bulas das insulinas análogas de ação rápida e insulina humana regular, respectivamente. Este desenho de estudo pode ter subestimado as vantagens das insulinas análogas de ação rápida, porque na prática clínica os pacientes não costumam antecipar, em pelo menos 30 minutos, a administração da insulina humana regular, em relação ao horário da refeição (Jorgensen 1990, Ahmed 1998).

A metanálise das glicemias pós-prandiais no subgrupo de crianças e adolescentes não mostrou diferenças entre as insulinas análogas de ação rápida e insulina humana regular. Apenas dois estudos foram incluídos nesta metanálise (Cherubini 2006, Fairchild 2000), com 33 pacientes no grupo de insulinas análogas de ação rápida e 32 no grupo de insulina humana regular. Em um dos estudos, a insulina humana NPH foi substituída pela insulina glargina, adicionando mais uma diferença metodológica, com repercussão clínica (Cherubini 2006).

Em análise de subgrupo, identificamos níveis mais baixos de glicemia pós-prandial total, após o café da manhã e jantar, entre os usuários de insulinas análogas de ação rápida (asparte e glulisina), independente da insulina basal utilizada (NPH ou glargina). Apenas dois estudos que utilizaram insulina glargina foram incluídos nesta metanálise (Cherubini 2006, Garg 2005). Em ambos, os pacientes foram educados para a contagem de carboidratos e ajustes de doses das insulinas rápidas de acordo com a glicemia. Apesar do número pequeno de estudos incluídos podemos afirmar que a glicemia pós-prandial é uma atribuição das insulinas de ação rápida, mas que pode sofrer influência do esquema da insulina basal utilizada.

Apesar de termos outras quatro revisões sistemáticas avaliando o efeito de insulinas análogas e insulinas humanas em portadores de DM1, associado ou não ao DM2 (Siebenhofer 2009, IQWiG 2009, Singh 2009, Ministério da Saúde 2013), apenas uma delas avaliou a glicemia pós-prandial total. Na revisão sistemática de Singh 2009 foi identificada uma redução significativa de 17,82 mg/dL (-27,7, -8,1) nas glicemias pós-prandiais, sem heterogeneidade significativa. Identificamos glicemia pós-prandial mais baixa em todas as 3 principais refeições, com um número maior de estudos e diferença maior (-19,44 mg/dL; 95% IC -21,49 a -17,39) a favor das insulinas análogas de ação rápida. A presente revisão sistemática foi a única que avaliou separadamente as glicemias pós-prandiais das três refeições principais.

A heterogeneidade moderada e significativa das glicemias pós-prandiais do almoço e jantar, respectivamente, pode ter sido causada pela utilização da insulina humana NPH em dose única diária, administrada à noite para todos os

pacientes (Jacobs 1997, Gale 2000), ou uma ou duas doses diárias para a maior parte dos pacientes (Valle 2001). Este esquema não proporciona níveis adequados de insulina basal durante as 24 horas do dia, na maioria dos portadores de DM1, comprometendo a ação da insulina prandial. Com a evolução da insulinoterapia, as recomendações para intensificação do tratamento sugerem 2 a 4 doses de insulina humana NPH para obtenção de controle adequado dos pacientes com DM1 (DCCT 1993, Rossetti 2013). Podemos observar que na análise das glicemias pós-prandiais do café da manhã, realizada com níveis mais elevados de insulina basal, a heterogeneidade entre os estudos não é significativa. No entanto, as glicemias pós-prandiais do jantar apresentam heterogeneidade significativa, provavelmente causada pelos estudos com 1 ou 2 aplicações diárias de insulina humana NPH que resulta em níveis mais baixos da insulina basal (NPH), antes do jantar. Em um dos estudos desta metanálise que utilizou 2 ou 3 doses de insulina NPH para a maioria dos pacientes do grupo de insulinas análogas de ação rápida e insulina humana regular, as vantagens das insulinas análogas de ação rápida foram mais evidentes (Tamás 2001).

2.5.2 Hipoglicemias

Apesar dos avanços terapêuticos na insulinoterapia, as hipoglicemias iatrogênicas permanecem como a maior barreira para a obtenção de controle glicêmico adequado (The DCCT Research Group 1991). Demonstramos que o grupo que utilizou insulinas análogas de ação rápida apresentou uma taxa de risco menor para todos os tipos de hipoglicemia (total, grave e noturna), quando comparado ao grupo de usuários de insulina humana regular. Esta diferença foi mais expressiva com as hipoglicemias graves e noturnas.

A redução das hipoglicemias noturnas é consistente com a ação mais longa da insulina humana regular, que continua atuando durante o período pós-absortivo, quando não deverá haver aumento na glicemia provocado pela metabolização dos carboidratos das refeições, incluindo o período pós-absortivo do jantar, período no qual a maior parte dos pacientes dorme (Ford-

Adams 2003, Home 2012). As hipoglicemias noturnas podem ser assintomáticas e não reconhecidas pela maioria dos pacientes e ainda, devido à sua recorrência, podem causar deterioração da resposta contrarregulatória às hipoglicemias, precipitando hipoglicemias diurnas, graves e exacerbando a falência autonômica associada à hipoglicemia (Gabriely 2007, Cryer 2005). A morte súbita de portadores de diabetes tipo 1 durante o sono (*dead in bed syndrome*), provavelmente, é decorrente da combinação de alteração autonômica não reconhecida e hipoglicemia noturna que podem predispor o paciente às arritmias ventriculares fatais (Weston 1999).

A menor frequência de hipoglicemias graves, observada entre os usuários de insulinas análogas de ação rápida pode estar associada a menor frequência de hipoglicemias noturnas, tendo em vista que o sono *per se* é um fator de risco para hipoglicemias graves, porque os sintomas de hipoglicemia podem estar diminuídos ou ausentes durante o sono (The DCCT Research Group 1991, The DCCT Research Group 1997).

Na análise do subgrupo de crianças e adolescentes não identificamos diferenças no número de episódios de hipoglicemias (total, graves e noturnas), entre os usuários de insulinas análogas de ação rápida e de insulina humana regular. Provavelmente, devido ao número pequeno de estudos e com diferenças importantes na estratégia terapêutica. Entre os estudos analisados um utilizava insulina glargina (Cherubini 2006), dois utilizavam NPH duas vezes ao dia (Fairchild 2000, Ford-Adams 2003), um NPH 1 a 4 vezes ao dia com a administração da insulina asparte antes ou após a refeição (Danne 2007) e um estudo utilizava a administração pós-prandial de insulina lispro versus a administração da insulina humana regular 30 minutos antes das refeições (Tupola 2001).

Na análise de subgrupo não identificamos diferenças entre as insulinas análogas de ação rápida e a insulina humana regular, em relação ao número de hipoglicemias mensais, independente da utilização de insulina humana NPH ou glargina. Em relação à taxa de risco para hipoglicemias noturnas, as insulinas análogas de ação rápida foram superiores à insulina humana regular apenas quando a insulina basal utilizada era a NPH. Apenas um estudo,

utilizando insulina glargina, foi incluído na metanálise das hipoglicemias noturnas (Garg 2005). Neste estudo não havia verificação da glicemia no período da madrugada. Portanto, as hipoglicemias noturnas só seriam informadas caso os pacientes despertassem e verificasse a glicemia. A taxa de risco para hipoglicemias graves foi menor no grupo de insulinas análogas de ação rápida, independente do tipo de insulina basal utilizada, sendo o risco menor ainda quando a insulina basal era a glargina (Garg 2005).

A causa da heterogeneidade entre os estudos nas análises de hipoglicemias total e noturna não está claro, mas pode ter sido causada pelas diferenças na definição de hipoglicemia total e noturna, na utilização da insulina NPH antes do jantar que provoca pico de ação durante a madrugada, no registro das hipoglicemias pela presença de sintomas ou por verificação obrigatória da glicemia em horários determinados independente dos sintomas e, ainda, pela inclusão de pacientes com redução dos sintomas de hipoglicemia.

Em relação as quatro revisões sistemáticas publicadas, a hipoglicemia total apresentou frequência reduzida com as insulinas análogas de ação rápida, comparadas à insulina humana regular apenas em adolescentes com DM1 (Singh 2009) e não em crianças com DM1. O risco de hipoglicemia grave foi significativamente menor em três destas revisões sistemáticas (Siebenhofer 2009, Singh 2009, Ministério da Saúde 2013). Estes estudos também demonstraram risco de hipoglicemia noturna significativamente menor em adultos e adolescentes.

2.5.3 Hemoglobina Glicada

O tratamento com insulinas análogas de ação rápida resultou em hemoglobina glicada discretamente menor quando comparado ao tratamento com insulina humana regular. Esta queda discreta da hemoglobina glicada poderia ter sido maior, caso as insulinas análogas de ação rápida também não estivessem associadas à redução das hipoglicemias e aumento da glicemia noturna. Provavelmente, o efeito da redução das glicemias pós-prandiais sobre

a hemoglobina glicada superou o efeito do aumento da glicemia noturna e a redução dos episódios de hipoglicemia. No seguimento de aproximadamente 27 anos dos portadores de DM1 que participaram dos estudos DCCT/EDIC, foi demonstrado que níveis mais elevados de hemoglobina glicada estavam associados com mortalidade por todas as causas (HR = 1.56; IC 95% 1.35-1.81 por 10% de aumento relative na HbA1c; $p < .001$), bem como desenvolvimento de macroalbuminúria (HR = 2.20; IC 95% 1.46-3.31; $p < .001$) (Orchard 2015).

Na análise do subgrupo de crianças e adolescentes não identificamos diferença nos níveis de hemoglobina glicada, entre os grupos de insulinas análogas de ação rápida e insulina humana regular. O número pequeno de estudos com poucos pacientes e desenhos de estudo diferentes podem não ter evidenciado diferença na hemoglobina glicada que normalmente já é discreta.

Em análise de subgrupo identificamos diferença na hemoglobina glicada, entre os grupos de insulina análoga rápida e insulina humana regular, apenas quando a insulina basal utilizada foi a insulina humana NPH. Apenas dois estudos foram incluídos no grupo das insulinas de ação prolongada. A insulina análoga basal glargina foi utilizada em um deles (Cherubini 2006) e não há descrição de qual insulina de ação prolongada foi utilizada no segundo estudo (Provenzano 2001).

A heterogeneidade foi significativa quando as insulinas asparte e lispro foram analisadas em conjunto. No entanto, quando elas foram analisadas separadamente a heterogeneidade passou a ser não significativa. Também foi observado que a insulina lispro não apresentou e a insulina asparte apresentou hemoglobina glicada significativamente menor, quando comparadas à insulina humana regular. Este resultado deve-se, provavelmente, às diferenças nos protocolos para ajuste de doses das insulinas basal e bolus, durante o estudo. A maior parte dos estudos com a insulina lispro (Anderson 1997, Holleman 1997, Jacobs 1997, Heller 1999, Fairchild 2000, Gale 2000, Fergusson 2001, Vale 2001, Provenzano 2001, Holcombe 2002, Ford-Adams 2003) são anteriores aos estudos com a insulina asparte (Home 1998, Home 2000, Raskin 2000, Tamas 2001, Heller 2004, Cherubini 2006, Brock Jacobsen 2011)

que utilizaram objetivos glicêmicos mais estritos para os ajustes das doses das insulinas, em uma terapia mais intensiva.

As metanálises realizadas previamente identificaram diferenças discretas no nível de hemoglobina glicada, variando de -0,09 a -0,13% favorecendo o grupo de insulinas análogas (Singh 2009, Siebehofer 2009), ou não havia diferença entre as insulinas análogas de ação rápida e a insulina humana regular (IQWiG 2009, CONITEC 2013). Permanece por ser esclarecido se a associação de redução da hemoglobina glicada, ainda que discreta, com glicemias pós-prandiais significativamente mais baixas trarão benefícios quanto ao desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares associadas ao diabetes.

2.5.4 Qualidade de Vida

Nesta revisão sistemática evidências limitadas sugerem que portadores de DM1 acham mais conveniente o tratamento com as insulinas análogas de ação rápida, quando comparado ao tratamento com a insulina humana regular. A satisfação maior com o tratamento e a flexibilidade maior, atribuídas às insulinas análogas de ação rápida, provavelmente, deve-se ao fato de poder administrá-las imediatamente antes das refeições, versus a antecipação em 30 a 45 minutos para a administração da insulina humana regular. Em estudo clínico com 1184 portadores de DM1, a adesão em relação ao momento de aplicação da insulina humana regular, foi de 7% dos pacientes para a administração mais de 30 minutos antes das refeições, 60% de 15 a 30 minutos antes e 33% para 15 minutos antes. Quanto à administração da insulina lispro, 98% dos pacientes administravam de acordo com a orientação (0 a 15 minutos antes das refeições) (Valle 2001). Um benefício importante da terapia com as insulinas análogas de ação rápida é a possibilidade de administração imediatamente após as refeições. Este é um recurso importante quando não é possível prever a quantidade de alimentos (carboidratos) a ser ingerida pelo paciente antes que termine a sua refeição.

Devido à escassez de estudos que avaliaram o impacto do uso de insulinas análogas de ação rápida sobre a qualidade de vida de pacientes com DM1 as revisões sistemáticas previamente publicadas não analisaram este desfecho (CONITEC 2013), ou não concluíram devido à metodologia empregada (IQWiG 2009). Siebenhofer et al. (2009) concluíram que com o uso de metodologia mais adequada, o DTSQ, três estudos relataram não haver melhora da qualidade de vida, enquanto quatro estudos apontaram melhora deste desfecho com o uso de insulinas análogas de ação rápida comparadas à insulina humana regular. Singh et al. (2009) também apontaram resultados discordantes entre os estudos publicados quanto à qualidade de vida e que os pacientes geralmente preferem as insulinas análogas de ação rápida devido à flexibilidade no momento de aplicação da insulina em relação às refeições.

2.5.5 Limitações do Estudo

As limitações desta revisão estão relacionadas à qualidade dos estudos incluídos e não à revisão em si. Este estudo seguiu rigor metodológico da colaboração Cochrane, com uma ampla busca na literatura e avaliação crítica dos estudos, realizada por quatro pesquisadores de modo independente. A qualidade dos estudos foi limitada, principalmente, pela ausência de mascaramento, resultando em alto risco de viés. No entanto, é pouco provável que estudos futuros consigam realizar o mascaramento adequado dos participantes, pois para isto seria necessário o aumento expressivo do número de aplicações de insulina rápida. Outro ponto importante é que ao longo dos anos houve uma significativa evolução da insulinoterapia que pode ser observada na heterogeneidade clínica entre os estudos nos últimos vinte anos. De qualquer forma as insulinas análogas de ação rápida e a insulina humana regular foram submetidas aos mesmos protocolos clínicos que não deveriam mais ser utilizados em nossa prática clínica.

Outra deficiência nesta revisão sistemática são os resultados sobre qualidade de vida. Para reduzir esta deficiência da literatura, acrescentamos, no Capítulo 3 deste documento, o estudo multicêntrico sobre qualidade de vida

e utilidades relacionadas às hipoglicemias, em indivíduos com diabetes tipo 1, atendidos no sistema público de saúde brasileiro.

Nesta revisão sistemática não foi avaliado comparativamente o efeito das insulinas análogas rápidas e da insulina humana regular sobre o desenvolvimento de complicações microvasculares, macrovasculares e mortalidade. A ausência destes dados nos estudos incluídos deve-se, principalmente, à duração curta dos estudos incluídos (< 16 meses).

2.5.6 Implicações para a Prática Clínica

A melhora do controle glicêmico inadequado dos portadores de DM1 do Brasil (Mendes 2010, Gomes 2012A, Gomes 2013), associado à redução no risco de eventos de hipoglicemias graves, noturnas e total, trará benefícios a curto e longo prazo para estes pacientes e para a nossa saúde pública. É importante ressaltar que qualquer forma de hipoglicemia exerce um impacto negativo na qualidade de vida de pacientes com DM1, principalmente as hipoglicemias noturnas e graves (Harris 2013, Harris 2014) que também comprometem a adesão à terapia. A redução da hemoglobina glicada e das glicemias pós-prandiais poderão resultar em diminuição dos riscos de desenvolvimento de complicações crônicas que tanto comprometem a saúde e qualidade de vida destes pacientes, além de aumentar os custos com a doença.

Embora não possamos concluir quanto à qualidade de vida dos pacientes, não podemos deixar de afirmar que a possibilidade de aplicar a insulina rápida imediatamente antes das refeições, aumenta a flexibilidade na vida dos pacientes e permite a prática da insulinoterapia intensiva, tão recomendada após as publicações do DCCT em 1993. Os pacientes poderão em um futuro próximo serem educados para o ajuste de dose das insulinas análogas de ação rápida de acordo com a glicemia pré-prandial e quiçá a contagem de carboidratos.

2.6 CONCLUSÕES

Os resultados desta revisão sistemática mostraram benefícios do uso das insulinas análogas de ação rápida quando comparadas à insulina humana regular, em pacientes com DM1, como melhora do controle glicêmico, por meio da redução das glicemias pós-prandiais e hemoglobina glicada; além da redução do risco e da frequência de hipoglicemias graves, noturnas e total. Não podemos concluir sobre o impacto do uso de insulinas análogas de ação rápida sobre a qualidade de vida de portadores de DM1. Futuros ensaios clínicos, com boa qualidade metodológica, poderiam reduzir a incerteza destes achados e aumentar a qualidade da evidência disponível.

APÊNDICE

Apêndice 1 – Estratégias de busca utilizadas

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	
MEDLINE (via PUBMED) 26/08/2015	#1	"Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]
	#2	(Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent)
	#3	(Diabetes Mellitus, Insulin Dependent)
	#4	(Insulin-Dependent Diabetes Mellitus)
	#5	(Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent, 1)
	#6	(Diabetes Mellitus, Juvenile-Onset)
	#7	(Diabetes Mellitus, Juvenile Onset)
	#8	(Juvenile-Onset Diabetes Mellitus)
	#9	(Type 1 Diabetes Mellitus)
	#10	(Type I Diabetes Mellitus)
	#11	(Diabetes Mellitus, Sudden-Onset)
	#12	(Diabetes Mellitus, Sudden Onset)
	#13	(Mellitus, Sudden-Onset Diabetes)
	#14	(Sudden-Onset Diabetes Mellitus)
	#15	(Diabetes Mellitus, Type I)
	#16	(IDDM)
	#17	(Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 1)
	#18	(Insulin Dependent Diabetes Mellitus 1)
	#19	(Juvenile-Onset Diabetes)
	#20	(Diabetes, Juvenile-Onset)
	#21	(Juvenile Onset Diabetes)
	#22	(Diabetes Mellitus, Brittle)
	#23	(Brittle Diabetes Mellitus)
	#24	(Diabetes Mellitus, Ketosis-Prone)
	#25	(Diabetes Mellitus, KetosisProne)
	#26	(Ketosis-Prone Diabetes Mellitus)
	#27	(Diabetes, Autoimmune)
	#28	(Autoimmune Diabetes)
	#29	(insulin depend*)
	#30	(type 1 diabet*)
	#31	(type I diabet*)
	#32	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31
	#33	"Insulin, Short-Acting"[Mesh]
	#34	(Insulin, Short Acting)
	#35	(Short-Acting Insulin)
	#36	(Insulin, Rapid-Acting)
	#37	(Insulin, Rapid Acting)
	#38	(short acting insulin*)
	#39	(insulin analog*)
	#40	(insulin derivat*)
	#41	(fast acting insulin*)
	#42	(rapid acting insulin*)
	#43	(novel insulin*)
	#44	(new insulin*)
	#45	"Insulin Lispro"[Mesh]
	#46	(Insulin Lispro)
	#47	(Lispro, Insulin)
	#48	(28(B)-Lysine-29(B)-Prolineinsulin)
	#49	(LYSPRO)
	#50	(Lispro)

	#51	(Insulin, Lysyl(28B)-Prolyl(28B)-)
	#52	(Lispro)
	#53	(28(B)-Lys-29(B)-Pro-Insulin)
	#54	(Insulin, Lys(28B)-Pro(29B)-)
	#55	(Humalog)
	#56	(Eli Lilly brand of Insulin Lispro)
	#57	(LysB28)
	#58	"Insulin Asparte"[Mesh]
	#59	(Insulin Asparte)
	#60	(Asparte, Insulin)
	#61	(Insulin-Asparte)
	#62	(Insulin, Asparteic Acid(B28)-)
	#63	(B28-Asp-Insulin)
	#64	(B28 Asp Insulin)
	#65	(Insulin B28asp)
	#66	(B28asp, Insulin)
	#67	(NovoLog)
	#68	(NovoRapid)
	#69	(Novo Nordisk Brand of Insulin Asparte)
	#70	(B28)
	#71	(ProB29)
	#72	"insulin glulisine" [Supplementary Concept]
	#73	(glulisine insulin)
	#74	(insulin glulisine)
	#75	(glulisine)
	#76	(insulin, lysyl(B3)-glutamyl(B29)-)
	#77	(B3-lysyl-B29-glutamylinsulin)
	#78	(insulin, Lys(B3)-Glu(B29)-)
	#79	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78
	#80	clinical[Title/Abstract]
	#81	trial[Title/Abstract]
	#82	#80 AND #81
	#83	clinical trials as topic[MeSH Terms]
	#84	clinical trial[Publication Type]
	#85	random*[Title/Abstract]
	#86	random allocation[MeSH Terms]
	#87	therapeutic use[MeSH Subheading]))
	#88	#83 OR #84 #85 OR #86 OR #87
	#89	#82 OR #88
	#90	#32 AND #79 AND #89
LILACS via BVS 26/08/2015	#1	MH:(Diabetes Mellitus, Type 1)
	#2	TW:(Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent)
	#3	TW:(Diabetes Mellitus, Insulin Dependent)
	#4	TW:(Insulin-Dependent Diabetes Mellitus)
	#5	TW:(Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent, 1)
	#6	TW:(Diabetes Mellitus, Juvenile-Onset)
	#7	TW:(Diabetes Mellitus, Juvenile Onset)
	#8	TW:(Juvenile-Onset Diabetes Mellitus)
	#9	TW:(Type 1 Diabetes Mellitus)
	#10	TW:(Type I Diabetes Mellitus)
	#11	TW:(Diabetes Mellitus, Sudden-Onset)
	#12	TW:(Diabetes Mellitus, Sudden Onset)
	#13	TW:(Mellitus, Sudden-Onset Diabetes)
	#14	TW:(Sudden-Onset Diabetes Mellitus)
	#15	TW:(Diabetes Mellitus, Type I)

	#16	TW:(IDDM)
	#17	TW:(Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 1)
	#18	TW:(Insulin Dependent Diabetes Mellitus 1)
	#19	TW:(Juvenile-Onset Diabetes)
	#20	TW:(Diabetes, Juvenile-Onset)
	#21	TW:(Juvenile Onset Diabetes)
	#22	TW:(Diabetes Mellitus, Brittle)
	#23	TW:(Brittle Diabetes Mellitus)
	#24	TW:(Diabetes Mellitus, Ketosis-Prone)
	#25	TW:(Diabetes Mellitus, KetosisProne)
	#26	TW:(Ketosis-Prone Diabetes Mellitus)
	#27	TW:(Diabetes, Autoimmune)
	#28	TW:(Autoimmune Diabetes)
	#29	TW:(nsulin depend*)
	#30	TW:(type 1 diabet*)
	#31	TW:(type I diabet*)
	#32	TW:(Diabetes Mellitus Instável)
	#33	TW:(Diabetes Mellitus Insulinodependente)
	#34	TW:(Diabetes Mellitus Insulino-Dependente)
	#35	TW:(Diabetes Mellitus Dependente de Insulina)
	#36	TW:(Diabetes Mellitus de Início na Juventude)
	# 37	TW:(Diabetes Mellitus com Tendência à Cetose)
	# 38	TW:(Dmid)
	# 39	TW:(Diabetes Autoimune)
	# 40	TW:(Diabetes Mellitus de Início Súbito)
	#41	MH:(C18.452.394.750.124*)
	#42	MH:(C19.246.267*)
	#43	MH:(C20.111.327*)
	#44	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43
	#45	MH:(Insulin, Short-Acting)
	#46	TW:(Insulina de Ação Curta)
	#47	MH:(D06.472.699.587.200.400*)
	#48	MH:(D12.644.548.586.200.400*)
	#49	TW:(Insulin, Short Acting)
	#50	TW:(Short-Acting Insulin)
	#51	TW:(Insulin, Rapid-Acting)
	#52	TW:(Insulin, Rapid Acting)
	#53	TW:(short acting insulin*)
	#54	TW:(insulin analog*)
	#55	TW:(insulin derivat*)
	#56	TW:(fast acting insulin*)
	#57	TW:(rapid acting insulin*)
	#58	TW:(novel insulin*)
	#59	TW:(new insulin*)
	#60	MH:(Insulin Lispro)
	#61	TW:(InsulinaLispro)
	#62	MH:(D06.472.699.587.200.400.500*)
	#63	MH:(D12.644.548.586.200.400.500*)
	#64	TW:(Insulin Lispro)
	#65	TW:(Lispro, Insulin)
	#66	TW:(28(B)-Lysine-29(B)-Prolineinsulin)
	#67	TW:(LYSPRO)
	#68	TW:(Lispro)
	#69	TW:(Insulin, Lysyl(28B)-Prolyl(28B)-)
	#70	TW:(Lispro)

	#71 TW:(28(B)-Lys-29(B)-Pro-Insulin) #72 TW:(Insulin, Lys(28B)-Pro(29B)-) #73 TW:(Humalog) #74 TW:(Eli Lilly brand of Insulin Lispro) #75 TW:(LysB28) #76 MH:(Insulin Asparte) #77 TW:(Insulin Asparte) #78 TW:(Insulina-Asparte) #79 TW:(InsulinaAsparte) #80 MH:(D06.472.699.587.200.400.100*) #81 MH:(D12.644.548.586.200.400.100*) #82 TW:(Asparte, Insulin) #83 TW:(Insulin-Asparte) #84 TW:(Insulin, Asparteic Acid(B28)-) #85 TW:(B28-Asp-Insulin) #86 TW:(B28 Asp Insulin) #87 TW:(Insulin B28asp) #88 TW:(B28asp, Insulin) #89 TW:(NovoLog) #90 TW:(NovoRapid) #91 TW:(Novo Nordisk Brand of Insulin Asparte) #92 TW:(B28) #93 TW:(ProB29) #94 TW:(insulin glulisine) #95 TW:(glulisine insulin) #96 TW:(insulin glulisine) #97 TW:(glulisine) #98 TW:(insulin, lysyl(B3)-glutamyl(B29)-) #99 TW:(B3-lysyl-B29-glutamylinsulin) #100 TW:(insulin, Lys(B3)-Glu(B29)-) #101 #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 OR #99 OR #100 #102 #44 AND #101
CENTRAL (Cochrane Library) 26/08/2015	#1 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Insulin, Short-Acting] explode all trees #3 insulin glulisine #4 #2 or #3 #5 #1 and #4
EMBASE (via Elsevier) 26/08/2015	((('insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'insulin dependent diabetes mellitus') AND (('short acting insulin'/exp OR 'short acting insulin') OR ('insulin lispro'/exp OR 'insulin lispro') OR ('insulin aspart'/exp OR 'insulin aspart') OR ('insulin glulisine'/exp OR 'insulin glulisine'))) AND (random$ OR factorial$ OR crossover$ OR (cross AND over$) OR 'cross over$' OR placebo$ OR (doubl$ AND adj AND blind$) OR (singl$ AND adj AND blind$) OR assign$ OR allocat$ OR volunteer$ OR 'crossover procedure'/exp OR 'crossover procedure' OR ('double blind' AND procedure) OR (randomized AND controlled AND trial) OR ('single blind' AND procedure))) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim
Clinicaltrials.gov 26/08/2015	(Diabetes Mellitus, Type 1) AND (Insulin, Short-Acting)
International Clinical Trials Registry Platform	(Diabetes Mellitus, Type 1) AND (Insulin, Short-Acting)

(ICTRP - WHO) 16/10/2015	

BVS = Biblioteca Virtual em Saúde; LILACS= Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde e do Caribe; CENTRAL = Cochrane Registre of Clinical Trials; ICTRP = International Clinical Trials Registry Platform

3 - ESTUDO MULTICÊNTRICO SOBRE QUALIDADE DE VIDA E UTILIDADES RELACIONADAS ÀS HIPOGLICEMIAS EM INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 NO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE BRASILEIRO

Bernardo Rangel Tura[1]
Luciana Bahia[2]
Rosane Kupfer[3]
Balduino Tschiedel[4]
Cristina Façanha[5]

1 - Instituto Nacional de Cardiologia - INC
2 - Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ
3 - Instituto de Diabetes e Endocrinologia do Rio de Janeiro - IEDE
4 - Instituto da Criança com Diabetes do Rio Grande do Sul- ICDRS
5 - Centro de Diabetes e Hipertensão de Fortaleza – CIDH

3. ESTUDO MULTICÊNTRICO SOBRE QUALIDADE DE VIDA E UTILIDADES RELACIONADAS ÀS HIPOGLICEMIAS EM INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 NO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE BRASILEIRO

3.1 OBJETIVOS

O objetivo primário foi avaliar a qualidade de vida e determinar os valores de utilidade associados aos episódios de hipoglicemias em pacientes com DM1.

Os objetivos adicionais foram coletar dados sobre potenciais fatores que pudessem influenciar as medidas de qualidade de vida relacionada à saúde e utilidades.

3.2 MÉTODOS

Foi um estudo multicêntrico, transversal e observacional, para coletar dados de pacientes com DM1 sobre qualidade de vida e hipoglicemias.

3.2.1 População do Estudo

Os pacientes foram selecionados a partir dos registros nos centros participantes, isto é, de um conjunto pré-existente de pacientes e não de modo consecutivo. O estudo teve como objetivo recrutar 300 pacientes com DM1 em três centros especializados no tratamento da doença.

- Instituto da Criança com Diabetes - ICDRS, Porto Alegre.
- Instituto de Endocrinologia e Diabetes - IEDE, Rio de Janeiro.
- Centro Integrado de Diabetes e Hipertensão - CIDH, Fortaleza.

Critérios de Inclusão

- Idade acima de 18 anos
- Diagnóstico clínico-laboratorial de Diabetes Mellitus tipo 1

Critérios de Exclusão

- Condições físicas ou psíquicas (por exemplo, demência) ou qualquer outra razão que limite a participação adequada do paciente no estudo.

3.2.2 Coleta de Dados

O presente estudo realizou a coleta de dados em uma coorte de pacientes recrutados nos 3 centros de referência citados. Os pacientes responderam a uma entrevista estruturada aplicada por um entrevistador treinado, com base em um questionário estruturado impresso onde foram registradas as informações relevantes. Os pacientes foram recrutados, consecutivamente, de acordo com os critérios de elegibilidade, conforme compareciam às suas consultas de acompanhamento. Os ambulatórios de acompanhamento funcionaram como centros de estudo. Cada paciente incluído recebeu um número de identificação único através do qual foi incluído no estudo.

3.2.3 Questionário

O questionário cobriu diferentes domínios e incluiu as seguintes seções:

1. Informações Gerais: dados demográficos, dados sobre a doença e seu tratamento, presença de condições médicas associadas.
2. Informações sobre episódios de hipoglicemias: tipo (leve e sintomática, noturna ou grave) e frequência (diária, semanal, mensal ou rara=1 episódio nos últimos 3 meses)
3. Qualidade de Vida: EQ-5D e Escala Visual Analógica (EQ-VAS)

Com base nas categorias definidas pelo grupo de estudo de hipoglicemia da Associação Americana de Diabetes os eventos de hipoglicemias foram classificados como (Seaquist 2013):

1. Hipoglicemia geral: um evento durante o qual típicos sintomas de hipoglicemia são acompanhadas por uma medida de glicemia ≤ 70 mg/dL.
2. Hipoglicemia grave: um evento que exige assistência de outra pessoa para administrar ativamente de carboidratos, glucagon, ou outras ações de reanimação.
3. Hipoglicemia noturna: em evento sintomático (documentado ou não) ou grave, que ocorresse após as 22h até o amanhecer.

A frequência de eventos hipoglicêmicos foi definida como diária, semanal, mensal ou 1 episódio nos últimos 3 meses. Considerou-se com frequência alta aqueles indivíduos com episódios diários ou semanais, e baixa frequência os demais.

3.2.4 Qualidade de vida e Utilidades

O EQ-5D é um instrumento genérico que avalia a qualidade vida através de 5 domínios: mobilidade, cuidados próprios, atividade habitual, dor/desconforto e ansiedade/depressão. Para cada item, existe gradação de 1, 2 e 3 (sem problemas, algum problema e problema grave, respectivamente). A combinação dos resultados destes cinco escores produz 243 diferentes estados finais de saúde.

Os valores de utilidade variam, usualmente, de 0 (equivalente à morte) a 1 (equivalente à saúde perfeita), embora valores negativos (piores do que a morte) possam ser obtidos. Os diferentes estados de saúde possíveis (por exemplo, aqueles associados a uma condição de saúde em particular) são julgados a partir desse escore de 0 a 1, ou seja, do ponto de vista conceitual, são valorados por referência aos estados de morte e perfeita saúde.

Para cada estado de saúde foi atribuído um valor da utilidade de acordo com os parâmetros de valorização dos estados de saúde realizados a partir do estudo de validação brasileira do EQ-5D realizado recentemente em 4 capitais brasileiras (Santos 2016).

3.2.5 Método Estatístico

A análise descritiva dos resultados será apresentada em termos de escores médios/medianos e desvio padrão/variância. Utilizou-se o teste de Mann-Whitney para as comparações nos valores da EVA e de utilidades. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado na comparação entre categorias.

3.2.6 Aspectos Éticos

O protocolo do estudo foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) de cada uma das instituições executoras. Todos os sujeitos

foram convidados a participar, e foi aplicado um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Esta pesquisa foi conduzida de acordo com os preceitos éticos estabelecidos pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e demais exigências regulatórias aplicáveis.

3.3 RESULTADOS

Foram incluídos 221 pacientes com DM1, 107 mulheres e 114 homens, com idade média 29,85±11,6 anos, IMC 23,7±4 Kg/m^2 e tempo de doença 14,28±9,1 anos.

Todos faziam uso de insulinas de ação rápida e lenta, com doses médias de insulina basal de 39,5±15,21U/dia e de insulina rápida de 17,85±10,45U/dia. A maioria da população (70,5%) utilizava insulina NPH como insulina basal, com 55 pacientes (25,5%) em uso de insulinas análogas de longa duração (47 pacientes com insulina glargina e 8 com insulina detemir). As insulinas análogas de ação rápida eram usados por 63,4% da população (18 asparte, 119 lispro e 2 glulisina) (tabela 1).

Tabela 1 - Tratamento de acordo com os tipos de insulinas lentas e rápidas.

Insulina lentas N=215		**Insulinas rápidas N=219**	
Insulina NPH	160 (74,4%)	Insulina Regular	80 (36,5%)
Insulina Glargina	47 (21,8%)	Insulina Aspart	18 (8,2%)
Insulina Detemir	8 (3,7%)	Insulina Lispro	119 (54,3%)
		Insulina Glulisina	2 (0,9%)

A maioria dos pacientes (n=179, 80,9%) referia seguir parcialmente as orientações de tratamento, 21 pacientes (9,5%) seguiam todas as orientações de tratamento, enquanto 17 pacientes não seguiam nenhuma orientação (7,69%). A contagem de carboidratos era realizada por 83 pacientes (37,8%).

Em relação às complicações crônicas do diabetes 19,45% referiam ter nefropatia, 21,7% retinopatia e 21,8% neuropatia.

Em relação às condições médicas associadas 13,6% eram hipertensos, 0,9% referiam doença arterial coronariana e 1,8% referiam episódio prévio de acidente vascular cerebral.

A tabela 2 mostra a frequência de hipoglicemias leves, noturnas e graves na população estudada.

Tabela 2 - Frequência de hipoglicemias leves, noturnas e graves (n=221).

FREQUÊNCIA (%)	HIPO LEVE N=207(94%)	HIPO NOTURNA N=150(67,9%)	HIPO GRAVE N=74(33,5%)
DIÁRIAS	27 (13%)	5 (3,3%)	2 (2,7%)
SEMANAIS	104 (50,2%)	53 (35,3%)	18 (24,3%)
MENSAIS	67 (32,3%)	56 (37,3%)	19 (25,7%)
ÚNICA 3 MESES	16 (7,7%)	36 (24%)	38 (51,3%)

A mediana dos valores da escala visual analógica (EVA) foi de 70 [60-85]. As tabelas 3 e 4 mostram os valores da escala visual analógica, de acordo com as categorias e frequência de hipoglicemia.

Tabela 3 - Valores da escala visual analógica de acordo com as categorias de hipoglicemias.

VALOR ESCALA		N	Quartil 1	Mediana	Quartil 3	Valor de p
Hipoglicemia geral	Não	13	50	70	85	
	Sim	206	60	70	85	0,39
Hipoglicemia noturna	Não	71	60	75	85	
	Sim	148	60	70	85	0,27
Hipoglicemia grave	Não	145	61	80	90	
	Sim	74	60	70	80	**0,006**

Tabela 4 - Valores da escala visual analógica de acordo com a frequência de hipoglicemias noturna e grave.

FREQUÊNCIA		Quartil 1	Mediana	Quartil 3	Valor de p
Hipoglicemia noturna					0,40
	Ausente	60	75	85	
	Baixa*	60	70	85	
	Alta**	60	70	81,25	
Hipoglicemia Grave					**0,007**
	Ausente	61	80	90	
	Baixa*	60	70	80	
	Alta**	50	62,5	72,25	

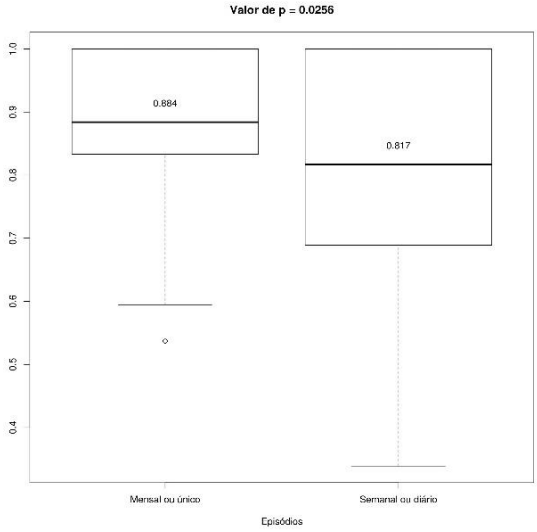
*frequência baixa: um episódio mensal ou nos últimos 3 meses; **frequência alta: episódios diários ou semanais.

A mediana de utilidades foi de 0,801[0,756-1,000]. As tabelas 5 e 6 mostram os valores de utilidades derivadas de acordo com as categorias e frequências de hipoglicemias.

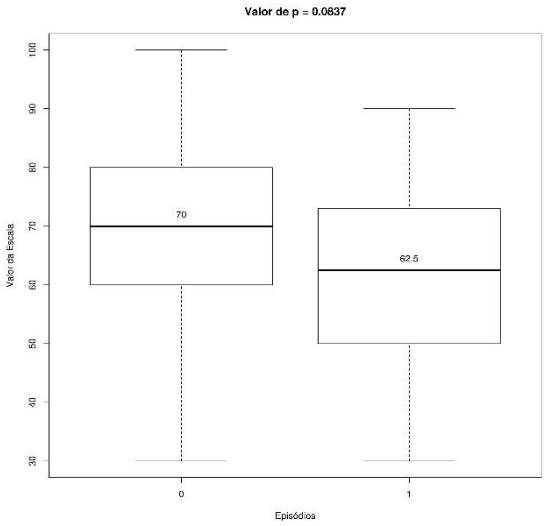
Tabela 5 - Valores de utilidades de acordo com as categorias de hipoglicemias.

VALOR ESCALA		N	Quartil 1	Mediana	Quartil 3	Valor de p
Hipoglicemia geral	Não	13	0,787	0,801	1,000	0,76
	Sim	206	0,756	0,801	1,000	
Hipoglicemia noturna	Não	71	0,756	0,801	1,000	0,90
	Sim	149	0,756	0,801	1,000	
Hipoglicemia grave	Não	146	0,787	0,801	1,000	0,14
	Sim	74	0,737	0,801	1,000	

1) Utilidades



2) EVA



Figuras 1 e 2 - Valores de utilidades e da Escala Visual Analógica EQ-5D em indivíduos com hipoglicemias graves frequentes ou raras

Tabela 6 - Valores de utilidades de acordo com a frequência de hipoglicemias noturna e grave.

FREQUÊNCIA		**Quartil 1**	**Mediana**	**Quartil 3**	**Valor de p**
Hipoglicemia noturna					
	Ausente	0,756	0,801	1,000	0,74
	Baixa*	0,787	0,801	1,000	
	Alta**	0,737	0,801	1,000	
Hipoglicemia Grave					
	Ausente	0,787	0,801	1,000	**0,02**
	Baixa*	0,756	0,801	1,000	
	Alta**	0,628	0,737	1,000	

*frequência baixa: um episódio mensal ou nos últimos 3 meses; **frequência alta: episódios diários ou semanais.

3.4 DISCUSSÃO

O presente estudo visou coletar dados de um grupo de pacientes com DM1 atendidos em unidades do sistema público de saúde brasileiro (SUS) para gerar informações sobre qualidade de vida e utilidades relacionadas às hipoglicemias que servirão como base para o desenvolvimento de modelos econômicos de custo-utilidade.

A população estudada foi proveniente de centros de referência no tratamento de DM1 nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste. O tratamento com esquema de insulina basal/bolus era feito por todos, sendo que 25,5% utilizavam insulinas análogas de ação lenta e 63,4% insulinas análogas de ação rápida. Cerca de 20% já apresentavam complicações crônicas do diabetes e apenas 9,5% seguiam corretamente todas as orientações de tratamento.

Conforme esperado, a maioria da população referia episódios de hipoglicemias nos últimos 6 meses, sendo que 68% e 33% referiam hipoglicemias noturnas e graves, respectivamente. Dos pacientes que apresentavam hipoglicemias graves, necessitando ajuda de terceiros para sua recuperação, 28% relatavam frequência alta de episódios (diários ou semanais).

Utilizando a escala visual analógica (EVA) do EuroQol foi possível avaliar a percepção dos pacientes com DM1 em relação ao seu estado de saúde, que foi inferior à média nacional obtida na amostra de 9.148 indivíduos saudáveis de faixa etária semelhante (71,9 vs 82,1). A análise da EVA entre os grupos com e sem hipoglicemias não demonstrou diferença significativa, porém os pacientes que apresentavam hipoglicemias graves e aqueles com frequência elevada (diárias ou semanais) tinham menor valor da EVA.

As agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde no Brasil e no mundo têm adotado sistematicamente a inclusão de utilidades (ou desutilidades) associadas ao tratamento em modelos de avaliação econômica de novas tecnologias. A premissa é de que possíveis eventos adversos da medicação podem adicionar decrementos na utilidade associada ao tratamento e, por isso, devem ser considerados como um dos parâmetros para a avaliação

de novas tecnologias. No entanto, dados brasileiros sobre a questão são escassos ou inexistentes.

Com base nos resultados obtidos do estudo nacional de validação do EQ-5D, pode-se obter valores de utilidades para a população com DM1 estudada. Embora os valores não tenham sido diferentes entre aqueles com e sem hipoglicemias, novamente observou-se que os pacientes que apresentavam frequência elevada de hipoglicemias graves tinham menores valores de utilidades.

4 - MODELO DE CUSTO-UTILIDADE PARA A AVALIAÇÃO DO USO DE INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA PARA INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1

Luciana Bahia[1,2,3]

Denizar Vianna Araújo[2,3]

Jeruza Lavanholi Neyeloff[4,5]

1 - Departamento de Farmacoeconomia da Sociedade Brasileira De Diabetes.
2 - Universidade do Estado do Rio de Janeiro

3 - Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde.

4 - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

5 - Htanalyze - Economia e Gestão em Saúde.

4. MODELO DE CUSTO-UTILIDADE PARA A AVALIAÇÃO DO USO DE INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA PARA INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1

4.1 ESCOPO

Foi desenvolvido um modelo simplificado de custo-utilidade para a avaliação do uso de insulinas análogas de ação rápida para DM1 em comparação com a insulina humana regular já disponíveis no sistema de saúde pública brasileiro, bem como análise de impacto orçamentário considerando as mesmas premissas.

O estudo tem como desfecho principal a razão de custo-utilidade incremental, apresentada como *custo* por *ano de vida ajustado para qualidade* (QALY). A questão PICO segue descrita abaixo:

P: Pacientes com DM1

I: Insulinas análogas de ação rápida.

C: Insulina regular

O: Custo por QALY incremental.

No modelo proposto a diferença de utilidade entre as intervenções deriva da diferente incidência de episódios de hipoglicemia entre os grupos, e seu consequente impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Não foram avaliados outros desfechos clínicos, tais como redução de hemoglobina glicada, redução de glicemia de jejum ou pós-prandial, e adesão aos esquemas terapêuticos propostos.

Os dados utilizados para efetividade da intervenção, probabilidades de episódios de hipoglicemias, e utilidades em saúde provém de estudos ainda não publicados, cujos dados foram fornecidos pela Sociedade Brasileira de Diabetes e estão descritos nos capítulos 2 e 3 deste dossiê.

Os demais dados têm suas fontes apontadas, com data de acesso quando relevante. Para todas as variáveis foi construída uma distribuição, permitindo assim que fossem incluídas na análise de sensibilidade probabilística. A tabela 2 apresenta uma descrição simplificada de todas as variáveis do modelo.

4.2 MODELO

Foi construída uma árvore de decisão comparando o uso de insulina humana regular com as insulinas análogas de ação rápida.

O modelo baseia-se em diferentes incidências de episódios de hipoglicemia para estimar a utilidade incremental entre as opções terapêuticas. Os nós terminais dividem os pacientes em três grupos: sem episódios de hipoglicemia; com episódios eventuais de hipoglicemia (incidência mensal a trimestral de hipoglicemias graves); e com episódios frequentes de hipoglicemia (incidência diária ou semanal de hipoglicemias graves).

Uma ilustração do modelo está presente na figura 1.

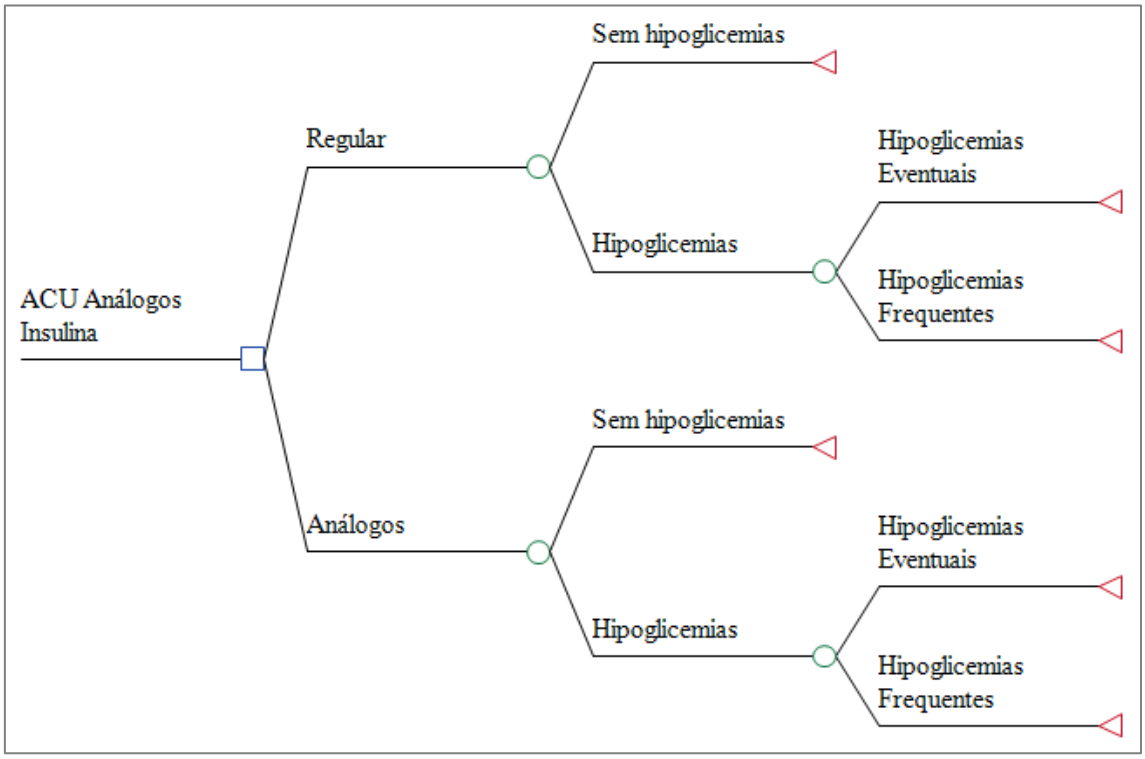


Figura 1 - Ilustração do modelo de árvore de decisão construído.

As análises são construídas da perspectiva do Sistema Único de Saúde nacional, e o horizonte de tempo do modelo é de um ano.

As probabilidades de transição entre os ramos da árvore (ou seja, a proporção de pacientes em cada grupo – sem e com episódios eventuais ou frequentes de hipoglicemias) foram derivadas do “Estudo multicêntrico sobre qualidade de vida e utilidades relacionadas às hipoglicemias em indivíduos com

diabetes mellitus tipo 1 no sistema público de saúde brasileiro", conduzido em três centros de referência no tratamento do diabetes mellitus tipo 1 do SUS (Instituto da Criança com Diabetes - ICDRS, Porto Alegre; Instituto de Endocrinologia e Diabetes - IEDE, Rio de Janeiro e Centro Integrado de Diabetes e Hipertensão - CIDH, Fortaleza).

Entre os 220 pacientes participantes, 33,64% dos pacientes apresentaram episódios de hipoglicemias graves. Entre esses, 75,68% apresentavam episódios eventuais (mensais a trimestrais), e 24,32% apresentavam episódios frequentes (diários a semanais). As probabilidades refletindo essas proporções estão descritas na tabela 2.

4.3 CUSTOS

Os custos foram levantados a partir da perspectiva do Sistema Único de Saúde nacional. Para esse relatório, apenas os custos diretos com medicamentos estão sendo considerados. Os custos com outras terapias, bem como o uso de seringas e agulhas, foram considerados equivalentes entre os grupos e não foram incorporados no modelo.

Para levantamento de preço dos medicamentos foi consultado o Banco de Preços em Saúde, mantido pelo Ministério da Saúde (Ministério da Saúde 2016). Foram realizadas buscas de diferentes apresentações de insulina humana regular e de insulinas análogas de ação rápida, e consideradas todas as compras realizadas em 2015. A partir do preço efetivo de compra foram calculados os preços médio, mínimo e máximo de cada apresentação.

Os custos estão detalhados na tabela 1. A partir dos valores descritos na tabela construiu-se uma distribuição gamma para custo por Unidade Internacional (UI) de insulina humana regular e custo por UI de insulinas análogas de ação rápida (asparte glulisina e lispro) para cada apresentação.

Tabela 1 - Descrição dos preços para insulina humana regular e insulinas análogas de ação rápida.

Unidade de Fornecimento	Preço *			Custo Médio por UI
	Média Ponderada	Menor	Maior	
INSULINA, HUMANA, REGULAR, 100U/ML, INJETÁVEL				
10 ml	11,02	9,50	30,77	0,0110
3 ml	16,65	10,50	34,30	0,0555
INSULINA, ASPART, 100U/ML, INJETÁVEL				
10 ml	42,28	27,13	96,71	0,0423
3 ml	22,64	18,00	83,41	0,0755
INSULINA, ASPART, 100 UI/ML, SOLUÇÃO INJETÁVEL, COM APLICADOR				
3 ml	25,97	21,80	55,37	0,0866
INSULINA, GLULISINA, 100 UI/ML, SOLUÇÃO INJETÁVEL				
10 ml	114,87	68,85	258,77	0,1149
INSULINA, GLULISINA, AÇÃO RÁPIDA, 100 UI/ML, SOLUÇÃO INJETÁVEL, COM APLICADOR				
3 ml	16,79	15,35	57,80	0,0560
INSULINA, GLULISINA, 100 UI/ML, SOLUÇÃO INJETÁVEL, REFIL				
3 ml	20,05	15,98	72,10	0,0668
INSULINA, LISPRO, 100U/ML, INJETÁVEL				
10 ml	30,37	24,59	101,25	0,0304
3 ml	22,26	18,18	74,24	0,0742
INSULINA, LISPRO, 100 UI/ML, SOLUÇÃO INJETÁVEL, COM APLICADOR				
3 ml	27,96	18,18	67,16	0,0932

** Preços obtidos a partir dos preços reais de compra, considerando todas as compras realizadas em 2015*

Para determinar o custo com insulina por paciente é preciso também definir a dose diária utilizada. No estudo de Gomes e colaboradores, conduzido com 3.591 pacientes com DM1 de 20 cidades brasileiras, os pacientes foram classificados de acordo com regime de uso de insulina (Gomes 2014). No grupo de uso de insulina humana intermediária (NPH) + insulina humana regular, a dose média utilizada foi de 0,9 (DP=0,4) UI/Kg/dia, sendo 21,8% (DP 11,6 p.p.) em bolus. No grupo de uso de insulina humana intermediária + insulinas análogas de ação rápida, a dose média foi de 0,9 (DP=0,3) UI/Kg/dia, sendo 24,5% (DP= 12,7 p.p.) em bolus. Assim, as doses médias diárias usadas no modelo foram de 13,73 UI (DP=6,42) para o grupo de insulina humana regular, e de 15,43 UI (DP=7,43) para o grupo de insulinas análogas de ação rápida.

Considerando esses valores e doses, o custo anual de tratamento, para as apresentações de tubetes de 3 mL, seriam de R$ 278,14 para o grupo de insulina humana regular e de R$ 418,03 para o grupo de insulinas análogas de ação rápida. Para as apresentações em frascos de 10 mL, os custos totais

seriam de R$ 55,13 para o grupo de insulina humana regular, enquanto o custo com insulinas análogas de ação rápida seria de aproximadamente R$ 352,11.

No entanto, é razoável também considerar uma mesma dose de uso nas duas estratégias, conforme apresentado em relatório conduzido pela CONITEC. Considerando o uso de 0,9 UI/Kg/dia e 25% da dose em bolus, a dose total diária para um adulto de 70 Kg seria de 15,75 UI. Nesse caso os custos totais anuais de tratamento, para as apresentações de tubetes de 3 mL, seriam de R$ 319,34 reais para o grupo de insulina humana regular e de R$ 426,28 para o grupo de insulinas análogas de ação rápida. Para as apresentações em frascos de 10 mL, os custos totais seriam de R$ 63,36 para o grupo de insulina humana regular, enquanto o custo com insulinas análogas de ação rápida seria de aproximadamente R$ 359,35.

4.4 EFETIVIDADE DA INTERVENÇÃO

A efetividade da intervenção foi derivada do estudo "Efetividade e segurança das insulinas análogas de ação rápida no tratamento de indivíduos com diabetes mellitus tipo 1: revisão sistemática da literatura", descrito previamente. Em resumo, foi realizada uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados comparando insulinas análogas de ação rápida à insulina humana regular. Ao final da busca e seleção, 22 estudos foram incluídos nas análises.

Para o desfecho de hipoglicemias graves, a metanálise incluiu 15 estudos. O risco relativo (RR) para hipoglicemias graves com uso de insulinas análogas de ação rápida, comparado à insulina humana regular, foi de 0,68 (IC 95% 0,60 – 0,77).

Relatório anterior da CONITEC, com revisão sistemática incluindo 11 estudos na metanálise de hipoglicemias graves, demonstrou RR de 0,80 (IC 95% 0,68 – 0,93). Esses valores foram usados em análise de sensibilidade específica.

4.5 UTILIDADES

As estimativas de utilidade foram derivadas de estudo com 220 portadores de DM1, conduzido em três centros de referência no tratamento do

diabetes mellitus tipo 1 do SUS e descrito previamente. As medidas de qualidade de vida dos pacientes foram extraídas a partir da classificação auto-referida, utilizando o questionário de qualidade de vida EuroQoL, e como instrumento EQ-5D-3L. Como forma de trabalhar com uma medida de valoração para os estados de saúde abordados no EuroQoL, foi utilizado o modelo de saturação desenvolvido por Santos e colaboradores (Santos 2016). O modelo consistiu em analisar todos os 243 estados de saúde possíveis no EuroQoL a partir de uma amostra significativa e representativa do Brasil, um modelo estatístico para a valoração desses estados foi construído.

O grupo sem episódios de hipoglicemia grave apresentou utilidade de 0,884 (IC 95% 0,879 – 1,00); o grupo com episódios eventuais apresentou utilidade de 0,884 (IC 95% 0,833 – 1,00); e o grupo com episódios frequentes apresentou utilidade de 0,817 (IC 95% 0,701 – 0,971), p= 0,020 entre os grupos, teste de Kruskal-Wallis.

4.6 LIMIAR DE DISPOSIÇÃO A PAGAR

Uma vez que não existe limiar específico definido para análises econômicas conduzidas no Brasil, são utilizados limiares entre uma e três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) per capita, em acordo com as orientações presentes na Diretriz Nacional de Análises Econômicas em Saúde (Ministério da Saúde 2014). Considerando os dados disponíveis para 2014 pelo IBGE (IBGE 2016), esses valores ficam entre R$ 27.229,00 e R$ 81.687,00.

4.7 RESULTADOS

A tabela 2 apresenta todas as variáveis usadas no modelo, com sua amplitude utilizada nas análises de sensibilidade determinísticas e com as distribuições usadas nas análises probabilísticas.

Foram realizadas análises de custo utilidade, gerando a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da estratégia de insulinas análogas de ação rápida em relação à insulina humana regular, com resultado em separado comparando apenas uso da apresentação em tubetes de 3 mL e apenas em frascos de 10 mL, pois há bastante diferença nos seus preços médios. Para o

cenário comparando tubetes de 3 mL, foi realizada uma análise adicional, na qual os valores para as doses usadas em cada alternativa são iguais.

Tabela 2 - Lista de variáveis usadas no modelo.

Descrição	Nome	Média	Mínimo	Máximo	Distribuição
Probabilidades					
Proporção de pacientes que apresentam Hipoglicemias Graves	Prev_Hipos_Total	0,336	0,286	0,387	Beta
Proporção de pacientes com hipoglicemias graves com episódios Mensais a Trimestrais	Prev_Hipo_Mensal	0,757	0,643	0,870	Beta
Utilidades					
Pacientes sem episódios de hipoglicemia	Q_sem_Hipo	0,884	0,879	1,000*	Beta
Pacientes com episódios eventuais de hipoglicemia (mensais a trimestrais)	Q_Hipo_Eventual	0,884	0,833	1,000*	Beta
Pacientes com episódios frequentes de hipoglicemia (semanais ou diários)	Q_Hipo_Frequente	0,817	0,701	0,971*	Beta
Riscos Relativos					
Redução de Episódios de Hipoglicemia	RR_Hipo_Grave_Met	0,680	0,600	0,770	Log-normal
Doses de Insulina					
Dose diária de Insulina regular, em UI	Dose_Insulina_Reg	13,73	6,43	21,04	Normal
Dose diária de Análogos, em UI	Dose_Insulina_Ana	15,44	7,43	24,00	Normal
Dose diária de Insulina Regular ou de Análogos, em UI	Dose_Insulina_Geral	15,75	7,88	23,63	Normal
Custos					
Custo por UI de Análogos, para apresentação em tubetes de 3ml	C_Análogo_3ml	0,074	0,056	0,093	Gamma
Custo por UI de Insulina Regular, para apresentação em tubetes de 3ml	C_Regular_3ml	0,055	0,035	0,114	Gamma
Custo por UI de Análogos, para apresentação em frascos de 10ml	C_Análogo_10ml	0,063	0,030	0,115	Gamma
Custo por UI de Análogos, para apresentação em frascos de 10ml, desconsiderando Glulisina	C_Análogo_10ml_semGlu	0,036	0,030	0,042	Gamma
Custo por UI de Insulina Regular, para apresentação em frascos de 10ml	C_Regular_10ml	0,011	0,010	0,031	Gamma

** Nas análises determinísticas univariadas, a utilidade dos estados com episódios eventuais ou frequentes de hipoglicemia foi limitada à mesma utilidade do grupo sem episódios de hipoglicemia.*

4.7.1 Análise Considerando Tubetes de 3mL

No caso base para apresentações de 3 mL, considerando os valores médios correspondentes apresentados na tabela 2, a Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) fica em 80.097,50 R$/QALY (tabela 3).

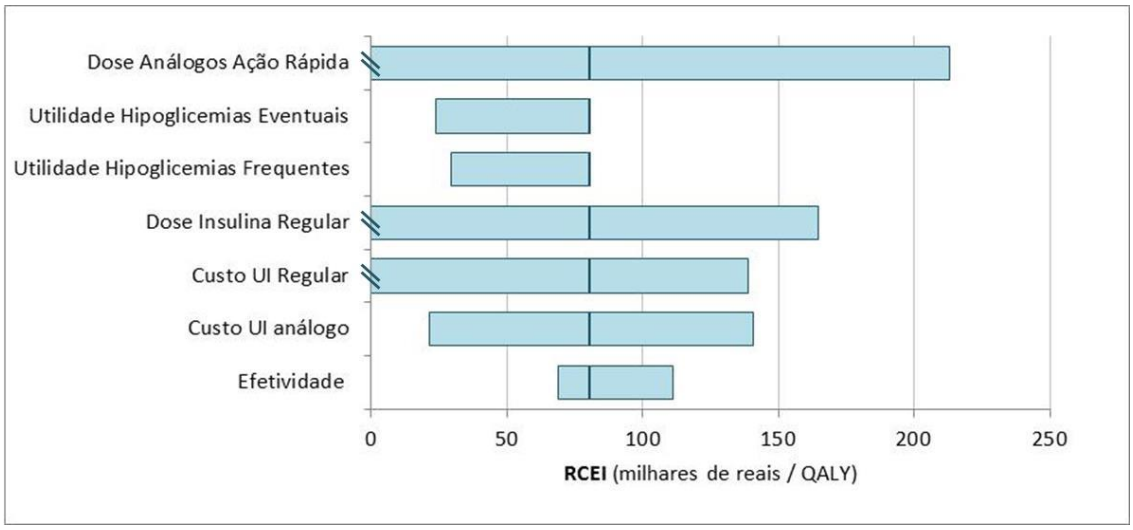
Nota-se pelo gráfico de tornado (figura 2) que o modelo é bastante sensível às variações de preço e dose das estratégias. Caso o preço da

insulina humana regular fique acima de 0,09 R$/UI (aproximadamente R$ 10,50 por tubete de 3mL) a estratégia de insulinas análogas de ação rápida seria dominante. Analisando o custo por UI de insulinas análogas de ação rápida, valores abaixo de 0,068 tornariam essa opção custo-efetiva para um LDP de 2*PIB per capita, e valores abaixo de 0,058 tornariam a estratégia efetiva mesmo para limiar de 1 PIB per capita (respectivamente, valores de R$ 20,40 e R$ 17,40 por tubete de 3mL).

Tabela 3 - Razão de Custo-Efetividade Incremental, apresentações de tubetes de 3mL.

Estratégia	Custo		Efetividade*	RCEI **
Regular	R$	278,14	0,87852	-
Análogos	R$	418,03	0,88027	80.097,50

** Valores foram utilizados sem arredondamento no cálculo do ICER*
** Razão de Custo-Efetividade Incremental, em R$/QALY ganho*

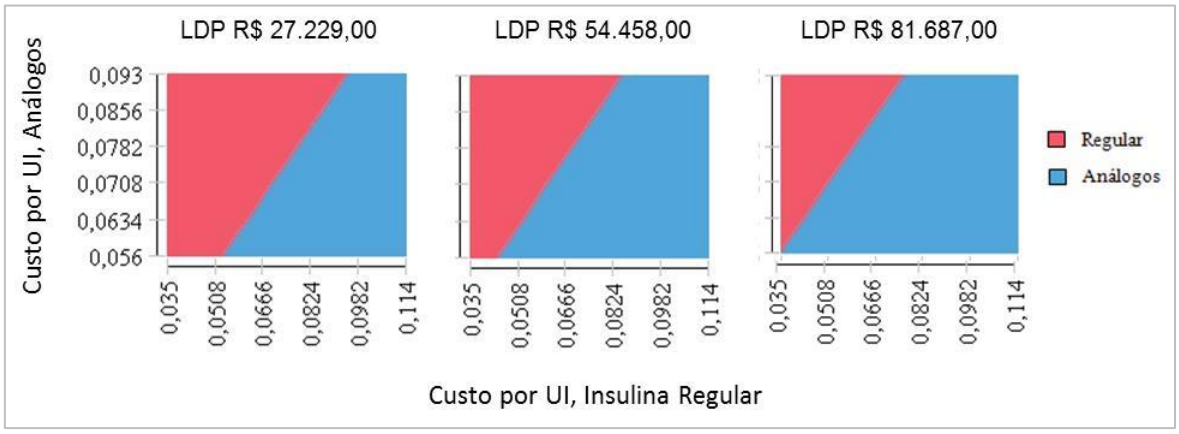


** Barras duplas tocando a esquerda indicam que, para um extremo de valor da variável, a estratégia de Insulina Regular apresentava-se dominada.*

Figura 2 - Gráfico de Tornado, apresentações de tubetes de 3 mL.

A figura 3 apresenta uma análise de sensibilidade determinística “two-way”, mostrando as relações de escolha entre as estratégias de acordo com diferentes limiares de disposição a pagar e com os preços por UI de insulina humana regular ou de insulinas análogas de ação rápida. Os eixos das ordenadas trazem os preços por UI de insulinas análogas de ação rápida,

enquanto os eixos das abscissas trazem o preço por UI da insulina humana regular (as escalas são as mesmas em cada gráfico). Elegendo diferentes combinações de preços, pode-se verificar se essa combinação teria RCEI favorável à estratégia de insulinas análogas de ação rápida (área azul) ou à estratégia de insulina humana regular (área vermelha). Observa-se que maiores LDP permitem que mais combinações de preços favoreçam a estratégia de insulinas análogas de ação rápida.



As análises consideram benefício líquido (net benefit) para a escolha.
Os valores de LDP representam 1, 2, ou 3 vezes o PIB per capita nacional.

Figura 3 - Análises de sensibilidades "two-way" entre custos por UI para insulina humana regular e insulinas análogas de ação rápida, para diferentes Limiares de Disposição a Pagar (LDP), para tubetes de 3 mL.

Foi realizada uma simulação de Monte Carlo de segunda ordem para avaliar a incerteza do modelo. Nota-se bastante variação nos resultados, com dispersão passando pelos quatro quadrantes do plano de custo-efetividade e sem concentração acima ou abaixo do limiar de disposição a pagar (figura 4). Ao desenhar as curvas de aceitabilidade, nota-se que para limiares de disposição a pagar mais altos há maior incerteza, enquanto para limiares mais baixos a insulina humana regular é mais custo-efetiva na maior parte das iterações.

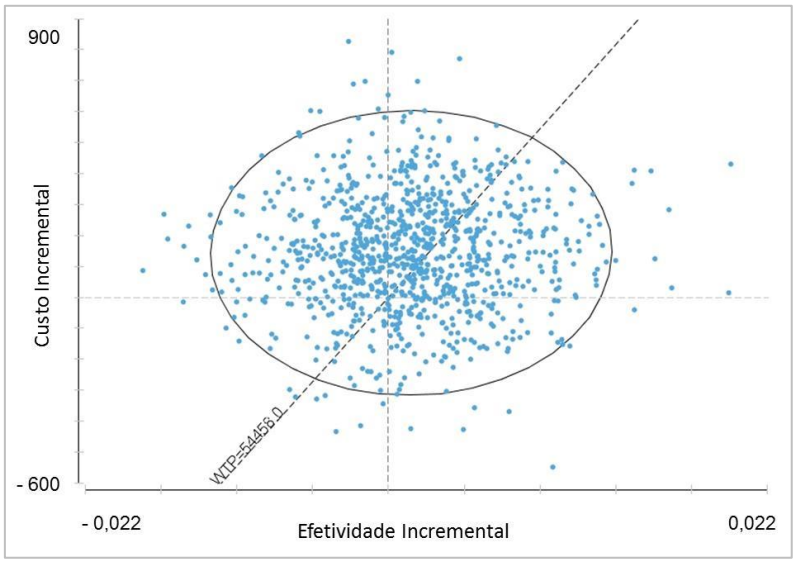
Para esse cenário de tubetes de 3 mL também foi realizada uma análise na qual as doses usadas em cada estratégia eram equivalentes. Nessa análise, a RCEI seria de 61.552,45 R$/QALY ganho (tabela 4). As curvas de aceitabilidade consequentemente se cruzam com limiares de disposição a pagar menores (figura 5 e 6), e para limiares entre 2,5 a 3 vezes o PIB per

capita a estratégia de insulinas análogas de ação rápida é efetiva em maior número de iterações que a estratégia de insulina humana regular.

Tabela 4 - Razão de Custo-Efetividade Incremental, apresentações de tubetes de 3 mL, considerando mesmas doses em cada estratégia.

Estratégia	Custo		Efetividade*	RCEI **
Regular	R$	319,06	0,87852	
Análogos	R$	426,56	0,88027	61.551,52

** Valores foram utilizados sem arredondamento no cálculo do ICER*
** Razão de Custo-Efetividade Incremental, em R$/QALY ganho*



** A linha tracejada representa um LDP de R$ 54.458,00. Apresentadas 1000 iterações.*

Figura 4 - Simulação de Monte Carlo de 2ª Ordem, Gráfico de Dispersão, para tubetes de 3 mL.

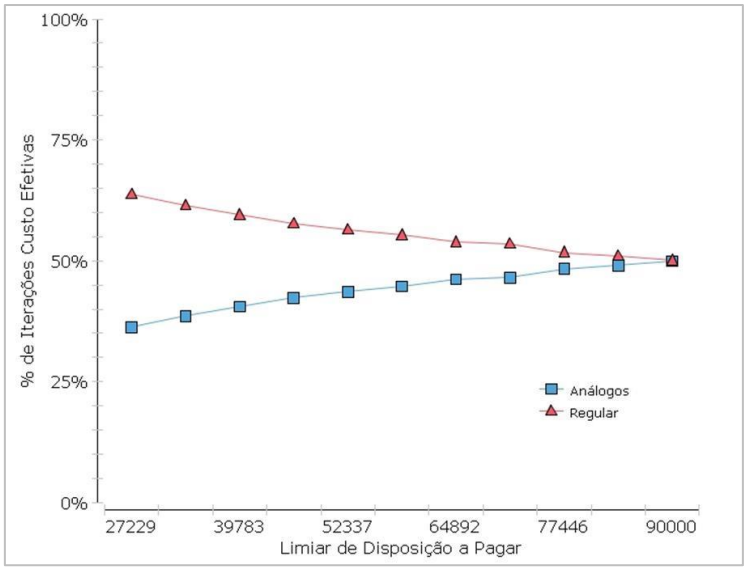


Figura 5 - Curvas de Aceitabilidade de acordo com LDP, para tubetes 3 mL.

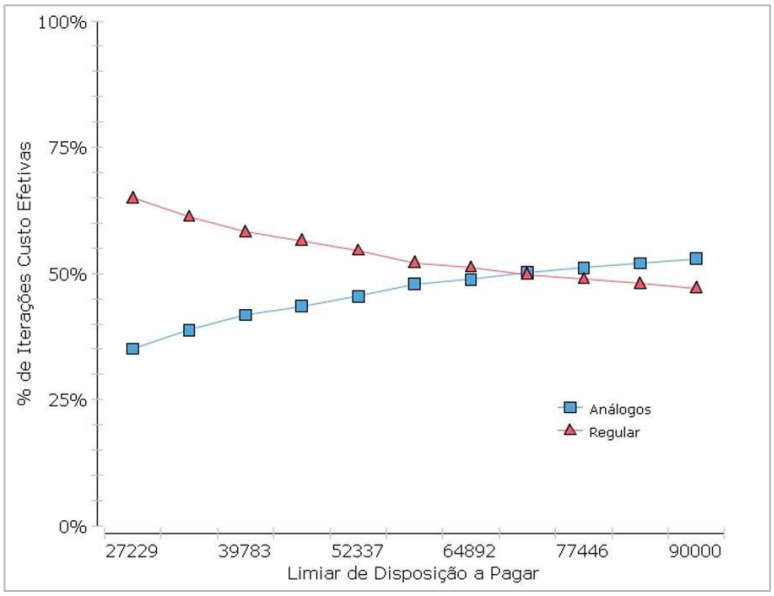


Figura 6 - Curvas de Aceitabilidade de acordo com LDP, para tubetes de 3mL, considerando mesmas doses em cada estratégia.

Ainda, realizou-se uma análise considerando o menor custo de cada alternativa. Nessa análise, a RCEI ficaria em R$ 80.212,00 se considerássemos as doses descritas previamente no texto, e em R$ 69.123,07 caso considerássemos as doses equivalentes (tabelas 5 e 6).

Tabela 5: Razão de Custo-Efetividade Incremental, apresentações de tubetes de 3 mL, considerando o menor custo de cada apresentação (doses conforme tabela de variáveis).

Estratégia	Custo		Efetividade*	RCEI **
Regular	R$	175,40	0,87852	-
Análogos	R$	315,49	0,88027	80.212,02

** Valores foram utilizados sem arredondamento no cálculo do ICER*
** Razão de Custo-Efetividade Incremental, em R$/QALY ganho*

Tabela 6: Razão de Custo-Efetividade Incremental, apresentações de tubetes de 3ml, considerando o menor custo de cada apresentação, e mesmas doses em cada estratégia.

Estratégia	Custo		Efetividade*	RCEI **
Regular	R$	201,21	0,87852	-
Análogos	R$	321,93	0,88027	69.123,07

** Valores foram utilizados sem arredondamento no cálculo do ICER*
** Razão de Custo-Efetividade Incremental, em R$/QALY ganho*

4.7.2 Análise Considerando Frascos de 10 mL

No caso base para apresentações em frascos de 10 mL, considerando os valores médios correspondentes apresentados na tabela 2, a Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) fica em 170.045,370 R$/QALY (tabela 7).

O RCEI bastante desfavorável deve-se a grande diferença de custos, pois o frasco de 10 mL de insulina humana regular tem preço bastante inferior do que as demais opções, inclusive do que a própria insulina humana regular em tubetes de 3 mL. Ainda, a média de custo por UI das insulinas análogas de ação rápida considera valores das três opções destas insulinas, e observa-se que a Glulisina apresenta valor bastante mais elevado que as duas outras opções disponíveis (R$ 114,87 versus R$ 30,77 e R$ 42,28, vide tabela 1). Em uma análise que considere no custo médio apenas os fármacos asparte e lispro o custo médio por UI dessa estratégia cai pela metade, e a RCEI fica bastante mais favorável (tabela 8).

Tabela 7 - Razão de Custo-Efetividade Incremental, apresentações de frascos de 10 mL.

Estratégia	Custo		Efetividade*	RCEI **
Regular	R$	55,13	0,87852	0,00
Análogos	R$	352,11	0,88027	170.045,37

** Valores foram utilizados sem arredondamento no cálculo do ICER*
** Razão de Custo-Efetividade Incremental, em R$/QALY ganho*

Tabela 8 - Razão de Custo-Efetividade Incremental, apresentações de frascos de 10mL, desconsiderando o fármaco glulisina na média de preço por UI.

Estratégia	Custo		Efetividade*	RCEI **
Regular	R$	55,13	0,87852	0,00
Análogos	R$	202,82	0,88027	84.563,17

** Valores foram utilizados sem arredondamento no cálculo do ICER*
** Razão de Custo-Efetividade Incremental, em R$/QALY ganho*

Já nos gráficos de tornado (figuras 7 e 8) para esse cenário, vemos que o modelo é bastante sensível ao custo e dose dos análogos de ação rápida. Como o preço mínimo da insulina humana regular é muito próximo ao preço médio, e o preço máximo também é bastante baixo (inclusive menor que o preço mínimo por UI da insulina humana regular em apresentação em tubetes de 3 mL), mudanças nessa variável tem pouco impacto no modelo. Como já comentado, a redução no preço das insulinas análogas de ação rápida tem alto impacto no modelo; redução do preço médio dessa estratégia a 0,03 R$/UI (R$ 30,00 por frasco de 10 ml) traz a RCEI do cenário para 65.208,00 R$/QALY.

O uso de valores mais baixos nas utilidades dos estados com hipoglicemias frequentes ou eventuais também reduzem bastante a RCEI, pois a maior diferença incremental na efetividade compensa a diferença de custos. Assumir a utilidade do estado de episódios eventuais de hipoglicemia como mais próximo do estado com hipoglicemias frequentes, com uma utilidade de 0,85, produz uma RCEI de 65.930,00 R$/QALY no modelo considerando glulisina no preço médio por UI, e de 30.456,00 R$/QALY no modelo considerando apenas asparte e lispro.

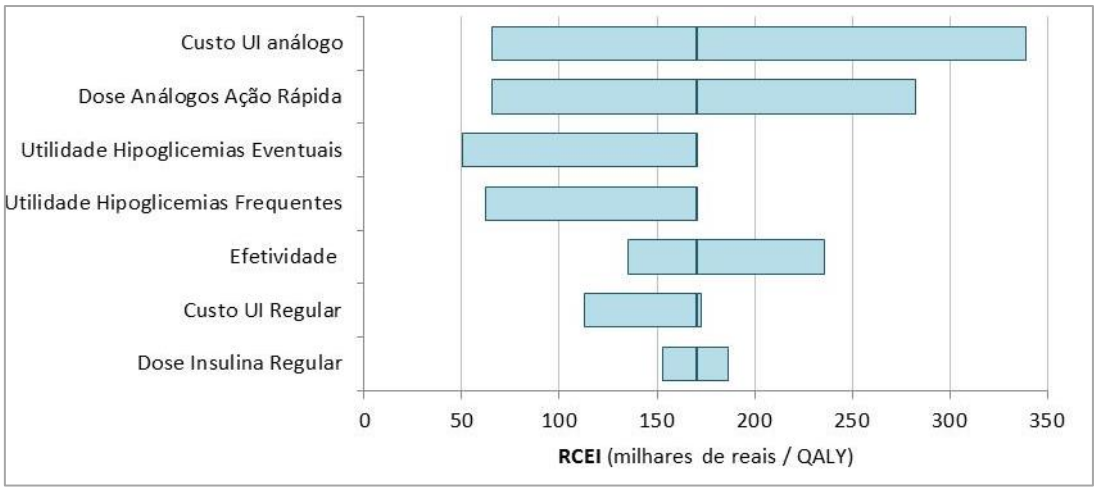


Figura 7 - Gráfico de Tornado, apresentações de frascos de 10 mL.

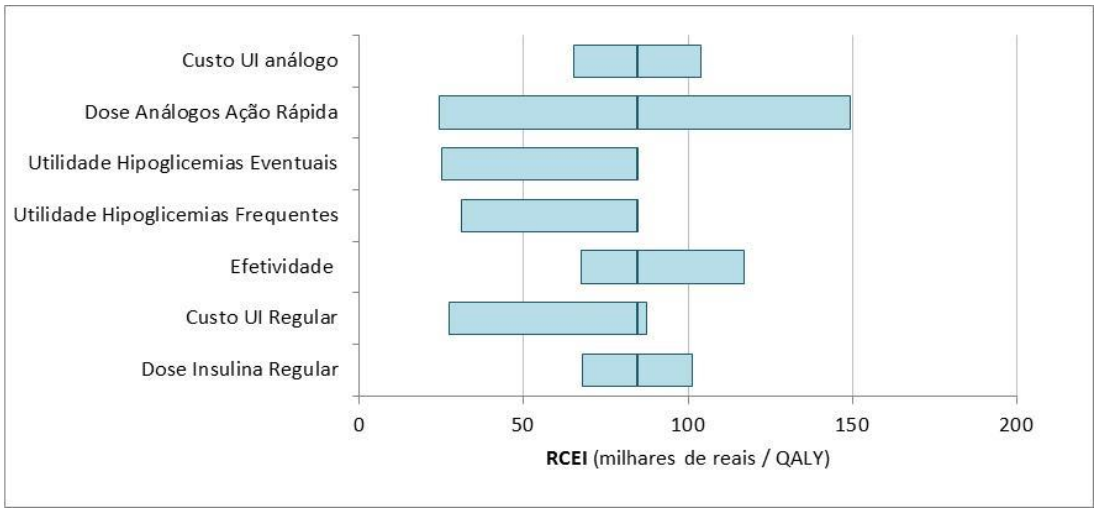
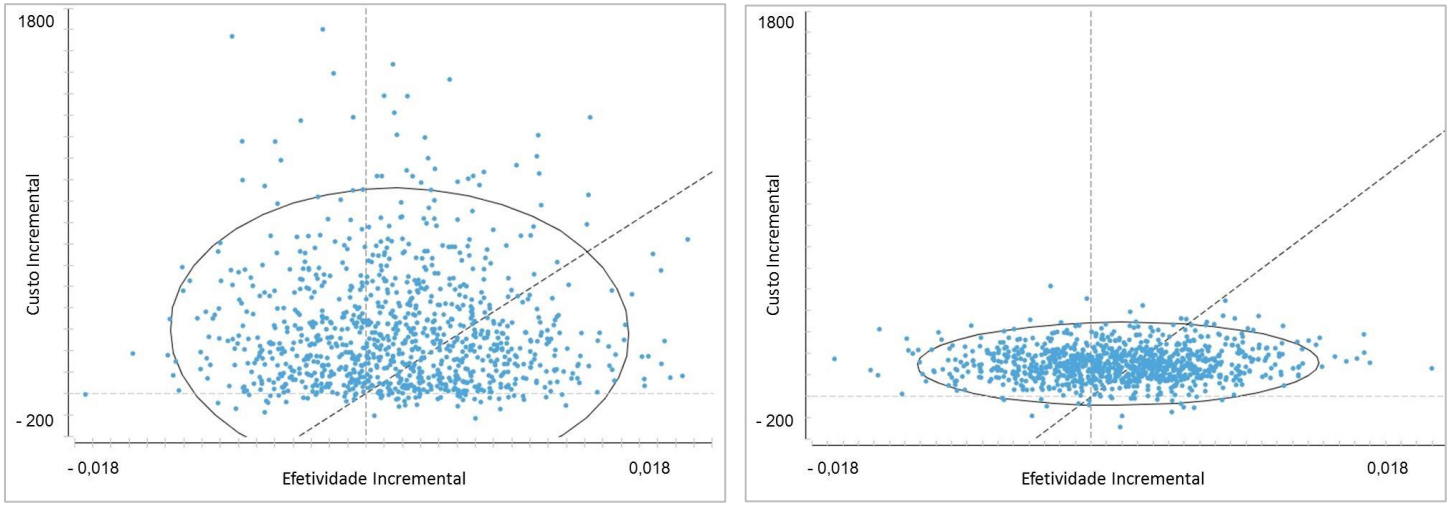


Figura 8 - Gráfico de Tornado, apresentações de frascos de 10 mL, desconsiderando o fármaco glulisina na média de preço por UI.

Na simulação de Monte Carlo de segunda ordem também nota-se incerteza no modelo; porém, fica patente que a retirada da glulisina da composição do preço médio por UI reduz de forma significativa a diferença de custo entre as estratégias (figura 9). Na análise de curvas de aceitabilidade (figura 10) nota-se que se considerarmos a glulisina na composição de preços, mesmo para LDP altos, a estratégia de Insulina Regular é custo-efetiva em maior número de iterações; o mesmo não ocorre considerando apenas asparte e lispro.



** Esquerda: análise na qual o preço médio por UI considera glulisina. Direita: análise na qual o preço médio por UI considera apenas asparte e lispro. A linha tracejada representa um LDP de R$ 54.458,00. Apresentadas 1000 iterações.*

Figura 9 - Simulação de Monte Carlo de 2ª Ordem, Gráfico de Dispersão, para frascos 10 mL.

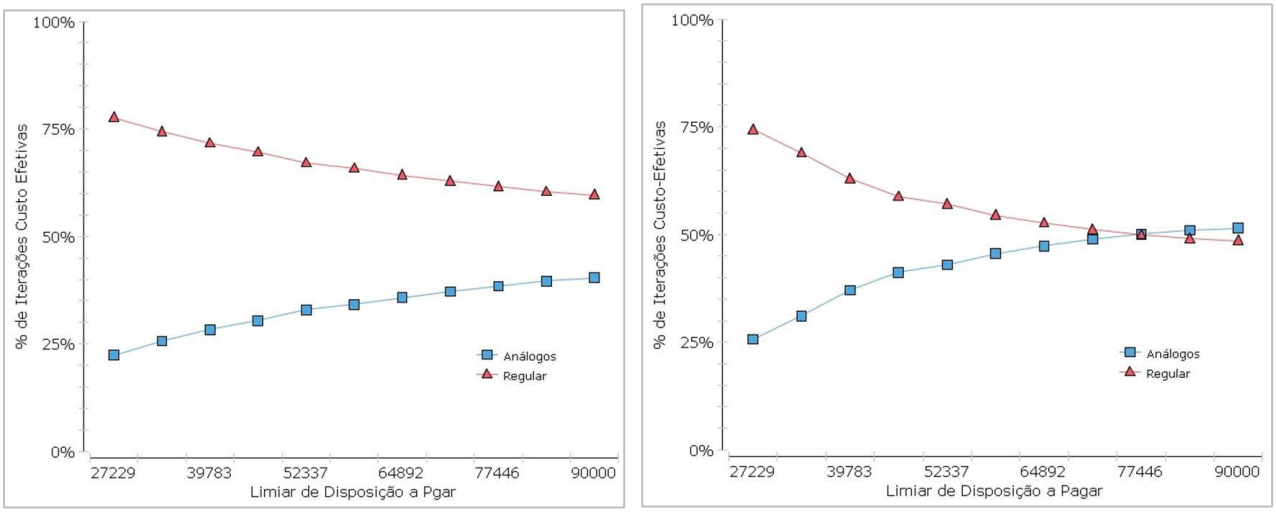


Figura 10 – Curvas de aceitabilidade de acordo com LDP, para frascos de 10 mL

4.7.3 Cálculos de Limiares de Preços

O modelo permite que sejam realizadas análises de sensibilidade focadas nas diferenças de preços entre insulinas análogas de ação rápida e insulina humana regular, e assim propor limiares de preços para os quais as insulinas análogas seriam custo-efetivas (considerando os diferentes limares de disposição a pagar por um QALY ganho).

Tabela 9 - Cálculo de diferenças de preço máximas para que insulinas análogas de ação rápida estejam dentro de diferentes Limiares de Disposição a Pagar.

Diferença máxima de preço	LPD = R$ 27.229,00	LPD = R$ 54.458,00	LPD = R$ 81.687,00
Em R$ por UI	R$ 0,0083	R$ 0,0165	R$ 0,0248
Em R$ por tubete de 3ml	R$ 2,48	R$ 4,96	R$ 7,45
Em R$ por frasco de 10 ml	R$ 8,27	R$ 16,54	R$ 24,82

** Valores de LDP correspondem a 1, 2 e 3 vezes PIB per Capita*
Considerando doses de 15,75 UI / dia

Considerando uma mesma dose de uso de 15,75 UI/dia, diferenças de preço de até R$ 0,0083 por UI manteriam a opção de insulinas análogas de ação rápida como custo-efetiva para o LDP de 1 PIB per capita, diferenças de até R$ 0,0165 por UI para um limiar de 2*PIB per capita, e diferenças de até R$ 0,0248 por UI a manteriam custo-efetiva para um limiar de 3*PIB per capita.

Para o cenário de tubetes de 3 mL, essas diferenças de custo equivalem a aproximadamente R$ 2,48, R$ 4,96 e R$ 7,45 por tubete, respectivamente. Ou seja, se um tubete de insulinas análogas de ação rápida custar apenas R$2,48 reais a mais que um tubete de insulina humana regular, essa compra é custo-efetiva mesmo para um LDP de apenas 1*PIB per capita. Considerando as compras realizadas em 2015, com um preço médio de tubetes de 3 mL de insulina humana regular de R$16,65, havia opções no mercado de insulinas análogas de ação rápida dentro dessas diferenças de preço calculadas mesmo para LDP de 1*PIB per capita.

Para uso de frascos de 10 mL, as diferenças máximas de preço para que a estratégia seja custo-efetiva seria de aproximadamente R$ 8,27, R$ 16,54 e R$ 24,82 por frasco, respectivamente para LDP de uma, duas ou três vezes o PIB per capita. Considerando as compras realizadas no ano de 2015, a menor diferença entre os frascos de insulina humana regular e de qualquer opção de insulinas análogas de ação rápida foi de R$ 19,35 (Insulina lispro 100UI/mL, injetável, custando R$ 30,37, versus R$ 11,02 do preço médio de insulina humana regular).

4.8 CONCLUSÕES

Apresentamos um modelo para avaliação da Razão de Custo-Efetividade Incremental do uso de insulinas análogas de ação rápida em relação ao uso de insulina humana regular, considerando o impacto na qualidade de vida e a redução de episódios de hipoglicemias graves.

Os resultados demonstram que a RCEI é sensível às pequenas variações de preço e dose das estratégias. A decisão sobre escolha recai fundamentalmente sobre a diferença de custo por UI entre insulinas análogas de ação rápida e insulina humana regular. Nesse sentido, a estratégia das insulinas análogas de ação rápida fica prejudicada pela existência de opções de alto custo no mercado, que elevam o custo médio por UI. Análises levando em consideração apenas opções mais baratas disponíveis resultam em RCEI mais favoráveis.

5 - ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA PARA INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO

Luciana Bahia [1,2,3]
Denizar Vianna Araújo [2,3]
Jeruza Lavanholi Neyeloff [4,5]

1 - Departamento de Farmacoeconomia da Sociedade Brasileira de Diabetes;
2 - Universidade do Estado do Rio de Janeiro;
3 - IATS - Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde
4 - Universidade Federal do Rio Grande do Sul;
5 - HTANALYZE - Economia e Gestão em Saúde.

5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA PARA INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO

5.1 Análise de Impacto Orçamentário para a População Total de DM1

Para realização dos cálculos de Impacto Orçamentário, considerando incorporação de insulinas análogas de ação rápida no Sistema Único de Saúde, adotam-se as seguintes premissas (dados descritos na tabela 1):

- População atual e seu crescimento de acordo com projeções do IBGE (IBGE 2013);
- Prevalência de Diabetes Mellitus na população adulta de acordo com VIGITEL 2014 (MS 2014);
- Proporção de portadores de DM1 na população adulta de 5,0% (ADA 2014);
- Uso de Insulinas em 100% dos pacientes com DM1 (SBD 2014).
- Como o Vigitel (MS 2014) considera apenas população adulta e não existem dados recentes sobre a prevalência de DM1, optou-se por usar dados do censo de Diabetes publicado em 1992 (SUS 1992), que cita **0,1% de prevalência específica de DM1 em pessoas com menos de 30 anos.**

Tabela 1 - Premissas para Cálculo da População de Interesse.

Dado	Valor	Fonte, ano *
Projeção da População Brasileira ≥ 18 anos		
07/2016	148.993.416	
07/2017	151.223.622	
07/2018	153.424.622	IBGE 2013
07/2019	155.633.541	
07/2020	157.777.008	
Projeção da População Brasileira < 18 anos		
07/2016	57.088.016	
07/2017	56.437.307	
07/2018	55.762.180	IBGE 2013
07/2019	55.025.472	
07/2020	54.300.367	
Prevalência de DM ≥ 18 anos	8,00%	Vigitel 2014
Proporção DM1 ≥ 18 anos	5,00%	ADA 2014
Prevalência de DM1 <18 anos	0,10%	Inf Epidemiol SUS 1992
Uso de Insulina em DM1	100%	SBD 2014

Referências completas apontadas no texto

Para determinação da difusão e velocidade de incorporação da tecnologia, partiu-se do estudo de Gomes e colaboradores (Gomes 2014), por ser provavelmente o maior estudo transversal sobre DM1 realizado no Brasil. O estudo conduzido entre 2008 e 2010, arrolou 3.591 pacientes com DM1 de 20 cidades brasileiras; 40,5% dos pacientes utilizavam insulinas análogas de ação rápida, associadas à insulina humana NPH (21,2%) ou à insulinas análogas de ação Lenta (19,4%).

Esses dados apontam para uma incorporação rápida da tecnologia; assim, utilizamos taxas de incorporação já de 30% no primeiro ano, aumento para 40% no segundo ano, e depois aumento gradual de 20 pontos percentuais a cada ano até 100% no quinto ano (tabela 2).

Tabela 2 - Cálculo da Difusão e Incorporação da Tecnologia

Ano	População de Interesse	Taxa de Incorporação	População com uso da Tecnologia
2016	653.061,68	30%	195.918,50
2017	661.331,80	40%	264.532,72
2018	669.460,67	60%	401.676,40
2019	677.559,64	80%	542.047,71
2020	685.408,40	100%	685.408,40

Se considerarmos os dados primários disponíveis sobre uso de insulina em pacientes com DM1 (Gomes 2014), podemos assumir uma dose diária de 0,9 UI/Kg/dia, e 25% da dose em bolus, chegando a uma dose total diária para um adulto de 70Kg de 15,75 UI.

No entanto, a dose preconizada pela Sociedade Brasileiras de Diabetes, em sua diretriz (SBD 2014), é de 0,5 a 1UI/Kg/dia, com 40% a 60% do total diário utilizado em insulina de ação intermediária (humana NPH) ou análoga de ação lenta. Assumindo os valores médios entre esses dados, para um adulto de 70 Kg a dose diária total seria de 26,25 UI. Essas duas estimativas de doses foram utilizadas para calcular um *cenário esperado* e um *de maior impacto*.

Para esses dois cenários, a tabela 3 apresenta os cálculos de doses anuais e de tubetes ou frascos necessários por ano, para cada paciente.

Tabela 3 - Quantidade de tubetes ou frascos necessários no ano, de acordo com dose.

Dose Diária (UI)	Dose Anual	Frascos 10ml	Tubetes 3ml
15,75	5748,75	-	20
15,75	5748,75	6	-
26,25	9581,25	-	32
26,25	9581,25	10	-

** As quantidades de frascos e tubetes estão arredondadas para cima*

Tabela 4 - Descrição dos preços para insulina humana regular e insulinas análogas de ação rápida.

Unidade de Fornecimento	Preço *			Custo Médio por UI
	Média Ponderada	Menor	Maior	
INSULINA, HUMANA, REGULAR, 100U/ML, INJETÁVEL				
10 ml	11,02	9,50	30,77	0,0110
3 ml	16,65	10,50	34,30	0,0555
INSULINA, ASPART, 100U/ML, INJETÁVEL				
10 ml	42,28	27,13	96,71	0,0423
3 ml	22,64	18,00	83,41	0,0755
INSULINA, ASPART, 100 UI/ML, SOLUÇÃO INJETÁVEL, COM APLICADOR				
3 ml	25,97	21,80	55,37	0,0866
INSULINA, GLULISINA, 100 UI/ML, SOLUÇÃO INJETÁVEL				
10 ml	114,87	68,85	258,77	0,1149
INSULINA, GLULISINA, AÇÃO RÁPIDA, 100 UI/ML, SOLUÇÃO INJETÁVEL, COM APLICADOR				
3 ml	16,79	15,35	57,80	0,0560
INSULINA, GLULISINA, 100 UI/ML, SOLUÇÃO INJETÁVEL, REFIL				
3 ml	20,05	15,98	72,10	0,0668
INSULINA, LISPRO, 100U/ML, INJETÁVEL				
10 ml	30,37	24,59	101,25	0,0304
3 ml	22,26	18,18	74,24	0,0742
INSULINA, LISPRO, 100 UI/ML, SOLUÇÃO INJETÁVEL, COM APLICADOR				
3 ml	27,96	18,18	67,16	0,0932

** Preços obtidos a partir dos preços reais de compra, considerando todas as compras realizadas em 2015*

Os dados de preço foram apresentados na tabela 4. Em resumo, temos:

- Preço médio tubetes 3 mL para insulina regular — R$ 16,65
- Preço médio tubetes 3 mL para insulinas análogas de ação rápida — R$ 22,25
- Preço médio frascos 10 mL para insulina regular — R$ 11,02
- Preço médio frascos 10 mL para insulinas análogas de ação rápida — R$ 62,50
- Preço médio frascos 10 mL para insulinas análogas de ação rápida, desconsiderando compra de glulisina — R$ 36,33
- Preço mínimo tubetes 3 mL para insulina regular — R$ 10,50
- Preço mínimo tubetes 3 mL para insulinas análogas de ação rápida — R$ 15,35

- Preço mínimo frascos 10 mL para insulina regular R$ 09,50
- Preço mínimo frascos 10 mL para insulinas análogas de ação rápida R$ 30,37

Os preços para apresentações de 3 ou 10 mL são bastante divergentes, e as análises de Custo Utilidade conduzidas são bastante sensíveis a variação de preço. Assim, apresentam-se três análises de impacto orçamentário: uma considerando a compra de 100% das apresentações em tubetes de 3 mL; uma considerando 100% das apresentações em frascos de 10 mL; e uma considerando o mix de apresentações compradas em 2015.

Essa última análise parte do pressuposto de que a decisão pelo uso de cada apresentação depende não só de fatores econômicos, mas também de disponibilidade no mercado e de adequação ao paciente (com potencial maior desperdício com uso de frascos de 10 mL para alguns pacientes); assim, optou-se por utilizar o histórico de compras como base para compras futuras nessa terceira análise.

5.1.1 Compra 100% em Frascos de 10 mL

A partir das doses totais necessárias (tabela 5 e 6) e dos preços médios de compra em 2015, pode-se calcular o impacto orçamentário da substituição de insulina humana regular por insulinas análogas de ação rápida (tabelas 7 a 10).

Apresentam-se os cálculos considerando preço médio de todas as apresentações de Análogos, e também considerando apenas as compras de lispro e asparte, devido ao alto preço da glusilina mencionado e discutido anteriormente. Ainda, apresenta-se uma análise considerando os menores custos de cada apresentação (tabelas 8 e 10).

Tabela 5 - Número total de frascos necessários, para dose diária de 15,75 UI.

Ano	População com uso da Tecnologia	Dose Anual por Paciente	Frascos 10ml
2016	195.918,50	5.748,75	1.126.287
2017	264.532,72	5.748,75	1.520.733
2018	401.676,40	5.748,75	2.309.138
2019	542.047,71	5.748,75	3.116.097
2020	685.408,40	5.748,75	3.940.242

** As quantidades de frascos e tubetes estão arredondadas para cima*

Tabela 6 - Número total de frascos necessários, para dose diária de 25,26 UI.

Ano	População com uso da Tecnologia	Dose Anual por Paciente	Frascos 10ml
2016	195.918,50	9.581,25	1.877.145
2017	264.532,72	9.581,25	2.534.555
2018	401.676,40	9.581,25	3.848.563
2019	542.047,71	9.581,25	5.193.495
2020	685.408,40	9.581,25	6.567.070

** As quantidades de frascos e tubetes estão arredondadas para cima*

Tabela 7 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de consumo esperado (15,75 UI) considerando apenas compra de frascos de 10mL.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida* (R$)	Análogas Ação Rápida** (R$)	Impacto* (R$)	Impacto** (R$)
2016	12.411.682,74	70.392.937,50	40.918.006,71	57.981.254,76	28.506.323,97
2017	16.758.477,66	95.045.812,50	55.248.229,89	78.287.334,84	38.489.752,23
2018	25.446.700,76	144.321.125,00	83.890.983,54	118.874.424,24	58.444.282,78
2019	34.339.388,94	194.756.062,50	113.207.804,01	160.416.673,56	78.868.415,07
2020	43.421.466,84	246.265.125,00	143.148.991,86	202.843.658,16	99.727.525,02

** Considerando todas as compras de 2015; preço médio do frasco de R$ 62,50*
*** Desconsiderando compra de Glusilin; preço médio do frasco de R$ 36,33*

Tabela 8 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de consumo esperado (15,75 UI) considerando apenas compra de frascos de 10 mL e considerando o menor preço disponível para cada apresentação.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida* (R$)	Impacto (R$)
2016	10.699.726,50	34.205.336,19	23.505.609,69
2017	14.446.963,50	46.184.661,21	31.737.697,71
2018	21.936.811,00	70.128.521,06	48.191.710,06
2019	29.602.921,50	94.635.865,89	65.032.944,39
2020	37.432.299,00	119.665.149,54	82.232.850,54

Tabela 9 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de maior impacto (26,25 UI) considerando apenas compra de frascos de 10 mL.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida* (R$)	Análogas Ação Rápida** (R$)	Impacto* (R$)	Impacto** (R$)
2016	20.686.137,90	117.321.562,50	68.196.677,85	96.635.424,60	47.510.539,95
2017	27.930.796,10	158.409.687,50	92.080.383,15	130.478.891,40	64.149.587,05
2018	42.411.164,26	240.535.187,50	139.818.293,79	198.124.023,24	97.407.129,53
2019	57.232.314,90	324.593.437,50	188.679.673,35	267.361.122,60	131.447.358,45
2020	72.369.111,40	410.441.875,00	238.581.653,10	338.072.763,60	166.212.541,70

** Considerando todas as compras de 2015; preço médio do frasco de R$ 62,50*
*** Desconsiderando compra de Glusilin; preço médio do frasco de R$ 36,33*

Tabela 10 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de maior impacto (26,25 UI) considerando apenas compra de frascos de 10mL e considerando o menor preço disponível para cada apresentação.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida* (R$)	Impacto* (R$)
2016	17.832.877,50	57.008.893,65	39.176.016,15
2017	24.078.272,50	76.974.435,35	52.896.162,85
2018	36.561.348,50	116.880.858,31	80.319.509,81
2019	49.338.202,50	157.726.443,15	108.388.240,65
2020	62.387.165,00	199.441.915,90	137.054.750,90

5.1.2 Compra 100% em Tubetes de 03 mL

A partir das doses totais necessárias (tabela 11 e 12) e dos preços médios de compra em 2015, pode-se calcular o impacto orçamentário da substituição de Insulina Regular por Análogos de Ação Rápida (tabelas 13 a

16). Ainda, apresenta-se uma análise considerando os menores custos de cada apresentação (tabelas 14 e 16).

Tabela 11 - Número total de tubetes necessários, para dose diária de 15,75 UI.

Ano	População com uso da Tecnologia	Dose Anual por Paciente	Tubetes 03ml
2016	195.918,50	5.748,75	3.754.289
2017	264.532,72	5.748,75	5.069.109
2018	401.676,40	5.748,75	7.697.125
2019	542.047,71	5.748,75	10.386.990
2020	685.408,40	5.748,75	13.134.139

** As quantidades de frascos e tubetes estão arredondadas para cima*

Tabela 12 - Número total de tubetes necessários, para dose diária de 26,25 UI.

Ano	População com uso da Tecnologia	Dose Anual por Paciente	Tubetes 03ml
2016	195.918,50	9.581,25	6.257.148
2017	264.532,72	9.581,25	8.448.514
2018	401.676,40	9.581,25	12.828.541
2019	542.047,71	9.581,25	17.311.649
2020	685.408,40	9.581,25	21.890.231

** As quantidades de frascos e tubetes estão arredondadas para cima*

Tabela 13 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de consumo esperado (15,75 UI) considerando apenas compra de tubetes de 03 mL.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida (R$)	Impacto (R$)
2016	62.508.911,85	83.532.930,25	21.024.018,40
2017	84.400.664,85	112.787.675,25	28.387.010,40
2018	128.157.131,25	171.261.031,25	43.103.900,00
2019	172.943.383,50	231.110.527,50	58.167.144,00
2020	218.683.414,35	292.234.592,75	73.551.178,40

Tabela 14 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de consumo esperado (15,75 UI) considerando apenas compra de tubetes de 03mL e considerando o menor preço disponível de cada apresentação.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida (R$)	Impacto (R$)
2016	39.420.034,50	57.628.336,15	18.208.301,65
2017	53.225.644,50	77.810.823,15	24.585.178,65
2018	80.819.812,50	118.150.868,75	37.331.056,25
2019	109.063.395,00	159.440.296,50	50.376.901,50
2020	137.908.459,50	201.609.033,65	63.700.574,15

Tabela 15 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de maior impacto (26,25 UI) considerando apenas compra de tubetes de 03 mL.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida (R$)	Impacto (R$)
2016	104.181.514,20	139.221.543,00	35.040.028,80
2017	140.667.758,10	187.979.436,50	47.311.678,40
2018	213.595.207,65	285.435.037,25	71.839.829,60
2019	288.238.955,85	385.184.190,25	96.945.234,40
2020	364.472.346,15	487.057.639,75	122.585.293,60

Tabela 16 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de maior impacto (26,25 UI) considerando apenas compra de tubetes de 03 mL e considerando o menor preço disponível de cada apresentação.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida (R$)	Impacto (R$)
2016	65.700.054,00	96.047.221,80	30.347.167,80
2017	88.709.397,00	129.684.689,90	40.975.292,90
2018	134.699.680,50	196.918.104,35	62.218.423,85
2019	181.772.314,50	265.733.812,15	83.961.497,65
2020	229.847.425,50	336.015.045,85	106.167.620,35

5.1.3 Mix de Tubetes e Frascos

No ano de 2015 estão registradas no BPS compras de 234.109 unidades de insulina humana regular, sendo 92.763 frascos de 10mL e 141.346 tubetes de 3 mL. Assim, obtém-se que do total de insulina utilizada (em mL ou em UI), 86% provinha da apresentação em frascos de 10 mL. Usando essa proporção, as tabelas 17 e 18 trazem os cálculos de necessidade de compra ano a ano, de tubetes e de frascos, para o total de pacientes em uso da tecnologia. Novamente são considerados os preços de todas as apresentações ou apenas de asparte e lispro para os frascos de 10 mL.

Tabela 17 - Número total de tubetes e frascos necessários, para dose diária de 15,75 UI.

Ano	População com uso da Tecnologia	Dose Anual por Paciente	Frascos 10ml	Tubetes 3ml
2016	195.918,50	5.748,75	968.607	525.601
2017	264.532,72	5.748,75	1.307.830	709.676
2018	401.676,40	5.748,75	1.985.858	1.077.598
2019	542.047,71	5.748,75	2.679.844	1.454.179
2020	685.408,40	5.748,75	3.388.608	1.838.780

** As quantidades de frascos e tubetes estão arredondadas para cima*

Tabela 18 - Número total de tubetes e frascos necessários, para dose diária de 26,25 UI.

Ano	População com uso da Tecnologia	Dose Anual por Paciente	Frascos 10ml	Tubetes 3ml
2016	195.918,50	9.581,25	1.614.344	876.001
2017	264.532,72	9.581,25	2.179.717	1.182.792
2018	401.676,40	9.581,25	3.309.764	1.795.996
2019	542.047,71	9.581,25	4.466.406	2.423.631
2020	685.408,40	9.581,25	5.647.680	3.064.633

** As quantidades de frascos e tubetes estão arredondadas para cima*

Utilizando as necessidades de compras das tabelas 17 e 18, bem como os preços médios antes apontados, chega-se ao impacto orçamentário total para os dois cenários propostos (tabelas 19 a 22). Ainda, apresenta-se uma

análise considerando os menores custos de cada apresentação (tabelas 20 e 22).

Tabela 19 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de consumo esperado (15,75 UI) considerando mix de frascos e tubetes.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida (R$)	Análogas Ação Rápida** (R$)	Impacto* (R$)	Impacto** (R$)
2016	19.425.305,79	72.232.559,75	46.884.114,56	52.807.253,96	27.458.808,77
2017	26.228.392,00	97.529.666,00	63.303.754,90	71.301.274,00	37.075.362,90
2018	39.826.161,86	148.092.680,50	96.122.776,64	108.266.518,64	56.296.614,78
2019	53.743.961,23	199.845.732,75	129.714.215,27	146.101.771,52	75.970.254,04
2020	67.958.147,16	252.700.855,00	164.020.983,64	184.742.707,84	96.062.836,48

** Considerando todas as compras de 2015; preço médio do frasco de R$ 62,50*
*** Desconsiderando compra de Glusilin; preço médio do frasco de R$ 36,33*

Tabela 20 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de consumo esperado (15,75 UI) considerando mix de frascos e tubetes, e considerando o menor preço disponível de cada apresentação.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida* (R$)	Impacto (R$)
2016	14.720.577,00	37.484.569,94	22.763.992,94
2017	19.875.983,00	50.612.323,70	30.736.340,70
2018	30.180.430,00	76.851.636,76	46.671.206,76
2019	40.727.397,50	103.708.509,93	62.981.112,43
2020	51.498.966,00	131.137.297,96	79.638.331,96

Tabela 21 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de maior consumo (26,25 UI) considerando mix de frascos e tubetes.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida (R$)	Análogas Ação Rápida** (R$)	Impacto* (R$)	Impacto** (R$)
2016	32.375.487,53	120.387.522,25	78.140.139,77	88.012.034,72	45.764.652,24
2017	43.713.968,14	162.549.434,50	105.506.240,61	118.835.466,36	61.792.272,47
2018	66.376.932,68	246.821.161,00	160.204.637,12	180.444.228,32	93.827.704,44
2019	89.573.250,27	333.076.164,75	216.190.319,73	243.502.914,48	126.617.069,46
2020	113.263.573,05	421.168.084,25	273.368.298,65	307.904.511,20	160.104.725,60

** Considerando todas as compras de 2015; preço médio do frasco de R$ 62,50*
*** Desconsiderando compra de Glusilin; preço médio do frasco de R$ 36,33*

Tabela 22 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de maior consumo (26,25 UI) considerando mix de frascos e tubetes, e considerando o menor preço disponível de cada apresentação

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida* (R$)	Impacto* (R$)
2016	24.534.278,50	62.474.242,63	37.939.964,13
2017	33.126.627,50	84.353.862,49	51.227.234,99
2018	50.300.716,00	128.086.071,28	77.785.355,28
2019	67.878.982,50	172.847.486,07	104.968.503,57
2020	85.831.606,50	218.562.158,15	132.730.551,65

5.2 Análise de Impacto Orçamentário para a População de Menores de 18 Anos

Pensando na possibilidade de incorporação dessa tecnologia apenas para população menor de 18 anos, são apresentadas, também, as mesmas análises de impacto orçamentário mencionadas previamente, modificando a população de interesse (tabela 23).

Tabela 23 - Cálculo da Difusão e Incorporação da Tecnologia para população < 18 anos.

Ano	População de Interesse	Taxa de Incorporação	População com uso da Tecnologia
2016	57.088,02	30%	17.126,40
2017	56.437,31	40%	22.574,92
2018	55.762,18	60%	33.457,31
2019	55.025,47	80%	44.020,38
2020	54.300,37	100%	54.300,37

5.2.1 Compra 100% em Frascos de 10 mL

Tabela 24 - Número total de frascos necessários para dose diária de 15,75 UI.

Ano	População com uso da Tecnologia	Dose Anual por Paciente	Frascos 10ml
2016	17.126,40	5.748,75	98.456
2017	22.574,92	5.748,75	129.778
2018	33.457,31	5.748,75	192.338
2019	44.020,38	5.748,75	253.063
2020	54.300,37	5.748,75	312.160

** As quantidades de frascos e tubetes estão arredondadas para cima*

Tabela 25 - Número total de frascos necessários para dose diária de 26,25 UI.

Ano	População com uso da Tecnologia	Dose Anual por Paciente	Frascos 10ml
2016	17.126,40	9.581,25	164.093
2017	22.574,92	9.581,25	216.296
2018	33.457,31	9.581,25	320.563
2019	44.020,38	9.581,25	421.771
2020	54.300,37	9.581,25	520.266

** As quantidades de frascos e tubetes estão arredondadas para cima*

Tabela 26 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de consumo esperado (15,75 UI) considerando apenas compras de frascos.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida* (R$)	Análogas Ação Rápida** (R$)	Impacto* (R$)	Impacto** (R$)
2016	1.084.985,12	6.153.500,00	3.576.906,48	5.068.514,88	2.491.921,36
2017	1.430.153,56	8.111.125,00	4.714.834,74	6.680.971,44	3.284.681,18
2018	2.119.564,76	12.021.125,00	6.987.639,54	9.901.560,24	4.868.074,78
2019	2.788.754,26	15.816.437,50	9.193.778,79	13.027.683,24	6.405.024,53
2020	3.440.003,20	19.510.000,00	11.340.772,80	16.069.996,80	7.900.769,60

** Considerando todas as compras de 2015; preço médio do frasco de R$ 62,50*
*** Desconsiderando compra de Glusilin; preço médio do frasco de R$ 36,33*

Tabela 27 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de consumo esperado (15,75 UI) considerando apenas compras de frascos, e considerando o menor preço disponível de cada apresentação.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida* (R$)	Impacto (R$)
2016	935.332,00	2.990.108,72	2.054.776,72
2017	1.232.891,00	3.941.357,86	2.708.466,86
2018	1.827.211,00	5.841.305,06	4.014.094,06
2019	2.404.098,50	7.685.523,31	5.281.424,81
2020	2.965.520,00	9.480.299,20	6.514.779,20

Tabela 28 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de maior impacto (26,25 UI) considerando apenas compras de frascos.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida* (R$)	Análogas Ação Rápida** (R$)	Impacto* (R$)	Impacto** (R$)
2016	1.808.304,86	10.255.812,50	5.961.498,69	8.447.507,64	4.153.193,83
2017	2.383.581,92	13.518.500,00	7.858.033,68	11.134.918,08	5.474.451,76
2018	3.532.604,26	20.035.187,50	11.646.053,79	16.502.583,24	8.113.449,53
2019	4.647.916,42	26.360.687,50	15.322.940,43	21.712.771,08	10.675.024,01
2020	5.733.331,32	32.516.625,00	18.901.263,78	26.783.293,68	13.167.932,46

** Considerando todas as compras de 2015; preço médio do frasco de R$ 62,50*
*** Desconsiderando compra de Glusilin; preço médio do frasco de R$ 36,33*

Tabela 29 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de maior impacto (26,25 UI) considerando apenas compras de frascos, e considerando o menor preço disponível de cada apresentação.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida* (R$)	Impacto* (R$)
2016	1.558.883,50	4.983.504,41	3.424.620,91
2017	2.054.812,00	6.568.909,52	4.514.097,52
2018	3.045.348,50	9.735.498,31	6.690.149,81
2019	4.006.824,50	12.809.185,27	8.802.360,77
2020	4.942.527,00	15.800.478,42	10.857.951,42

5.2.2 Compra 100% em Tubetes de 03 mL

Tabela 30 - Número total de tubetes necessários para dose diária de 15,75 UI.

Ano	População com uso da Tecnologia	Dose Anual por Paciente	Tubetes 03ml
2016	17.126,40	5.748,75	328.185
2017	22.574,92	5.748,75	432.592
2018	33.457,31	5.748,75	641.126
2019	44.020,38	5.748,75	843.541
2020	54.300,37	5.748,75	1.040.531

** As quantidades de frascos e tubetes estão arredondadas para cima*

Tabela 31 - Número total de tubetes necessários para dose diária de 26,25 UI.

Ano	População com uso da Tecnologia	Dose Anual por Paciente	Tubetes 03ml
2016	17.126,40	9.581,25	546.975
2017	22.574,92	9.581,25	720.987
2018	33.457,31	9.581,25	1.068.543
2019	44.020,38	9.581,25	1.405.901
2020	54.300,37	9.581,25	1.734.218

** As quantidades de frascos e tubetes estão arredondadas para cima*

Tabela 32 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de consumo esperado (15,75 UI) considerando apenas compras de tubetes.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida (R$)	Impacto (R$)
2016	5.464.280,25	7.302.116,25	1.837.836,00
2017	7.202.656,80	9.625.172,00	2.422.515,20
2018	10.674.747,90	14.265.053,50	3.590.305,60
2019	14.044.957,65	18.768.787,25	4.723.829,60
2020	17.324.841,15	23.151.814,75	5.826.973,60

Tabela 33 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de consumo esperado (15,75 UI) considerando apenas compras de tubetes, e considerando o menor preço disponível de cada apresentação.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida (R$)	Impacto (R$)
2016	3.445.942,50	5.037.639,75	1.591.697,25
2017	4.542.216,00	6.640.287,20	2.098.071,20
2018	6.731.823,00	9.841.284,10	3.109.461,10
2019	8.857.180,50	12.948.354,35	4.091.173,85
2020	10.925.575,50	15.972.150,85	5.046.575,35

Tabela 34 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de maior impacto (26,25 UI) considerando apenas compras de tubetes.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida (R$)	Impacto (R$)
2016	9.107.133,75	12.170.193,75	3.063.060,00
2017	12.004.433,55	16.041.960,75	4.037.527,20
2018	17.791.240,95	23.775.081,75	5.983.840,80
2019	23.408.251,65	31.281.297,25	7.873.045,60
2020	28.874.729,70	38.586.350,50	9.711.620,80

Tabela 35 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de maior impacto (26,25 UI) considerando apenas compras de tubetes, e considerando o menor preço disponível de cada apresentação.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida (R$)	Impacto (R$)
2016	5.743.237,50	8.396.066,25	2.652.828,75
2017	7.570.363,50	11.067.150,45	3.496.786,95
2018	11.219.701,50	16.402.135,05	5.182.433,55
2019	14.761.960,50	21.580.580,35	6.818.619,85
2020	18.209.289,00	26.620.246,30	8.410.957,30

5.2.3 Mix de Tubetes e Frascos

Tabela 36 - Número total de tubetes e frascos necessários para dose diária de 15,75 UI.

Ano	População com uso da Tecnologia	Dose Anual por Paciente	Frascos 10ml	Tubetes 3ml
2016	17.126,40	5.748,75	84.672	45.946
2017	22.574,92	5.748,75	111.609	60.563
2018	33.457,31	5.748,75	165.411	89.758
2019	44.020,38	5.748,75	217.634	118.096
2020	54.300,37	5.748,75	268.457	145.675

** As quantidades de frascos e tubetes estão arredondadas para cima*

Tabela 37 - Número total de tubetes e frascos necessários para dose diária de 26,25 UI.

Ano	População com uso da Tecnologia	Dose Anual por Paciente	Frascos 10ml	Tubetes 3ml
2016	17.126,40	9.581,25	141.120	76.577
2017	22.574,92	9.581,25	186.015	100.939
2018	33.457,31	9.581,25	275.685	149.596
2019	44.020,38	9.581,25	362.723	196.827
2020	54.300,37	9.581,25	447.429	242.791

** As quantidades de frascos e tubetes estão arredondadas para cima*

Tabela 38 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de consumo esperado (15,75 UI) considerando compra de mix de frascos e tubetes.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida (R$)	Análogas Ação Rápida** (R$)	Impacto* (R$)	Impacto** (R$)
2016	1.698.086,34	6.314.298,50	4.098.432,26	4.616.212,16	2.400.345,92
2017	2.238.305,13	8.323.089,25	5.402.281,72	6.084.784,12	3.163.976,59
2018	3.317.299,92	12.335.303,00	8.006.497,13	9.018.003,08	4.689.197,21
2019	4.364.625,08	16.229.761,00	10.534.279,22	11.865.135,92	6.169.654,14
2020	5.383.884,89	20.019.831,25	12.994.311,56	14.635.946,36	7.610.426,67

** Considerando todas as compras de 2015; preço médio do frasco de R$ 62,50*
*** Desconsiderando compra de Glusilin; preço médio do frasco de R$ 36,33*

Tabela 39 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de consumo esperado (15,75 UI) considerando compra de mix de frascos e tubetes, e considerando o menor preço disponível de cada apresentação.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida** (R$)	Impacto (R$)
2016	1.286.817,00	3.276.759,74	1.989.942,74
2017	1.696.197,00	4.319.207,38	2.623.010,38
2018	2.513.863,50	6.401.317,37	3.887.453,87
2019	3.307.531,00	8.422.318,18	5.114.787,18
2020	4.079.929,00	10.389.150,34	6.309.221,34

Tabela 40 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de maior impacto (26,25 UI) considerando compra de mix de frascos e tubetes.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida (R$)	Análogas Ação Rápida** (R$)	Impacto* (R$)	Impacto** (R$)
2016	2.830.149,45	10.523.838,25	6.830.727,85	7.693.688,80	4.000.578,40
2017	3.730.519,65	13.871.830,25	9.003.817,70	10.141.310,60	5.273.298,05
2018	5.528.822,10	20.558.823,50	13.344.147,05	15.030.001,40	7.815.324,95
2019	7.274.377,01	27.049.588,25	17.557.127,34	19.775.211,24	10.282.750,33
2020	8.973.137,73	33.366.412,25	21.657.195,32	24.393.274,52	12.684.057,59

** Considerando todas as compras de 2015; preço médio do frasco de R$ 62,50*
*** Desconsiderando compra de Glusilin; preço médio do frasco de R$ 36,33*

Tabela 41 - Impacto Orçamentário, ano a ano, para o cenário de maior impacto (26,25 UI) considerando compra de mix de frascos e tubetes, e considerando o menor preço disponível de cada apresentação.

Ano	Insulina Regular (R$)	Análogas Ação Rápida** (R$)	Impacto (R$)
2016	2.144.698,50	5.461.271,35	3.316.572,85
2017	2.827.002,00	7.198.689,20	4.371.687,20
2018	4.189.765,50	10.668.852,05	6.479.086,55
2019	5.512.552,00	14.037.191,96	8.524.639,96
2020	6.799.881,00	17.315.260,58	10.515.379,58

6 - CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

A revisão sistemática realizada demonstrou maior eficácia (hemoglobina glicada e glicemias pós-prandiais menores) e segurança (taxas de eventos menores para hipoglicemias total, noturna e grave) com o uso das insulinas análogas de ação rápida, comparado ao uso da insulina humana regular, para pacientes com DM1. A qualidade dos estudos foi comprometida, principalmente, pela ausência de mascaramento que implicaria em aumento expressivo do número de injeções ao dia, impossibilitando ou dificultando o estudo.

O estudo multicêntrico brasileiro sobre qualidade de vida e utilidades relacionadas às hipoglicemias, em indivíduos com DM1, chama a atenção para a frequência elevada de hipoglicemias noturnas e graves entre estes pacientes. O comprometimento na qualidade de vida destes indivíduos fica claro com as avaliações realizadas, principalmente aqueles com hipoglicemias graves e frequentes. Foram obtidos valores de utilidades para a população com DM1 estudada e os pacientes que apresentavam frequência elevada de hipoglicemias graves tinham menores valores de utilidades.

Apresentamos um modelo para avaliação da RCEI do uso de insulinas análogas de ação rápida em relação ao uso de insulina humana regular, considerando o impacto na qualidade de vida e a redução de episódios de hipoglicemias graves. A RCEI é sensível às pequenas variações de preço e dose das estratégias. A decisão sobre a escolha recai fundamentalmente sobre a diferença de custo por UI entre insulinas análogas de ação rápida e insulina humana regular. Nesse sentido, a estratégia das insulinas análogas de ação rápida fica prejudicada pela existência de opções de alto custo no mercado que elevam o custo médio por UI. Análises levando em consideração apenas as opções mais baratas disponíveis resultam em RCEI mais favoráveis e impactos orçamentários cabíveis nos recursos finitos do Ministério da Saúde do Brasil.

Portanto, sugerimos fortemente a incorporação da insulina análoga de ação rápida na lista dos medicamentos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) Brasileiro, para todos indivíduos com diabetes tipo 1 no Brasil.

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.1 Introdução e Revisão Sistemática (Capítulos 1 e 2)

Abegunde DO, Mathers CD, Adam T et al. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. The Lancet 2007, 370:1929–1938.

Agardh CD, Rosén I, Ryding E. Persistent vegetative state with high cerebral blood flow following profound hypoglycemia. Ann Neurol. 1983;14(4):482-486.

Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the World Health Organization Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO, 1999.

American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2007. *Diabetes Care* 2008;31:596–615.

Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. Multicenter Insulin Lispro Study Group. Clin Ther. 1997; 19(1):62-72.

Annuzzi G, Del Prato S, Arcari R, Bellomo Damato A, Benzi L, Bruttomesso D, et al. Preprandial combination of lispro and NPH insulin improves overall blood glucose control in type 1 diabetic patients: a multicenter randomized crossover trial. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2001;11:168–175.

Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD et al. The costs of ype 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system. Value Health. 2011; 14:S137–S140.

Bangstad HJ, Danne T, Deeb LC et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. Ped Diab. 2009; 10(Suppl. 12): 82–99.

Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, Raskin P, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion. Diab Care. 2002; 25(3):439–444.

Bode BW, Strange P. Efficacy, safety, and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. Diab Care. 2001; 24(1):69–72.

Brock Jacobsen I, Vind BF, Korsholm L, Flyvbjerg A, Frystyk J, Holst JJ, Beck-Nielsen H, Henriksen JE. Counter-regulatory hormone responses to

spontaneous hypoglycaemia during treatment with insulin Aspart or human soluble insulin: a double-blinded randomized cross-over study. Acta Physiol. 2011; 202(3):337-347.

Brunner GA, Hirschberger S, Sendlhofer G et al. Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with Type 1 diabetes mellitus. Diabet Med. 2000; 17(5):371.

Caixàs A, Pérez A, Payés A, Otal C, Carreras G, Ordóñez-Llanos J, Reviriego J, Anderson JH, de Leiva A. Effects of a short-acting insulin analog (Insulin Lispro) versus regular insulin on lipid metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism. 1998; 47(4):371-6.

Campolina AG, Ciconelli RM. Qualidade de vida e medidas de utilidade: parâmetros clínicos para as tomadas de decisão em saúde. Revista Panamericana de Saúde Pública. 2006; 19(2):128-136.

Campos JJB, Almeida HGG, Iochida L, Franco LJ. Incidência de diabetes mellitus insulino-dependente (Tipo 1) na cidade de Londrina PR-Brazil. Arq Bras Endocrinol Metabol. 1998; 42:36-44.

Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Diabetes public health resource. Atlanta: CDC; 2012. Available from: http://www.cdc.gov/diabetes/

Cherubini V, Lannilli A, Lafusco et al. Premeal insulin treatment during basal-bolus regimen in Young children with type 1 diabetes. Diab Care. 2006; 29(10):2311-2312.

Cobas R, Ferraz M, Matheus A et al.The cost of type 1 diabetes: a nationwide multicentre study in Brazil. Bull World Health Organ. 2013; 91:434–440.

Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. Diabetes. 2005; 54:3592–3601.

Danne T, Aman J, Schober E et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. Diab Care. 2003; 26(8):2359-2364.

Danne T, Rastam J, Odendahl et al. Parental preference of prandial insulin aspart compared with preprandial human insulin in a basal-bolus scheme with NPH insulin in a 12-wk crossover study of preschool children with type 1 diabetes. Ped Diab. 2007; 8:278-285.

de Luis DA, Romero E. Insulin analogues: modifications in the structure, molecular and metabolic consequences. Semergen. 2013; 39(1):34-40.

Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. Pediatrics. 2001; 108(5):1175-9.

Del Sindaco P, Ciofetta M, Lalli C, Perriello G, Pampanelli S, Torlone E, et al. Use of the short-acting insulin analogue lispro in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus: Importance of appropriate replacement of basal insulin and time-interval injection-meal. Diab Med. 1998; 15(7):592–600.

DeVries JH, Lindholm A, Jacobsen JL et al. A randomized trial of insulin asparte with intensified basal NPH insulin supplementation in people with Type 1 diabetes. Diabet Med. 2003; 20(4):312-318.

Drummond MF, Schulpher M. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.

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):919-928.

Fairchild JM, Ambler GR, Genoud-Lawton CH, Westman EA, Chan A, Howard NJ, Crock PA, Nunn EA, Silink M. Insulin lispro versus regular insulin in children with type 1 diabetes on twice daily insulin. Ped Diab. 2000; 1(3):135-141.

Ferguson SC, Strachan MWJ, Janes JM, Frier BM. Severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia: a comparative study of insulin lispro and regular human insulin. Diab/metab Res Rev. 2001; 17(4):285–291.

Ford-Adams ME, Murphy NP, Moore EJ, Edge JA, Ong KL, Watts AP, et al. Insulin lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus. Diabetic Medicine 2003; 20:656–660.

Gabriely I & Shamoon H. Awakening from sleep and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. PLoS Med. 2007; 4(2):e99.

Gale EAM. A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with Type 1 diabetes on intensified insulin therapy. Diab Med. 2000; 17(3):209–214.

Garg SK, Carmain JA, Braddy KC, Anderson JH, Vignati L, Jennings MK, et al. Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs humulin insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. Diab Med. 1996; 13(1):47–52.

Garg SK, Rosenstock J, Ways K. Optimized basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with basal insulin glargine. Endoc Pract 2005; 11(1):11–17.

Gilmer TP, O'Connor PJ, Manning WG, Rush WA. The cost to health plans of poor glycemic control. Diab Care. 1997;20(12):1847-53.

Gomes MB, Coral M, Cobas RA 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. Diab Res and Clin Pract 2012, 97:63-70.

Gomes MB, Cobas RA, Matheus AS et al. Regional differences in clinical care among patients with type 1 diabetes in Brazil: Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. Diabetol Metab Synd. 2012; 4:44.

Gomes MB, de Mattos Matheus AS et al. Economic status and clinical care in young type 1 diabetes patients: a nationwide multicenter study in Brazil. Acta Diabetol. 2013; 50(5):743-52.

Gomes MB, Negrato CA, Cobas R et al. Determinants of intensive insulin therapeutic regimens in patients with type 1 diabetes: data from a nationwide multicenter survey in Brazil. Diabetol Metab Syndr. 2014 May 31;6:67.

GRADEpro. [Programa de computador disponível em www.gradepro.org]. Version [outubro de 2015]. McMaster University, 2014.

Harris S, Mamdani M, Galbo-Jorgensen CB, Bogelund M, Gundgaard J, Groleau D. The effect of hypoglycemia on health-related quality of life: Canadian results from a multinational time trade-off survey.Canadian J Diab. 2014;38(1):45–52.

Harris SB, Khunti K, Landin-Olsson M, Galbo-Jorgensen CB, Bogelund M, Chubb B, et al. Descriptions of health states associated with increasing severity and frequency of hypoglycemia: a patient-level perspective. Patt Pref Adher. 2013;7:925–36.

Hedman CA, Orre-Pettersson AC, Lindstrom T, Arnqvist HJ. Treatment with insulin lispro changes the insulin profile but does not affect the plasma concentrations of IGF-I and IGFBP-1 in type 1 diabetes. Clin Endocrinol. 2001; 55 (1):107–112.

Heise T, Nosek L, Ronn BB et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. Diabetes. 2004:53: 1614–20.

Heller SR, Amiel SA, Mansell P. Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. UK Lispro Study Group. Diab Care. 1999; 22(10):1607-1611.

Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S, Wolffenbuttel BHR, Koelendorf K, et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, cross over trial in subjects with tpye 1 diabetes. Diab Med. 2004; 21:769–775.

Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 updated March 2011. Wiley, 2011.

Hirsch IB. Insulin analogues. N Engl J Med. 2005;352(2):174-83.

Holcombe JH, Zalani S, Arora VK et al. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. ClinTher. 2002; 24(4):629-638.

Holleman F, Schmitt H, Rottiers R, Rees A, Symanowski S, Anderson JH. Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. Diab Care 1997; 20(12):1827–32.

Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P. Improved glycemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. Diab Care 1998; 21(11):1904–1909.

Home PD, Lindholm A, Riis A et al. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Diabet Med. 2000; 17(11):762-770.

Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. Diab Obes Metab. 2012;14(9):780-8.

Horvath K, Bock G, Regittnig W, Bodenlenz M, Wutte A, Plank J, Magnes C, Sinner F, Fürst-Recktenwald S, Theobald K, Pieber TR. Insulin glulisine, insulin lispro and regular human insulin show comparable end-organ metabolic effects: an exploratory study. Diab Obes Metab. 2008; 10(6):484-491.

Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Executive Summaries [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2005-.2009 Sep 24. Rapid-acting insulin analogues in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 – follow-up commission: Executive summary of final report A08-01, Version 1.0.

Jacobs MAJM, Keulen ETP, Kanc K, Castelijn S, Scheffer P, Deville W, et al. Metabolic efficacy of preprandial administration of Lys(B28),Pro(B29) human insulin analog in IDDM patients. Diab Care 1997; 20(8):1279–1286.

Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J for the Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Incidence of the childhood type1 diabetes worldwide. Diab Care. 2000;23:1516-26.

Ketema EB & Kibret KT. Correlation of fasting and postprandial plasma glucose with HbA1c in assessing glycemic control; systematic review and meta-analysis. Arch Pub Health. 2015; 73:43-51.

Leiter LA, Ceriello A, Davidson JA et al. Postprandial glucose regulation: new data and new implications. Clin Ther. 2005; 27(Suppl B):S42-56.

Lisboa HR, Graebin R, Butzke L, Rodrigues CS. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Passo Fundo, RS, Brazil. Braz J Med Biol Res. 1998; 31:1553-6.

Melo KFS e Calliari LEP. Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1. In: Tratado de Endocrinologia Clínica. 2014

Mendes AB, Fittipaldi JA, Neves RC, et al. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. Acta Diabetol. 2010; 47(2):137-450.

Ministério da Saúde/SCTIE. Insulinas análogas para o diabetes mellitus tipo 1. Relatório de recomendação da CONITEC 2013.

Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med. 2005;353:2643–2653.

Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications experience (1983–2005). Arch Intern Med. 2009;169:1307–1316.

Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes: the analysis of the data on published incidence trends. Diabetologia. 1999;42(12):1395-403.

Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B et al. (Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group). Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. JAMA. 2015; 313(1):45-53.

Plank J, Wutte A, Brunner G et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. Diab Care. 2002; 25(11):2053-7.

Provenzano C, Vero R, Oliva A, Leto G, Puccio L, Vecci E, et al. Lispro insulin in Type 1 diabetic patients on a mediterranean or normal diet: A randomized,

cross-over comparative study with regular insulin. Diab Nutr Metab. 2001; 14(3):133–139.

Ramos AJS, Araujo MM, Cavalcante GS, Tejo AM. Incidência do diabetes tipo 1 em Campina Grande-EBID-Campina Grande, PB-Brasil. Ver Assoc Latino am Diab. 1995; 3:82.

Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. Diab Care 2000; 23(5):583–588.

Rayyan Platform. Disponível em: http://rayyan.qcri.org. Acessado em 26 de agosto de 2015.

Recasens M, Aguilera E, Morinigo R, Casamitjana R, Nicoletti F, Gomis R, et al. Insulin lispro is as effective as regular insulin in optimising metabolic control and preserving ß-cell function at onset of type 1 diabetes mellitus. Diab Res and Clin Pract. 2003; 60:153–159.

Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. Diabetes Care. 2003; 26(5):1490-1496.

Rossetti P, Porcellati F, Fanelli CG et al. Superiority of insulin analogues versus human insulin in the treatment of diabetes mellitus. Arch Physiol Biochem. 2008;114(1):3-10.

Rys P, Pankiewicz O, Łach K, et al. Efficacy and safety comparison of rapid-acting insulin asparte and regular human insulin in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Diabetes Metab. 2011 Jun;37(3):190-200.

Santos M, Cintra MACT, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-Filho F, Andrade MV, et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a Saturation Study. Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak. 2016; 36(2):253–63.

Schernthaner G, Wein W, Sandholzer K, Equiluz-Bruck S, Bates PC, Birkett MA. Postprandial insulin lispro. A new therapeutic option for type 1 diabetic patients. Diab Care. 199; 21(4):570-573.

Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in

patients with diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD003287. DOI: 10.1002/14651858.CD003287.pub4.

Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ. 2009; 180(4):385-397.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes SDB 2014-2015. Disponível em: http://http://www.diabetes.org.br/images/2015/area-restrita/diretrizes-sbd2015.pdf. Acesso em 06/09/2015.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamento da SBD nº 1-2012. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/images/stories/pdf/diagnostico-e-tratamento-dm-posicionamento-da-sbd-2012.pdf. Acesso em 06/09/2015.

Tamás G, Marre M, Astorga R, Dedov I, Jacobsen J, Lindholm A. Insulin Aspart Study Goup. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. Diab Res Clin Pract. 2001; 54(2):105-114.

The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. Am J Med. 1991;90: 450–459.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes. 1997;46(2):271-286.

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; 329:977-986.

Tubiana-Rufi N, Coutant R, Bloch J, Munz-Licha G, Delcroix C, Montaud-Ragideau N, et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulininfusion in young diabetic children: a randomized cross-over study. Horm Res 2004; 62:265–271.

Tupola S, Komulainen J, Jääskeläinen J, Sipilä I. Post- prandial insulin lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with Type 1 diabetes mellitus. Diab Med 2001; 18:654–658.

Valle D, Santoro D, Bates P, Scarpa L; Italian Multicentre Lispro Study Group. Italian multicentre study of intensive therapy with insulin lispro in 1184 patients with Type 1 diabetes. Diab Nutr Metab. 2001; 14(3):126-132.

Weston PJ, Gill GV. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in type 1 diabetes mellitus? The “dead in bed” syndrome revisited. Diabet Med. 1999;16: 626–631.

7.2 Estudo sobre QoL e Utilidades Relacionadas às Hipoglicemias (Capítulo 3)

Campolina AG, Ciconelli RM. Qualidade de vida e medidas de utilidade: parâmetros clínicos para as tomadas de decisão em saúde. Revista Panamericana de Saúde Pública 2006 19(2):128-136.

Drummond MF, Schulpher M. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.

Santos M, Cintra MACT, Monteiro AL et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a Saturation Study. Med Dec Making DOI: 10.1177/0272989X15613521

Seaquist ER et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. Disponivel em: http://care.diabetesjournals.org/content/early/2013/04/12/dc12-2480.full.pdf

7.3 Modelo de Cuto-Utilidade (Capítulo 4)

Gomes MB, Negrato CA, Cobas R, Tannus LRM, Gonçalves PR, Silva PCB da, et al. Determinants of intensive insulin therapeutic regimens in patients with type 1 diabetes: data from a nationwide multicenter survey in Brazil. Diabetol Metab Syndr. 2014 May 31;6(1):1–9.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Contas Nacionais. PIB - per capita. [cited 2016 Jan 1]; Available from: http://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita.html

Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p. Available from: http://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas

Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Banco de Preços em Saúde – BPS. [cited 2016 Jan 1]; Available from: http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf

Santos M, Cintra MACT, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-Filho F, Andrade MV, et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a Saturation Study. Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak. 2016 Feb;36(2):253–63.

7.4 Análise de Impacto Orçamentário (Capítulo 5)

American Diabetes Association. Statistics About Diabetes. Data from the National Diabetes Statistics Report, 2014 (released June 10, 2014). [Internet]. American Diabetes Association. [cited 2016 Jan 10]. Available from: http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/

Gomes MB, Negrato CA, Cobas R, Tannus LRM, Gonçalves PR, Silva PCB da, et al. Determinants of intensive insulin therapeutic regimens in patients with type 1 diabetes: data from a nationwide multicenter survey in Brazil. Diabetol Metab Syndr. 2014 May 31;6(1):1–9.

Inf Epidemiol SUS. Estudo multicêntrico sobre a prevalência do diabetes mellitus no Brasil. 1992; 1(3):47–73.

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística . Projeção da População do Brasil por sexo e idade: 2000-2060, versão 2013. [cited 2016 Jan 1]; Available from:
http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigitel Brasil 2014 : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

Sociedade Brasileira de Diabetes, [organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio]. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014 [Internet]. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014; Available from: http://www.nutritotal.com.br/diretrizes/files/342--diretrizessbd.pdf

8 – ANEXOS

8. ANEXOS

As bulas das insulinas Apidra (glulisina), Humalog (lispro) e Novorapid (asparte) estão no documento impresso e no arquivo Bulas.rar na memória USB entregues.