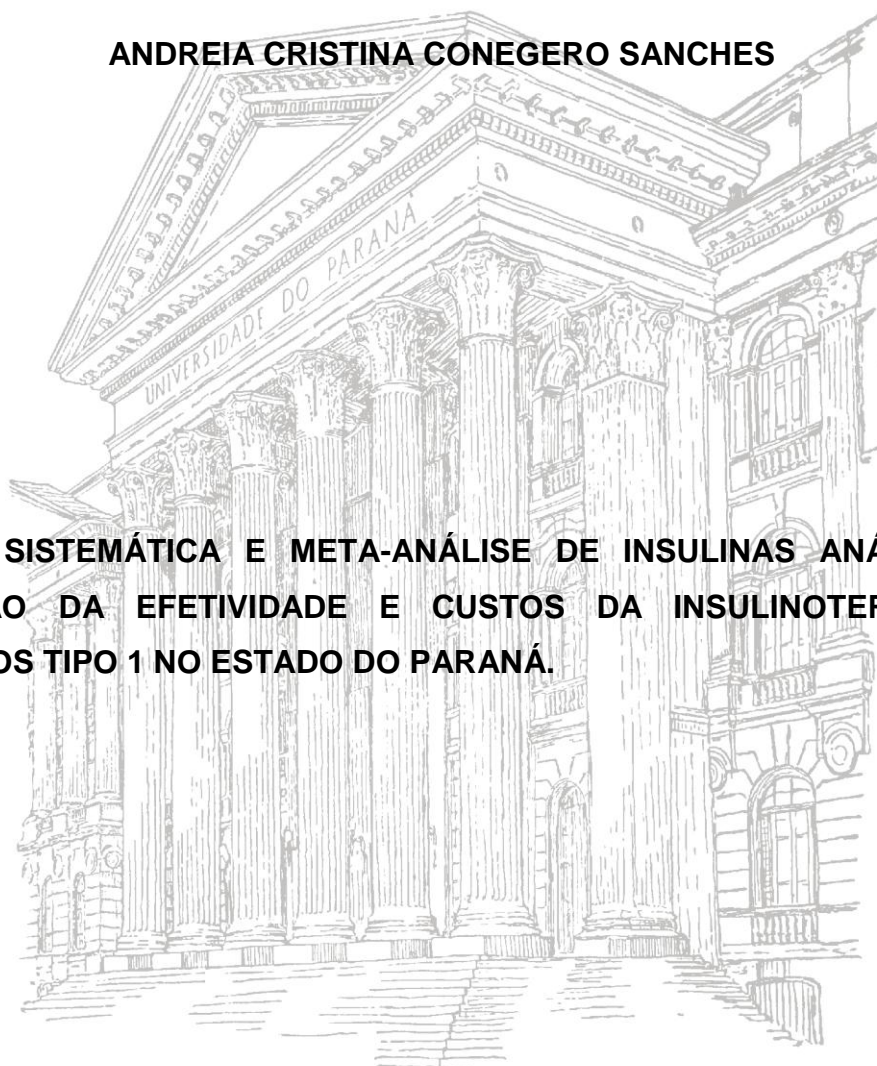


**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**ANDREIA CRISTINA CONEGERO SANCHES**

**REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE INSULINAS ANÁLOGAS E  
AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE E CUSTOS DA INSULINOTERAPIA EM  
DIABÉTICOS TIPO 1 NO ESTADO DO PARANÁ.**



**CURITIBA  
2011**

**ANDREIA CRISTINA CONEGERO SANCHES**

**REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE INSULINAS ANÁLOGAS E  
AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE E CUSTOS DA INSULINOTERAPIA EM  
DIABÉTICOS TIPO 1 NO ESTADO DO PARANÁ.**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação  
em Ciências Farmacêuticas, Setor de  
Ciências da Saúde, Universidade Federal do  
Paraná, como requisito parcial à obtenção do  
título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

Coorientador: Prof. Dr. Cassyano Januário  
Correr

**CURITIBA  
2011**

"Bom mesmo é ir à luta com determinação,  
Abraçar a vida e viver com paixão,  
Perder com classe e viver com ousadia,  
Pois o triunfo pertence a quem se atreve,  
E a vida é muito bela para ser insignificante."  
(Charles Chaplin)

“O correr da vida embrulha tudo.

A vida é assim, esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa

Sossega e depois desinquieta

O que ela quer da gente é coragem”

Guimarães Rosa

Aos meus pais Antonio Sanches Parra e  
Shirley Ap. Conegero Sanches;

Meus avôs Francisco Sanches Gimenes  
& Tereza Parra Sanches e Ângelo  
Conegero & Malvina Piveta Conegero

Meus irmãos André Luiz Conegero  
Sanches e Daiane Inácio Pereira Sanches

Ao meu amor Nelson Donizete Aceti

Aos meus amores Lucas Pereira Sanches,  
Fernando Sanches Parra, Brenda Heloise Aceti e  
Milena Pastor Manchope

Vocês que são minha fonte de alegria, de força de  
incentivo. Não tenho palavras que consigam expressar o tamanho do amor que sinto  
por vocês, do orgulho que sinto de fazer parte desta família, a melhor família do  
mundo. Amo Vocês infinitamente.

## **AGRADECIMENTOS**

Este é um dos momentos mais esperados onde podemos colocar em palavras sentimentos e sensações vividas durante essa maravilha que se chama VIDA.

Em primeiro lugar quero agradecer ao meu verdadeiro Deus de infinito amor e bondade que me permitiu viver, lutar e ultrapassar todas as barreiras dessa minha trajetória com muita alegria e vontade de viver.

A meu orientador Prof. Doutor Roberto Pontarolo e meu coorientador Prof. Doutor Cassyano Januário Correr por confiar em minha capacidade, pelos ensinamentos e pelo exemplo de pesquisadores e seres humanos que são. Espero continuar essa parceria mesmo estando distante.

Aos meus pais por me conceber o dom da vida, por não ter medo de assumir a responsabilidade de ter um filho e encaminhá-lo rumo ao bem. Espero sempre trazer motivos para que tenham orgulho de mim. Amo vocês.

Ao meu amor, que depois de 17 anos de distância, nossos caminhos voltaram a se cruzar, me trazendo muita alegria e paz, por confiar em mim e na minha capacidade, por me amar e me respeitar.

Aos meus irmão André Luiz Conegero Sanches e Daiane Inácio Pereira Sanches que me presentearam nesse período com a chegada da maior benção de nossa família, meu sobrinho, meu amor Lucas Pereira Sanches.

A minha avó Tereza Parra Sanches e meu tio Fernando Sanches Parra por seu amor e exemplo de luta pela vida.

Aos meus avós Ângelo Conegero, Francisco Sanches Gimenes e Malvina Piveta Conegero, minha querida Tia Terezinha Hermide Conegero Pereira e minha amada prima Adelaide Sanches Barbosa (*in memoriam*) por serem estrelas que lá do céu iluminam meu caminhar. Saudades sempre!

Ao Sr Nelson Aceti, Maria Aparecida Aceti, Edson Aceti, Eucléia Aceti que me acolheram em sua família com muito amor e carinho.

Meus primos Rubinson Conegero e Kelly Cristina Araujo Conegero e família, Edna T. Araujo, Anderson Araujo e família por me acolherem aqui em Curitiba e nunca deixarem eu me sentir sozinha.

Aos meus familiares, por me ensinarem o quanto a família e a união é importante na vida das pessoas, principalmente meu primo Edvaldo Pereira Primo, Aparecida Inácio Pereira e Gêssica Inácio Pereira, Celso Ivan Conegero, José Conegero e Alice Conegero.

A Minha prima irmã Elenita Conegero Pastor Manchope e família por existir em minha vida, por ser um exemplo profissional e de ser humano.

As minhas amigas do coração Luciany Michelli Pereira dos Santos, Patrícia Mirian Pereira Sodré, Vanessa Lopes e Graziela Borba, Mariza Tamiko Saito, Elyandra Ito, Érica Watanabe, Rosangela Lika Nagai Braga, Tatiane Carniel, Fabíola Giordani Cano, Suzane Virtuoso, Patrícia Guerrero, Fabiana André Falconi, Marina de Souza Nunes e família pela torcida, por rir comigo quando estou feliz, por chorar comigo nos momentos difíceis, só posso dizer MUITO OBRIGADA.

As minhas amigas irmãs, de Cascavel, Daniela Ferreira Miyata de Oliveira e Veridiana Lenartovicz Boeira pelo tamanho significado de suas existências em minha vida.

Aos meus amores, que me oferecem o amor mais puro e sincero, o amor de uma criança: Ana Carolina Aceti, Brenda Heloise Aceti, Milena Pastor Manchope, Murilo Pastor Manchope e Guilherme Boeira.

Aos meus amigos do grupo de solidariedade, especialmente ao Sr. Híris e Matilde Magierski pelo exemplo de união e amor ao próximo.

Aos meus colegas do Curso de Farmácia e do Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas da Universidade Estadual do Oeste do Paraná.

A CEMEPAR e todas as pessoas maravilhosas que fazem parte desta equipe: Mônica Holtz Cavichiolo, Deise Regina Sprada Pontarolli, Carmen Helena De Muzio Carvalho Garcia Maritano, Suzan Mirian do Patrocínio Alves pela oportunidade de parceria. Espero continuar depois do meu retorno a Cascavel.

As Farmacêuticas e Funcionários da Segunda Regional De Saúde, por dividirem seu pequeno espaço para que nossa coleta de dados pudesse ser realizada.

Aos meus amigos do laboratório de Controle de Qualidade e do CEB, especialmente ao Mário Sergio Piantavini, Astrid Wiens, Rafael Venson, Graziela Sponchiado, Consuelo Reis Pereira, Sirlei Sayomi Hayashi, Francinete Campos, Ana Carolina Melchior, Flávia Degaut e Marco André Cardoso, pela ajuda e pelos bons momentos que passamos juntos.

Aos meus amigos do laboratório de Atenção Farmacêutica Fabio Brasil, Rangel Ray Godoy, Antonio Eduardo Mendes, Lucas Okumura e minhas "nininhas lindas" Gerusa Halila, Inajara Rota, Mariana Martins Garcia, Patrícia Rodrigues Gonçalves e Thais Teles de Souza pela parceria, amizade, pelo ombro amigo, pelos risos e por nossos choros em todos os momentos e pela companhia em nossos maravilhosos almoços de quinta-feira.

A fundação Araucária pelo financiamento desse projeto.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação pela oportunidade de desenvolver esse projeto.



## RESUMO

Diabetes *mellitus* tipo 1 (DM tipo 1) é uma disfunção metabólica resultante da destruição das células beta pancreáticas tendo como consequência a deficiência de insulina, representando de 5% - 10% dos casos de diabetes. O objetivo deste trabalho foi avaliar a efetividade do uso de insulinas análogas de longa duração no controle glicêmico de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 no Estado do Paraná. Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise de insulinas análogas com pacientes diabéticos tipo 1, por meio da metodologia proposta pela Cochrane e um estudo de coorte retrospectiva com pacientes pertencentes a 2ª Regional de Saúde (Curitiba e região metropolitana) que fazem parte do Programa de Otimização do Diabetes Tipo 1 do Estado do Paraná. Os custos diretos do tratamento com insulinas análogas foram avaliados com base nos dados de compra dos medicamentos e insumos, pela CEMEPAR, por meio de processos licitatórios e de valores pagos pelo SUS para os exames laboratoriais de acompanhamento dos pacientes com DM tipo 1, disponibilizados na base de dados SIGTAP. Após busca sistemática foram encontrados 1238 artigos de insulinas análogas de ação lenta e 2823 artigos de insulinas de ação rápida. A avaliação revelou que os artigos incluídos são de qualidade pobre a moderada. Para o desfecho de eficácia a insulina análoga glargina não apresentou resultados estatisticamente significativos que a favoreçam quando comparadas a insulina NPH, enquanto a insulina análoga detemir na posologia duas vezes ao dia apresentou resultados significativos em seu favor (peso da média da diferença -0.14, 95% IC [-0.21, -0.01]). Não existem diferenças entre as duas insulinas análogas (glargina e detemir) com relação eficácia. Os resultados de segurança e tolerabilidade mostraram-se inconsistentes. O tratamento com insulina aspart é mais efetivo quando comparado com insulina regular MD -0,13, IC95% (-0,17;-0,09). Não foram encontradas diferenças significativas entre insulina lispro e insulina glulisina quando comparadas a insulina regular para o desfecho de eficácia. Nas comparações, direta e indireta, de insulinas análogas de ação rápida observa-se que existe diferença estatisticamente significativa no desfecho eficácia, entre a insulina regular e a aspart [MD -0,15 IC95%(-0,24;- 0,06)]. A análise conjunta de comparações diretas e indiretas de insulinas análogas de ação rápida mostra que existe diferença estatisticamente significativa entre a insulina regular e aspart [MD -0,15 IC95%(-0,24;- 0,06)] no desfecho eficácia. Para avaliação de efetividade das insulinas análogas em pacientes DM tipo 1 pertencentes ao programa de insulinas análogas da 2ª Regional de Saúde do Estado do Paraná, foram incluídos 148 pacientes maiores de 18 anos. O parâmetro avaliado foi a redução de HbA1c, que entre os pacientes foi de 0.36±2,75%. Os resultados médios dos custos diretos totais do tratamento com DM tipo 1 durante 24 meses é de R\$ 7334,54, para se obter redução em 0,36% dos valores de HbA1c. O custo teórico para a redução em 1% da hemoglobina glicada é de R\$ 20.373, 72. Não sendo observadas diferenças significativas para os desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade entre as insulinas análogas de ação longa vs. NPH ou insulinas análogas de ação rápida vs. insulina regular. Os dados de efetividade desta coorte confirmam a evidência encontrada na meta-análise, o que nos leva a refletir a necessidade de outros estudos com os demais desfechos que permitam concluir se os investimentos do sistema de saúde estão sendo bem empregados.

Palavras- chave: Diabetes mellitus tipo 1, meta-análise, estudo de coorte, custos diretos, efetividade.

## ABSTRACT

Type 1 Diabetes *mellitus* (type 1 DM) is a metabolic dysfunction which affects 5%-10% of the diagnosed diabetes population. This endocrine disease has origin in pancreatic beta cells destruction, consequently resulting in insulin production deficiency. The objective of this work is to evaluate the effectiveness of long-acting analogue insulins to control the glycemic values from patients with type 1 DM in the state of Paraná. In accordance with the methodology proposed by Cochrane, it was performed a systematic review and a meta-analysis to analyze the results from the use of analogue insulins, used by patients with type 1 DM. A retrospective cohort study was done with data collected from the State Health Secretary's 2<sup>nd</sup> Regional Health Area (Curitiba and metropolitan region), which participates in the Paraná state's Optimization Program for type 1 DM. To analyze direct costs of the treatment with analogue insulins, it was collected data from licitatory processes and other documented informations about payments done by SUS for laboratorial follow up exams (SIGTAP's data) from patients with type 1 DM. After the systematic search, it was found 1238 articles about slow-acting insulins and 2823 rapid-acting insulins. The analysis revealed the quality of the included articles were poor or moderate. The results indicate that there are no statistically significance which could favor Glargine or NPH insulin, whereas Determir analogue insulin presented the most significant results by using it b.i.d. (mean difference -0.14, 95% IC [-0.21, -0.01]). There are no efficacy differences between the two analogue insulins. The results of safety and tolerability have shown inconsistencies. The treatment with Aspart insulin is the most effective when compared with regular insulin MD -0,13, IC95% (-0,17;-0,09). There were no significant differences between Lyspro insulin e Glulysine insulin. It was not possible to perform direct meta-analysis for these two insulins because there was only one clinical trial found. The direct and indirect comparison analysis for efficacy from rapid-acting insulins had significant statistical differences between regular insulin and Aspart [MD -0,15 IC95%(-0,24;- 0,06)]. To evaluate the effectiveness of analogue insulins from the 2<sup>nd</sup> Health Regional from Paraná State, 148 type 1 DM patients with more than 18 year old were included in the cohort study. The HbA<sub>1c</sub> reduction was 0.36±2,75% and the direct costs to reduce this parameter in 1%, along 24 months, was R\$ 7334,54. Therefore the theoretical costs to reduce in 0.36% the values of glycosilated Hb is R\$ 20.373,72. There are neither significant differences in efficacy, safety and tolerability outcomes between NPH insulin vs. long acting analogue insulins nor rapid-acting insulins vs. regular insulins. The effectiveness data of this cohort study confirmed the evidence found in the meta-analysis, which lead us to re-think the need for additional outcomes studies whether the investments by the health system are properly being used.

Keywords: Type 1 Diabetes *mellitus*, meta-analysis, cohort study, direct costs, effectiveness.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fatores que aceleram a destruição das células beta: a hipótese de sobrecarga	33
Figura 2	Perfil farmacocinético das diferentes insulinas e análogos de insulinas disponíveis.	34
Figura 3	Hierarquia dos níveis de evidência	41
Figura 4	Diagrama de artigos encontrados, motivos de exclusão para insulinas de ação lenta	56
Figura 5	Valores de diferença de média (MD) da redução de HbA1c de estudos em adultos com diabetes tipo 1 que receberam insulina Glargina vs. NPH, usando o método do inverso da variância (modelo de efeito randômico). A média estimada dos resultados do pool de ensaios clínicos randomizados incluídos na meta-análise representados pelo diamante.	58
Figura 6	Valores de diferença de média (MD) da redução de HbA1c de estudos em adultos com diabetes tipo 1 que receberam insulina Detemir versus insulina NPH, usando o método do inverso da variância (modelo de efeito randômico). A média estimada dos resultados do pool de ensaios clínicos randomizados incluídos na meta-análise	60
Figura 7	Valores de diferença de média (MD) da redução de HbA1c de estudos em adultos com diabetes tipo 1 que receberam insulina Glargina versus Detemir, usando o método do inverso da variância (modelo de efeito randômico). A média estimada dos resultados do pool de ensaios clínicos randomizados incluídos na meta-análise	61
Figura 8	Ranking e probabilidade para eficácia das insulinas glargina, detemir e NPH em pacientes adultos com diabetes. tipo 1.	62
Figura 9	Diagrama de artigos encontrados, motivos de exclusão para insulinas de ação rápida.	67
Figura 10	Diferença de média (MD) da redução de HbA1c de estudos em	72

adultos com diabetes tipo 1 que receberam insulina Aspart (A) ou Lispro (B) versus insulina NPH, usando o método do inverso da variância (modelo de efeito randômico). A média estimada dos resultados do pool de ensaios clínicos randomizados incluídos na meta-análise

- Figura 11 Ranking e probabilidade para eficácia das insulinas de ação rápida (Aspart, Lispro, Glulisina e Regular) para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1. 75
- Figura 12 Diagrama de artigos encontrados, motivos de exclusão para insulinas de ação rápida. 79
- Figura 13 Evolução dos parâmetros laboratoriais durante os 24 meses avaliados, onde a. HbA1C, b. GJ (glicemia de jejum), c. PP (glicemia pós-prandial) 82
- Figura 14 Tratamento ou combinações utilizadas pelos pacientes ao entrar no programa de insulinas análogas. Onde: g+l (Glargina+lispro), d+l (detemir + lispro), g (glargina), d (detemir). 84

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Crêterios para diagnóstico de DM de acordo com a Associa�o Americana de Diabetes.	27
Quadro 2.	Compara�o entre os exames de HbA1c e Glicemia em jejum.	29
Quadro 3	Resumo dos dados extraídos após análise dos artigos incluídos	57
Quadro 4	Resumo dos dados extraídos após análise dos artigos incluídos na meta-análise de insulinas de a�o rápida	68

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Principais complicações do Diabetes <i>mellitus</i>	23
TABELA 2	Classificação etiológica do <i>Diabetes mellitus</i>	24
TABELA 3	Metas terapêuticas para o controle glicêmico, conforme recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e da <i>American Diabetes Association</i> (ADA)	28
TABELA 4	Resultados de segurança e tolerabilidade de insulinas análogas glargina e detemir vs NPH	64
TABELA 5	Valores de redução de HbA1c para as comparações glargina vs insulina regular, glargina vs lispro e aspart vs lispro.	73
TABELA 6	Valores de MD [IC95%] para meta-análise mista de múltiplos tratamentos	74
TABELA 7	Desfechos de segurança e tolerabilidade para insulinas análoga de ação curta	76
TABELA 8	Número de pacientes e origem de encaminhamento	80
TABELA 9	Características dos pacientes pertencentes ao Programa de Otimização do Diabetes Tipo 1 do Estado do Paraná	81
TABELA 10	Custo direto total (R\$) do tratamento com Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 com insulinas análogas de longa duração custos com o tratamento do DM1 na perspectiva do SUS	85

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DM	Diabetes <i>melittus</i> (Diabete melito)
ADA	American Diabetes Association (Associação Americana de Diabetes)
OMS	Organização Mundial da Saúde
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young (Diabetes da Maturidade no Jovem)
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults (Diabetes autoimune latente em Adultos)
HNF1 $\alpha$	Fator de transcrição nuclear de hepatócito - 1 $\alpha$
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
HbA1c	Hemoglobina Glicada
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
NPH	Neutral Protamine Hagedorn
UF	Unidade da Federação
CIB/PR	Comissão Intergestores Bipartite do Paraná
CEMEPAR	Central de Medicamentos do Paraná
TOGT	Teste Oral de Tolerância a Glicose
NSGP	National Glycohemoglobin Standardization Program (Programa Nacional de padronização de glicohemoglobina)
MBE	Medicina Baseada em Evidências
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
IPA	International Pharmaceutical Abstracts
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
EMBASE	Excerpta Medica Database
OR	Odds Ratio (Razão de chance)
MD	Diferença da Média
GJ	Glicemia de jejum
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento de Tabelas Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS
MTC	Mixed Treatment Comparison (Comparação de múltiplos tratamentos)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

EMBASE

Excerpta Medica Database

IPA

International Pharmaceutical Abstracts



## LISTA DE ANEXOS

- 1 Mecanismos de busca de cada base de dados, os filtros utilizados e as palavras-chave
- 2 Termo de aprovação do comitê de ética do setor da Saúde da Universidade Federal do Paraná e Concessão de campo de pesquisa pela Prefeitura Municipal de Curitiba – PR.
- 3 Randomização dos pacientes
- 4 Protocolo clínico para dispensação de análogos de insulina para pacientes com Diabetes *mellitus* tipo 1 na Rede Pública de Saúde do Paraná.
- 5 Artigo Publicado

## SUMÁRIO

Resumo	9
Abstract	10
LISTA DE FIGURAS	11
LISTA DE QUADROS	13
LISTA DE TABELAS	14
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	15
LISTA DE ANEXOS	16
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	19
1.1 OBJETIVOS	21
1.1.1 Objetivo Geral	21
1.1.2 Objetivos específicos	21
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	22
2.1 DIABETES	22
2.2 DIAGNÓSTICO DO DIABETES	25
2.3 PREVALÊNCIA	30
2.4 DIABETES TIPO 1	30
2.5 TRATAMENTOS DESTINADOS AO DIABETES TIPO 1	34
2.5.1 Insulinas de ação curta ou Rápidas	35
2.5.2 Insulinas de ação intermediária	37
2.5.3 Insulinas de ação longa	37
2.6 ESTRATÉGIAS DO GOVERNO PARA A DISTRIBUIÇÃO DE INSULINAS E INSUMOS	38
2.7 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS	40
2.8 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE	41
2.9 META-ANÁLISE DE MULTIPLOS TRATAMENTOS (MIXED TREATMENT COMPARISON - MTC)	43
2.10 FARMACOECONOMIA E CUSTOS	44
2.10.1 Farmacoeconomia	44
2.10.2 Custos	46
<b>3. MÉTODOS</b>	48
3.1 REVISÃO SISTEMÁTICA	48
3.1.1 Critérios de seleção de estudos	48
3.1.1.2 Critérios de inclusão	48
3.1.1.3 Critérios de exclusão	49
3.1.1.4 Tipos de desfechos	49
3.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS	49
3.2.1 Método de Jadad	49
3.2.2 Avaliação do risco de viés – Método Cochrane	50
3.3 EXTRAÇÃO DOS DADOS	50
3.4 META-ANÁLISE	50
3.5 METODOLOGIA PARA ESTUDO DE EFICÁCIA E AVALIAÇÃO ECONÔMICA	51
3.5.1 Local de Realização	51
3.5.2 População	51
3.5.2.1 Critérios de inclusão	51
3.5.2.2 Critérios de exclusão	52

3.5.3 Determinação do tamanho amostral e randomização	52
3.5.4 Caracterização dos pacientes	52
3.5.5 Controle Glicêmico	53
3.5.6 Análises Estatísticas	53
3.6 ANÁLISES ECONÔMICAS DOS CUSTOS DIRETOS DOS TRATAMENTOS ANTIDIABÉTICOS	53
3.7 PRECEITOS ÉTICOS	54
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>55</b>
4.1 META-ANÁLISE	55
4.1.1 Meta-análise de insulinas Basais	55
4.1.1.1 Descrição dos artigos	55
4.1.1.2 Características e Qualidade Metodológica dos Estudos	56
4.1.1.3 Eficácia de insulina em pacientes DM tipo 1	58
4.1.1.4 Segurança e Tolerabilidade de insulina em pacientes DM tipo 1	63
4.2 META-ANÁLISE DE INSULINAS ULTRA-RAPIDAS	66
4.2.1 Descrição dos artigos	66
4.2.2 Avaliação da qualidade dos estudos	70
4.2.3 Eficácia das insulinas análogas de ação ultra-rápida	71
4.2.4 Segurança e tolerabilidade de insulinas análogas de ação ultra-rápida	76
4.3 EFETIVIDADE E ANÁLISE DE CUSTO DO TRATAMENTO COM INSULINAS ANÁLOGAS NO ESTADO DO PARANÁ	78
4.3.1 Efetividade	78
4.3.2 Custo do tratamento com insulinas análogas	84
<b>5. LIMITAÇÕES</b>	<b>90</b>
<b>6. CONCLUSÕES</b>	<b>91</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>93</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>105</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crônica associada com sérias complicações e morte. Desde 1960 as doenças cardiovasculares são a primeira causa de morte no Brasil, o Diabetes *mellitus* (DM) é um dos principais fatores desencadeantes dessas doenças (BARBOSA, BARCELÓ, MACHADO, 2001). O DM é considerado um problema de saúde pública prevalente, em ascensão, oneroso do ponto de vista social e econômico e com reconhecido potencial para prevenção. O número de pessoas com diabetes aumentou de 153 (127–182) milhões em 1980, para 347 (314–382) milhões em 2008 (DANAIEI *et al.*, 2011). Mesmo em países desenvolvidos, apesar dos avanços científicos e do acesso fácil a cuidados contínuos de saúde, a prevalência do diabetes está aumentando. A percentagem de indivíduos DM não diagnosticado é alta e até 25% destes tem evidência de complicações microvasculares no momento do diagnóstico clínico (NARAYAN *et al.*, 2000).

O impacto econômico do DM é considerável, seus custos envolvem serviços sanitários e o comprometimento da produtividade nacional. Os gastos com internamento para o tratamento das complicações são os que mais elevam os custos diretos para a saúde pública. Muitas destas complicações e seus custos podem ser minimizados por meio de uma terapia intensiva dirigida ao controle glicêmico. O governo, as associações dos diabéticos, os profissionais de saúde e os próprios pacientes necessitam estar conscientes da possibilidade de reduzir custos dessa patologia aumentando a eficácia do controle e do tratamento (ADA, 2006).

Nos EUA no ano de 2002, o custo do diabetes foi estimado em 132 bilhões de dólares, este valor está subestimado, pois não considera os bens intangíveis que o paciente pode perder como, por exemplo, a qualidade de vida. Essa doença impõe uma carga de custos substanciais para a sociedade, para a família e principalmente para o paciente (ADA, 2003).

Não existem na literatura estudos que avaliem o impacto econômico e humanístico da falta de controle do diabetes tipo 1 no Brasil. Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, em dados divulgados em 2007, o Brasil é o segundo pior país do mundo no ranking de controle do DM. O seu tratamento é um direito garantido pela Constituição Federal no seu artigo 196 (SAUDE, 2009) o que gera uma sobrecarga ao sistema de atenção à saúde.

Considerando a importância do tratamento do DM tipo 1, a necessidade do uso de insulinas e a diferença de custo entre elas, trabalhos que realizam meta-análises, que avaliem a efetividade, os custos diretos com tratamento e propõe mudanças nos critérios de acompanhamento dos pacientes cadastrados no programa, na perspectiva do SUS podem contribuir com o Estado na definição de protocolos clínicos para distribuição de insulinas análogas para os pacientes diabéticos tipo 1, proporcionando maior qualidade na assistência ao paciente e redução dos custos públicos para tratar essa doença.

A insulina é administrada a todos os pacientes com DM tipo 1 e para os pacientes DM tipo 2 com controle glicêmico inadequado com medidas não farmacológicas e uso de antidiabéticos orais (ADA, 2011c, b). As insulinas convencionais para o controle de DM tipo 1 incluem insulina R (regular) e insulina de ação intermediária NPH (Neutral Protamine Hagedorn)(CAMERON, BENNETT, 2009). Insulinas análogas são modificações das insulinas humanas, são mais caras e foram projetadas para superar sua deficiência em simular o padrão de liberação de insulina basal e pós-prandial das insulinas convencionais(MONAMI, MARCHIONNI, MANNUCCI, 2009).

Este trabalho é uma importante contribuição científica que realiza meta-análise de eficácia, segurança e tolerabilidade de insulinas análogas basais e ultra-rápidas, sendo, portanto útil para o desenvolvimento de diretrizes ou protocolos clínicos para o tratamento de pacientes diabéticos tipo 1. Adicionalmente, avalia a efetividade do tratamento com insulinas análogas de pacientes diabéticos tipo 1 maiores de 18 anos pertencentes à segunda regional de saúde (Curitiba e região metropolitana) e os custos diretos do tratamento. Este estudo é uma contribuição para o sistema de saúde pois realiza um diagnóstico aprofundado da resolutividade e das limitações do programa de insulinas análogas do Estado do Paraná.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de insulinas análogas de ação lenta e rápida por meio de meta-análises. Avaliar a efetividade do uso de insulinas análogas no controle glicêmico de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 pertencentes ao protocolo de insulinas análogas da Segunda Regional de Saúde do Estado do Paraná.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

- Realizar revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia e a segurança dos tratamentos com insulinas análogas em diabetes tipo 1.
- Realizar meta-análises das insulinas com os resultados de eficácia, segurança e tolerabilidade encontrados nos ensaios clínicos randomizados.
- Avaliar dados progressos de controle glicêmico com base nos resultados de hemoglobina glicada (HbA1c) e glicemia em jejum.
- Traçar perfil sócio-demográfico e farmacoterapêutico dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 participantes da pesquisa.
- Realizar uma análise econômica dos custos diretos do tratamento antidiabético utilizado pelos pacientes no período.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA:

### 2.1 DIABETES

De acordo com a Associação Americana de Diabetes (ADA) essa doença é um conjunto heterogêneo de síndromes hiperglicemiantes que resultam de uma deficiência qualitativa e quantitativa do hormônio insulina devido a combinação de um defeito nas células beta-pancreáticas ou pela redução da sensibilidade da insulina nos tecidos. Ambas as alterações estão relacionadas à interação de genes ainda pouco conhecidos e fatores ambientais ligados ao estilo de vida individual e coletivo, alimentação inadequada (aporte energético excessivo, elevada ingestão de álcool, erros qualitativos na composição da dieta) e sedentarismo (ANCHUELO, RIOS, 2006; MACHADO *et al.*, 2007). Os sintomas da glicemia elevada independem do tipo do diabetes e são: poliúria, polidipsia, fadiga, visão borrada, perda de peso, fome exagerada, dores nas pernas, infecções frequentes e dificuldade de cicatrização (FUCHS, WANNMACHER, FERREIRA, 2006).

Hiperglicemia e outros distúrbios relacionados ao metabolismo do organismo podem conduzir a graves prejuízos para muitos dos sistemas, principalmente os nervos e vasos sanguíneos (WHO, 2008a), tabela 1.

Tabela 1. Principais complicações do Diabetes *mellitus*

Retinopatia (é um dano na retina que causa cegueira);
Neuropatia diabética (um dos sintomas é o formigamento nos pés, podendo reduzir a sensibilidade dos pés as lesões podendo levar a amputações nos pés);
Aumenta o risco de Infecções na pele;
Doenças cardiovasculares, podendo levar a alterações nos vasos que resultam em ataque cardíaco, infarto e morte;
Nefropatia diabética, resultando em insuficiência renal e levando o paciente a necessitar de diálise ou transplante renal;
Aumento no aparecimento de doença periodontal; gengivite
Gastroparesia;
Cetoacidose (em diabetes <i>mellitus</i> tipo 1)
Síndrome hiperglicêmica hiperosmolar
Doença arterial periférica, resultando em dores nas pernas e cansaço.
Perda auditiva

Fonte: Adaptado de (ADA, 2011a)

São inúmeras as complicações provocadas por essa patologia, a retinopatia diabética pode acometer cerca de 2% dos pacientes a cegueira em 15 anos ou ainda reduzir em 10% a visão. A neuropatia diabética pode levar o paciente a sentir dor, formigamento, debilidade, inchaço em cerca de 50% dos casos. A amputação pode acontecer devido à redução do fluxo sanguíneo e ao aparecimento de úlceras. Cerca de 10 a 20% dos pacientes falecem de insuficiência renal e 50% de problemas cardiovasculares. No geral o risco de morte em pacientes com DM aumenta em torno de 50%(WHO, 2008b).

A classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA) é: DM tipo 1 e DM tipo 2, outros tipos específicos de diabetes e diabetes gestacional, tabela 2.



Tabela 2. Classificação etiológica do *Diabetes mellitus*

<p>I. <i>Diabete mellitus</i> tipo 1</p> <p>A. Mediado imunologicamente</p> <p>B. Idiopático</p> <p>III. Outros tipos específicos</p> <p>Defeitos genéticos da função da célula <math>\beta</math> (MODY, DNA mitocondrial)</p> <p>Defeitos genéticos na ação da insulina (diabete lipoatrófico)</p> <p>Doenças do pâncreas exócrino (pancreatite, hemocromatose)</p> <p>Endocrinopatias (acromegalia, síndrome de Cushing)</p> <p>Induzido por drogas (glicocorticóides tiazídicos)</p> <p>Infecções (citomegalovírus, rubéola congênita)</p> <p>Formas imunológicas incomuns (anticorpos contra receptor da insulina)</p> <p>Outras síndromes genéticas (síndrome de Down, Turner, Prader Willi)</p>
<p>II. <i>Diabete mellitus</i> tipo 2</p>
<p>III. Outros tipos específicos</p> <p>Defeitos genéticos da função da célula <math>\beta</math> (MODY, DNA mitocondrial)</p> <p>Defeitos genéticos na ação da insulina (diabete lipoatrófico)</p> <p>Doenças do pâncreas exócrino (pancreatite, hemocromatose)</p> <p>Endocrinopatias (acromegalia, síndrome de Cushing)</p> <p>Induzido por drogas (glicocorticóides tiazídicos)</p> <p>Infecções (citomegalovírus, rubéola congênita)</p> <p>Formas imunológicas incomuns (anticorpos contra receptor da insulina)</p> <p>Outras síndromes genéticas (síndrome de Down, Turner, Prader Willi)</p>
<p>V. <i>Diabete mellitus</i> gestacional</p> <p>Diabetes diagnosticada durante a gestação, não é necessariamente diabetes.</p>
<p>Fonte: (ADA, 2011c, b)</p>

DM tipo 1, a forma presente em 5 - 10% dos casos, sendo subdividido em tipo 1A, tipo 1 B e Latent Autoimmune Diabetes of the Adult (LADA), é o resultado de

uma destruição das células beta pancreáticas com consequente deficiência de insulina, sendo o uso de insulina para seu tratamento de fundamental importância. O tipo 1A de diabetes ocorre devido à destruição das células  $\beta$  provocada por uma resposta autoimune, sendo cerca de 90% dos casos de DM tipo 1, no 1B não tem causa conhecida (idiopático). O DM tipo LADA compreende a destruição autoimune das células  $\beta$ , no entanto esse fato ocorre lentamente, sendo o diagnóstico geralmente realizado em indivíduos mais velhos (acima de 30 anos)(MARASCHIN *et al.*, 2009).

O DM tipo 2 é a forma presente em 90 - 95% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e na secreção da insulina. Em geral, ambos os defeitos estão presentes quando a hiperglicemia se manifesta, porém pode haver predomínio de um deles. A maioria dos pacientes com essa forma de Diabetes apresenta sobrepeso ou obesidade. Pode ocorrer em qualquer idade, mas é geralmente diagnosticado após os 40 anos. Os pacientes não são dependentes de insulina exógena para a sobrevivência, porém podem necessitar de tratamento com insulina para a obtenção de um controle metabólico adequado(ATLAS, 2006).

O tipo MODY engloba um grupo heterogêneo de diabetes sem predisposição para a cetoacidose e sem obesidade, com hiperglicemia leve, com início antes dos 25 anos de idade e com várias gerações de familiares com diabetes, configurando uma herança autossômica dominante. Usualmente, estes pacientes apresentam um defeito de secreção de insulina relacionado a mutações em genes específicos. São seis os subtipos de MODY, sua classificação é de acordo com a mutação genética: MODY 1 (mutação no gene do fator de transcrição hepático HNF-4 $\alpha$ ); MODY 2 (mutação no gene da glicoquinase); MODY 3 (mutação do HNF-1 $\alpha$ ); MODY 4 (mutação no insulín promoter factor-IPF); MODY 5 (HNF-1 $\beta$ ) e MODY 6 (mutação no Neuro D1). Os tipos mais comuns são os MODYs 2 e 3, sendo os demais bastante raros(CAMPAGNOLO *et al.*, 2004).

## 2.2 DIAGNÓSTICO DO DIABETES

Durante décadas o diagnóstico do DM foi realizado por meio de exames de glicemia em jejum e teste de tolerância oral a glicose. A partir de 2009 pesquisadores tem indicado a hemoglobina glicada (Hba1c) como método para o

seu diagnóstico. Este teste também passa a ser indicado pela ADA a partir de 2010 que estabelece um limiar de 6,5%(ADA, 2011b).

O teste de diagnóstico deve usar um método certificado pela associação americana de diabetes ou ainda valores que podem ser rastreados por ensaios de referencias utilizados pelo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

A HbA1c tem origem por meio de uma reação irreversível entre a glicose sangüínea com um aminoácido valina N-terminal da cadeia beta da hemoglobina A. A HbA1c é responsável por cerca de 80% da fração das hemoglobinas A1, também chamadas de rápidas, sendo esta denominação resultado do processo de separação eletroforética(BEM, 2006). A meia vida dos eritrócitos é de 120 dias aproximadamente e o valor de A1c é o valor estimado da média da concentração de glicose sanguínea entre 60 a 90 dias, podendo alcançar 120 dias. Evidências revelam que 50% do valor de HbA1c é reflexo dos últimos 20 a 30 dias que antecederam a coleta . Estudos mostram uma similar relação entre os valores de hemoglobina glicada e seu correspondente em glicemia de jejum no risco de desenvolvimento de retinopatia. No entanto tem como desvantagens o maior custo, menor disponibilidade para realização do exame, além do exame não demonstrar situações de controle inadequado onde hiperglicemias e hipoglicemias se alternam de tal forma que a glicemia média está dentro da normalidade, refletindo em resultados de HbA1c dentro dos limites aceitáveis(ADA, 2011b). Outros testes utilizados são: glicemia em jejum, teste de tolerância da glicose (GTT), glicemia capilar e peptideo C. O exame de glicemia em jejum é o mais utilizado para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes. O mesmo deve ser realizado em jejum de 8 horas (preferencialmente a noite), sendo a amostra sanguínea realizada no período matutino. Pacientes da faixa etária de risco para DM tipo 2, maiores de 45 anos, a cada triênio devem realizar essa dosagem, ou ainda em pacientes com outros fatores de risco o intervalo deve ser menor(BAZOTTE, 2010). Quanto ao GTT paciente tem o sangue coletado em jejum e em intervalos menores para aqueles que possuem outros fatores de risco. Para o GTT paciente tem o sangue coletado em jejum e em seguida recebe uma solução oral de glicose (75g) e aguarda 120 minutos para a segunda coleta. Os pacientes são considerados não diabeticos quando os valores da segunda medida são inferiores a 140mg/dL (Quadro 1). Esse exame não deve ser realizado em pacientes que já possuem diagnóstico de DM, pois este não é exame de controle e sim no diagnostico de tolerância diminuída à

glicose em jejum ou tolerância diminuída à glicose pós-sobrecarga (ou pós-prandial) e diabetes *mellitus*(SBD, 2007b). O peptideo C é útil como marcador de reserva de células beta funcionais, pois é oriundo da clivagem da pró-insulina em insulina, tendo suas concentrações semelhantes à insulina. Sua meia vida é duas a cinco vezes mais longa que a da insulina(BAZOTTE, 2010). Os critérios de diagnóstico podem ser vistos no quadro 1.

Quadro 1. Critérios para diagnóstico de DM de acordo com a Associação Americana de Diabetes.

<p>A1C <math>\geq</math> 6,5%. O teste deve ser realizado em laboratório, usando o método NGSP certificado e padronizado para o ensaio DCCT <i>ou</i></p> <p>GJ <math>\geq</math>126 mg/dL (7,0 mmol / L). O jejum é definido como nenhuma ingestão calórica por, pelo menos, 8 horas. <i>ou</i></p> <p>Glicose plasmática após 2 horas <math>\geq</math> 200mg/dl (11,1 mmol/L) durante um TTGO (Teste de Tolerância a Glicose Oral). O teste deve ser realizado conforme descrito pela Organização Mundial da Saúde, usando uma carga de glicose contendo o equivalente a 75g de glicose anidra dissolvida em água.</p> <p><i>ou</i></p> <p>Em um paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou em crise hiperglicêmica, glicemia ao acaso <math>\geq</math> 200mg/dl (11,1 mmol/L)</p>
<p>* Na ausência de hiperglicemia inequívoca, o resultado deve ser confirmado pela repetição do teste.</p>

Fonte: Adaptado de ADA, 2011

Após estabelecido o diagnóstico de diabetes, os pacientes iniciam diversas modalidades de tratamento para corrigir a hiperglicemia, procurando atingir o melhor controle metabólico possível, tabela 3.

Parâmetro laboratorial	Metas terapêuticas	
	SBD	ADA
Hemoglobina glicada (A1C)	<6,5%	<7%
Glicemia de jejum	<110	90-130
Glicemia pré-prandial	<110	90-130
Glicemia pós-prandial (duas horas)	<140	<180

Tabela 3. Metas terapêuticas para o controle glicêmico, conforme recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e da *American Diabetes Association* (ADA).

*Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2008*

O acompanhamento do DM tipo 1 deve ser realizado a fim de avaliar a eficácia do plano de cuidado do paciente, algumas metodologias são empregadas para esse fim entre elas: Testes de glicemia, HbA1c e glicemia capilar.

A HbA1c é útil no acompanhamento do paciente, porque grandes variações de glicemia no período de 3 a 4 semanas podem ser detectadas por esse exame(ADA, 2009). Para o acompanhamento, a vantagem deste teste é que ele permite que o processo de detecção de suspeita de complicações seja mais rápido.

A hemoglobina glicada pode ser o exame utilizado como teste de rastreio ou mesmo de diagnóstico para o diabetes, podendo até substituir o teste de glicemia de jejum e do teste oral de tolerância à glicose (TOTG). Essa metodologia tem limitações, pois um resultado “normal” não significa ausência da doença. Em outras palavras a utilização da A1c no rastreio ou no diagnóstico do diabetes seria uma opção diagnóstica com especificidade, porém, sem sensibilidade(KILPATRICK, 2008). Sendo assim, a associação de exames de glicemia em jejum com hemoglobina glicada é a melhor opção que permite um diagnóstico mais sensível e específico, tornando o processo mais efetivo para identificação do DM(CAVAGNOLLI, 2009). No quadro 2, podemos observar as diferenças entre os exames de HbA1c e Glicemia em jejum.

Quadro 2. Comparação entre os exames de HbA1c e Glicemia em jejum

	HbA1c	Glicemia em jejum
<b>Pré-analítico</b>		
Estabilidade a 37 °C	+	-
Estabilidade ao tempo	+	-
<b>Analítico</b>		
Variabilidade analítica	+	+
<b>Variabilidade biológica</b>		
Intra-individual	baixa	alta
Inter-individual	baixa	alta
<b>Vantagens no diagnóstico</b>	Sem horário	Horário
	Sem preparo	≥8 hs de jejum
	Não é afetada pelo estresse agudo	Afetada por inumeros fatores

Os testes de glicemia estão relacionados com o nível glicêmico atual e instantâneo no momento exato do teste. O acompanhamento da glicemia durante o dia é uma medida importante para se obter um bom controle metabólico. Usualmente esta avaliação é realizada através da obtenção de sangue capilar que fornecem os resultados em poucos segundos. Este seguimento é indicado para todo paciente diabético. Em pacientes a recomendação é a realização de 3 ou mais testes por dia (GROSS *et al.*, 2002). No entanto, a dosagem da glicose no sangue não constitui parâmetro eficiente para avaliação do controle da glicemia durante um intervalo de tempo prolongado (DCCT, 1993).

A glicemia capilar é um exame eficaz no acompanhamento do DM pois pode ser realizado rapidamente em casa com um glucosímetro. É útil em pacientes que necessitam um controle rigoroso da glicemia devido à insulino-terapia. O profissional de saúde pode orientar o paciente a fazer o diário de glicemias, que auxilia o médico acompanhar o perfil glicêmico do paciente. Esse exame não tem finalidade diagnóstica. Assim, pacientes com valores elevados, sem diagnóstico prévio devem ser orientados a busca de um médico para solicitar os exames adequados para a finalidade diagnóstica (BAZOTTE, 2010).

## 2.3 PREVALÊNCIA

A prevalência mundial do diabetes em todas as faixas etárias foi estimada em 2,8% em 2000 e 4,4% em 2030(WILD, 2004). Nos EUA mais de 24 milhões de crianças e adultos tem diabetes, outros 57 milhões são pré-diabéticos podendo desenvolver a doença no decorrer dos anos se não houver mudança de estilo de vida. A cada 24 horas mais de 4300 novos casos de diabetes são diagnosticados(ULRICH, 2009. ). Esses achados indicam que o aumento de casos continuará crescendo, mesmo se os níveis de obesidade permanecerem constantes. Dada à prevalência da obesidade que tem se elevado, é provável que estes dados forneçam uma subestimação de sua prevalência futura(TSCHIEDEL, 2007). Estas mudanças no comportamento humano, associada à obesidade e síndrome metabólica, podem levar a uma epidemia de diabetes(ZIMMET, 2001).

De acordo com Bazotte (2010), até 2025 o Brasil deverá ter 17,6 milhões de diabéticos, sendo assim, pode-se considerar que haverá um aumento de quase 100%, tendo em vista que os dados atuais referem que o número de diabéticos no Brasil está em torno de 8 milhões, e alcançando o quarto lugar no ranking dos países com maior número de pacientes acometidos por esta patologia.

Dados mostram que em 2007, a DM1 já acometia 320.000 indivíduos no Brasil, totalmente dependentes de insulina exógena, que representavam aproximadamente 5% das pessoas com diabetes(BRATS, 2010)..

## 2.4 DIABETES TIPO 1

O DM tipo 1 é uma desordem que pode ser classificada em dois tipos 1A (causa auto-imune) e 1B (idiopática)(GROSS *et al.*, 2002).

Os pacientes com DM 1A possuem marcadores sorológicos auto-ímunes, que são os auto-anticorpos: antiinsulina, antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65) e antitirosina fosfatases (IA2 e IA2 $\beta$ ). Esses auto-anticorpos podem anteceder a manifestação da doença, marcando assim período de tempo muito variável (pré-diabetes) e estão presentes em 85% a 90% dos pacientes com hiperglicemia de jejum(ADA, 2009).

Uma porcentagem de pacientes com DM1 não possuem evidência de auto-imunidade humoral contra as ilhotas pancreáticas frente ao diagnóstico clínico. Muitos destes pacientes podem apresentar forma clínica atípica da doença. Este subgrupo de pacientes com auto-anticorpos negativos são classificados como tipo 1B. Já existem na literatura descrições de subtipos desta forma, com instalação e evolução mais abrupta e fulminante em alguns casos(DIB, 2008).

O DM tipo 1 leva há deficiência absoluta na secreção de insulina, doença comum na infância com prognóstico e aspectos clínicos variados. O organismo provoca destruição de células pancreáticas. Para provocar isso se acredita que estejam relacionados fatores como, por exemplo: genéticos, dieta, tamanho de corpo, sazonalidade de nascimento, vírus, geografia, além de fatores auto-imunes (HYPPONEN, 2000)

Genes que proporcionam maiores riscos para o desenvolvimento de DM tipo 1 são encontrados com maior frequência entre os brancos. Genes do tipo HLA (DR e DQ) explicam 40 a 50% do risco. No entanto, a incidência pode ser influenciada pela variação geográfica, sugerindo também a importância dos fatores ambientais para seu desenvolvimento(VEHIK, 2011b). Por desencadarem resposta auto-imune, a presença de alguns vírus, (13 tipos detectados até o momento) podem acelerar o processo de destruição das ilhotas de Langherans. Os enterovírus são os mais citados nesse envolvimento, as evidências positivas sugerem que a duração da infecção e a sazonalidade contribuam com a sua patogênese. Outros vírus citados na literatura são: gripe, rubéola, caxumba, Coxsackie, sarampo, citomagalovirus, Epstein-Barr(DORMAN, 1997).

Durante a gestação a relação da ingestão de alimentos ricos em nitrosamina, encontrados em carnes curadas, peixes, produtos lácteos, ou ainda o tabaco com o desenvolvimento de DM tipo 1 já é bem evidenciada. Porém, a nicotinamida encontrada nas vitaminas solúveis em água é uma fonte protetora contra o desenvolvimento da doença. Outros importantes estudos nutricionais relacionam o aleitamento materno na primeira infância como fator de proteção contra a ocorrência dessa patologia(DAHL-JORGENSEN, 1991). Mudanças recentes na alimentação durante os primeiros anos de vida, como introdução de alimentos sólidos, proteínas do leite, alimentos artificiais, são fatores que contribuem com maior resposta auto-imune, o que compromete as células do pâncreas. Fatores como idade da gestante, pré-eclampsia podem aumentar as chances do



desenvolvimento de DM tipo 1. O parto por meio de cesariana, como fator isolado, aumenta em 20% esse risco. A relação da cesárea com o desenvolvimento dessa doença ainda não é bem esclarecido, no entanto, pode estar relacionado ao estresse e a exposição às bactérias do intestino durante o parto(VEHIK, 2011a).

A hipótese da sobrecarga (Figura 1), provocada pelo aumento de peso do feto provocado pela superalimentação no útero, pode levar o feto a um peso elevado para sua idade e causar uma sobrecarga das células beta. Esse fator associado ao crescimento acelerado promove um aumento da demanda de insulina, podendo chegar a apoptose e necrose das mesmas(DAHLQUIST, 2009).

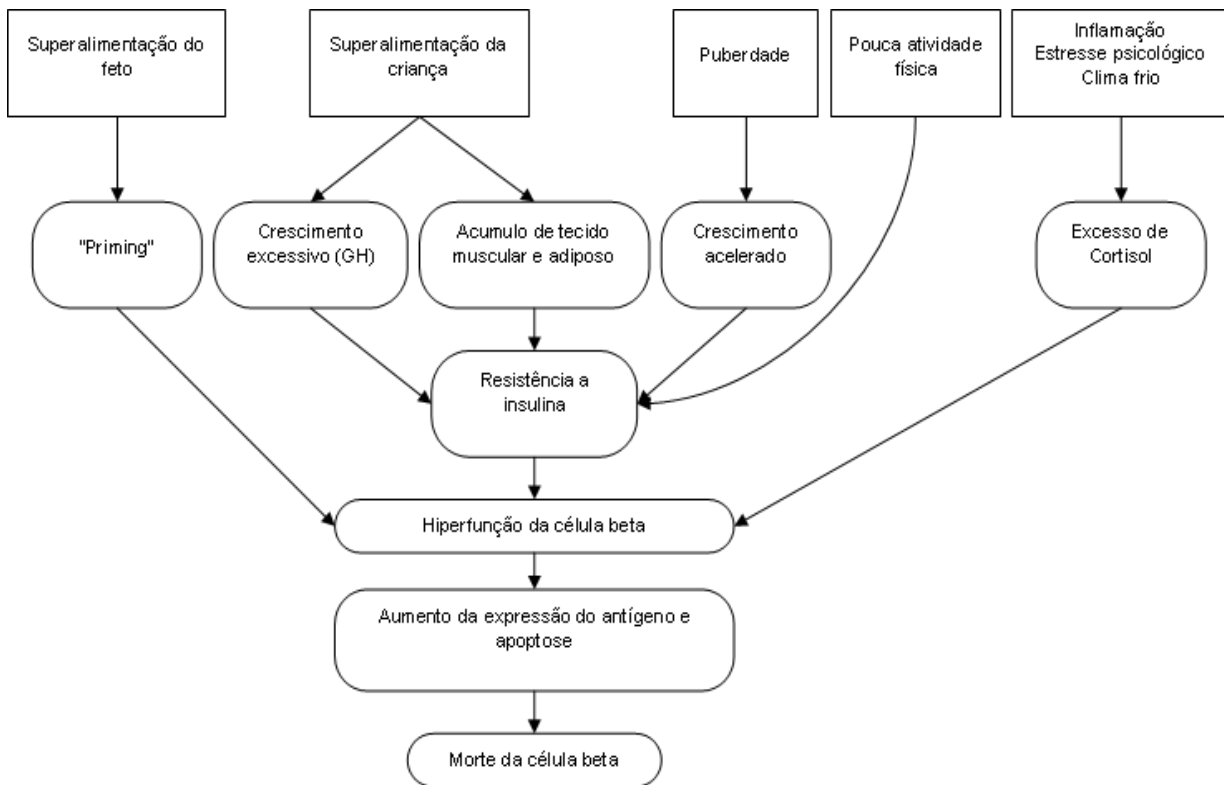


Figura 1. Fatores que aceleram a destruição das células beta: a hipótese de sobrecarga

Fonte: Adaptado de DAHLQUIST (2006)

Com relação à sazonalidade, os estudos não são conclusivos, mais se observa um maior número de diagnósticos no inverno, o que pode estar relacionado com uma menor exposição ao sol (deficiência de vitamina D), maior número de infecções virais podem influenciar essa estatística. Outros fatores ainda estão sendo estudados, por exemplo, por meio da metabolômica, e futuramente poderá se traçar a impressão digital química, ou seja, produtos finais de reações celulares, que podem ser úteis para identificar fatores de risco para o desenvolvimento do DM tipo 1 (VEHIK, 2011a).

## 2.5 TRATAMENTOS DESTINADOS AO DIABETES TIPO 1

Tendo em vista a historia natural do diabetes tipo 1, o uso de insulina imediatamente após o diagnóstico é obrigatório. A terapêutica não farmacológica é essencial, porém coadjuvante, pois nesse caso o pâncreas é não funcionante, sendo necessário uso de insulinas (BRANCHTEIN, MATOS, 2006).

A classificação das insulinas se dá pelo tipo de preparação, ou seja, o determinante será o tempo para a sua ação como: insulinas de ação curta, intermediária e basal (Figura 2). As duas últimas resultam de modificações na insulina cristalina (de ação curta). A adição de protamina e zinco originaram a *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH) com ação intermediária e basal respectivamente (RAMALHO, LIMA, 2006).

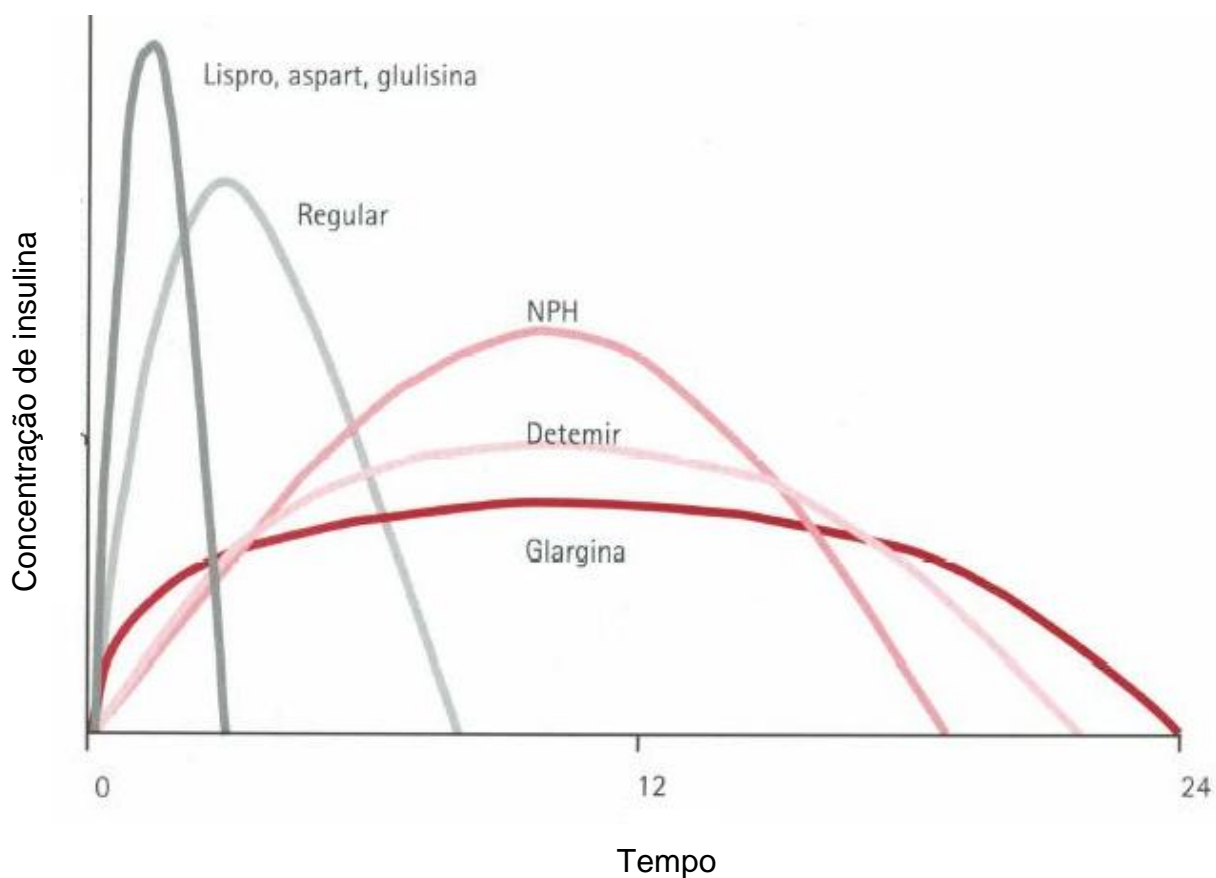


Figura 2. Perfil farmacocinético das diferentes insulinas e análogos de insulinas disponíveis.

Fonte: Adaptado de (MCMAHON, DLUHY, 2007)

A modificação na sequência de aminoácidos desenvolveu os análogos de insulina. A lispro e a aspart, análogos de insulina de ação rápida, estão disponíveis para o uso clínico e mostram propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas similares. As formulações glargina e detemir representam os grupos denominados análogos de longa duração ou basais, com ação de 24h(MAIA *et al.*, 2007).

### 2.5.1 Insulinas de ação curta ou Ultra-Rápidas

Fazem parte desse grupo as insulinas: regular e as análogas lispro, aspart e glulisina.

A insulina regular geralmente é administrada pela via subcutânea e frequentemente em combinação com uma insulina de ação intermediária ou de longa duração. Tampões especiais são utilizados para o uso na forma de bomba para que não aconteça a cristalização devido a sua lenta infusão. Nessa insulina seus monômeros apresentam-se associados na forma de hexâmeros que reduzem a velocidade de absorção. Normalmente, a insulina regular é indicada no tratamento da cetoacidose diabética e também associada com insulina humana de ação intermediária ou com análogos basais antes das refeições(PIRES, 2008). Essa insulina deve ser administrada 30-45 minutos antes das refeições, para reduzir os picos de glicemia pós-prandial, entretanto os pacientes tendem a aplicá-la na hora da refeição, tem duração de sua ação entre 2 a 4 horas. Isso contribui para hiperglicemias pós-prandiais e hipoglicemias no período entre as refeições, pois a regular atingirá seu pico no horário em que a alimentação já foi metabolizada(SBD, 2007a). O primeiro análogo de insulina de ação rápida tornou-se disponível em 1996, e outros análogos de ação rápida vêm sendo desenvolvidos desde então. Estes foram produzidos por diferentes modificações da estrutura química da proteína da insulina humana, substituindo vários aminoácidos em posições diferentes, a fim de encurtar o início e a duração da ação quando se compara coma insulina regular/solúvel (SCHMID, 2007)

Insulina lispro é um análogo da insulina humana desenvolvida por engenharia genética pela inversão dos aminoácidos prolina e lisina nas posições 28 e 29 da cadeia beta, resultando em uma insulina com seqüência Lis (B28) Pro (B29). Esta insulina em sua preparação farmacêutica com fenol e zinco forma hexâmeros estáveis(PIRES, 2008), tem menor tendência para auto-agregação no local de aplicação subcutânea, é absorvida mais rapidamente que a insulina humana regular, e mimetiza o perfil fisiológico da insulina em resposta a uma refeição, tem início de ação entre 5 – 15 minutos e duração de ação entre 1 – 2 horas(WAJCHENBERG, 2000). Durante o uso destes análogos é necessário dose adicional no período da tarde para compensar a hiperglicemia resultante do lanche vespertino. Existem evidências que em comparação à insulina regular a insulina lispro, além de reduzir picos hiperglicêmicos pós-prandiais, reduz também o risco de hipoglicemias, principalmente no período noturno(PIRES, 2008). Os valores de glicemia após as refeições tenderam ser mais baixos nos pacientes do grupo lispro, sem alcançar significância estatística(RECASENS, 2003).

Na insulina aspart, um aminoácido prolina é substituído pelo ácido aspártico carregado negativamente na posição 28 da cadeia beta, produzindo repulsão elétrica entre as moléculas de insulina e reduzindo sua tendência à auto-associação; em frascos ou cartuchos está na forma de hexâmeros, mas com rápida dissociação em dímeros e monômeros no tecido subcutâneo, garantindo a rápida absorção, permitindo o seguinte perfil farmacocinético, início de ação entre 5 – 15 minutos e duração de ação entre 1 – 2 horas(PIRES, 2008).

A insulina glulisina, é outro análogo de insulina de ação ultra-rápida obtido pela troca de asparagina por lisina na posição 3 da cadeia beta e de lisina por ácido glutâmico na posição 29 da mesma cadeia. Até o momento existem poucos estudos com a glulisina, que parece ser semelhante à lispro e à aspart em eficácia e eventos hipoglicêmicos. Devido a sua absorção mais rápida a sua administração deve ser realizada apenas 5-10 minutos antes das refeições, garantindo maior flexibilidade ao paciente e conseqüentemente melhorando a sua qualidade de vida. Sua meia vida mais curta reduz a necessidade de ingerir alimentos 2-3 horas depois de sua administração, o que se faz necessário com a insulina regular, cuja vida media maior causa hipoglicemia pós-prandial. Apesar de suas estruturas químicas serem diferentes, nenhuma diferença significativa no tempo da ação ou duração foi relatada entre eles(SCHMID, 2007).

### 2.5.2 Insulinas de ação intermediária

A insulina NPH foi lançada em 1946, é uma suspensão de insulina num complexo zinco e protamina em tampão fosfato. Geralmente sua posologia é uma vez ao dia antes do café da manhã ou duas vezes ao dia. Tem um pico de absorção em torno de 4-6 horas após administração subcutânea, seguido por um declínio constante nas concentrações plasmáticas de insulina(HOME, 2005). Essa insulina pode ser misturada à insulina regular na mesma seringa, com objetivo de aumentar a adesão do paciente, principalmente se o caso é de uma criança, entretanto o zinco presente na insulina lenta pode prolongar o efeito da insulina regular(PIRES, 2008).

Os perfis de ação das insulinas de ação intermediária as tornam apropriadas para regimes nos quais insulina basal é fornecida uma a três vezes ao dia.

Para sua utilização é necessária uma programação alimentar diária rígida, incluindo um horário relativamente fixo para refeições e lanches com consistência dos índices de hidratos de carbono das refeições/lanches. As maiores desvantagens da NPH são as largas variações cotidianas no sincronismo e na duração dos picos, inter e entre indivíduos, os quais, quando comparados aos análogos de ação longa, podem resultar em controle metabólico não ideal e em um risco aumentado para a hipoglicemia noturna. A insulina lenta foi usada por muitos anos como uma insulina de ação intermediária, com um perfil de ação similar aquele da NPH(SCHMID, 2007).

### 2.5.3 Insulinas de ação basais

As insulinas glargina e detemir representam os grupos denominados análogos de longa duração ou basais(PIRES, 2008).

A insulina detemir é produzida por meio da tecnologia do DNA recombinante, com expressão em *Saccharomyces cerevisiae* seguida por modificação química(KURTZHALS, 2007). Um ácido graxo (ácido mirístico) é ligado à lisina na posição 29, o qual se liga a albumina circulante, formando complexo que se dissocia lentamente, prolongando desta forma o seu tempo de ação(FUCHS, WANNMACHER, FERREIRA, 2006). A insulina detemir é solúvel em pH neutro, entretanto não pode ser misturada com os análogos rápidos.

A insulina detemir tem mostrado benefícios potenciais no peso corporal, com perda de peso ou diminuição no ganho do peso nos adultos, bem como nas crianças e adolescente(SORAN, YOUNIS, 2006).

A insulina glargina é sintetizada a partir de modificações na cadeia de aminoácidos da insulina humana, efetuando-se uma substituição da asparagina por glicina na posição A21 e adição de duas argininas na posição B30. Essas modificações resultam em um padrão único de liberação a partir do local de injeção. Ou seja, esse análogo precipita-se no tecido subcutâneo, permitindo uma absorção gradual para a corrente sanguínea(ROLLIN *et al.*, 2009).

Foram desenvolvidas para promover níveis basais por 24 horas, podendo ser administrada uma vez ao dia ou ao deitar. Ao se comparar insulina convencional de ação longa com insulina glargina, pode-se observar que essa insulina análoga apresenta um perfil constante em sua concentração sem picos proeminentes(VAZQUEZ-CARRERA, SILVESTRE, 2004). Ela apresenta início de ação entre 1 e 2 horas, atingem o platô de ação biológica entre 4 e 6 horas com término de efeito entre 20 e 24 horas. A glargina pelo seu pH levemente ácido não pode ser misturada a outras insulinas na mesma seringa e por esse mesmo motivo algumas crianças queixam da sensação de queimação no local da aplicação(PIRES, 2008). Em indivíduos portadores de diabetes melito tipo 1, o análogo glargina pode ser aplicado antes do café da manhã, antes do jantar, ou antes, de dormir, embora os episódios de hipoglicemias noturnos pareçam ser menos frequentes quando é administrado pela manhã. O horário da administração de glargina parece não ter qualquer impacto em sua eficácia para o controle glicêmico, porém a administração deve ser feita aproximadamente no mesmo momento, a cada dia, para que seja mantida sua eficácia como uma insulina sem pico de ação. Se uma dose for omitida, 50% da insulina diária ficarão faltando naquele dia (SCHMID, 2007).

## 2.6 ESTRATÉGIAS DO GOVERNO PARA A DISTRIBUIÇÃO DE INSULINAS E INSUMOS

No Brasil a assistência a saúde encontra-se amparada pelo SUS, criado pela constituição federal de 1988, que dispõe que a saúde é um direito fundamental do ser humano e dever do estado(SANTOS, 2009).

O sistema único de saúde brasileiro, por meio da Lei nº. 11.347/2006 e sua regulamentação pela Portaria nº. 2.583/2007 que regulamenta as responsabilidades dos gestores sobre o fornecimento dos medicamentos e insumos para os diabéticos. O anexo da portaria 4217/2010 que aprova as normas de financiamento e execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica pelo Ministério da Saúde, financiando fármacos e insumos com financiamento, aquisição e distribuição, entre eles insulina NPH e Regular(SAUDE, 2011). Os fármacos antidiabéticos orais devem estar inseridos no elenco de medicamentos da atenção básica. O quantitativo de insulina humana NPH fornecido a cada Unidade da Federação (UF) se dá com base no consumo médio mensal informado pelas secretarias estaduais de saúde.

Desde Junho/2008 a insulina Humana Regular teve sua primeira distribuição. A logística de distribuição é semelhante a da Insulina NPH, ainda não existe uma avaliação retrospectiva de seu consumo, assim, a importância dos gestores municipais encaminharem esses dados para se determinar a real demanda dos Estados. Quanto aos insumos complementares destinados aos usuários insulino-dependentes (seringa com agulha acoplada, tiras reagentes e lancetas) cada esfera (Estados, Distrito Federal e Municípios) deve investir R\$ 0,50 habitante/ano para seu custeio (SAÚDE, 2007). Sendo que de acordo com a deliberação 55/2011 da comissão intergestores bipartite do Paraná foi pactuado que o gestor estadual se responsabilize pelas tiras e glicosímetros, o gestor municipal fica responsável pela aquisição de lancetas para punção digital e seringas com agulha acoplada para aplicação de insulina(SESA, 2001).

Todos esses itens que legalmente devem ser oferecidos aos pacientes diabéticos são de fundamental importância no sentido de controlar a doença, melhorar a qualidade de vida e reduzir danos relacionados às complicações oriundas de diabetes não controlada. De acordo com o estudo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT, 1993) que acompanhou pacientes diabéticos por 6,5 anos, mostrou que o controle da hemoglobina glicada (HbA1c) mantendo-a o mais próximo possível da normalidade reduz significativamente o risco de retinopatia (76%), nefropatia (39%) e neuropatia (60%) (SCHMID, 2007). O papel da hiperglicemia pós-prandial e da hipoglicemia como fatores limitantes importantes para se atingir o bom controle metabólico em pacientes com diabetes tem sido cada vez mais discutido. Os resultados do estudo DCCT demonstraram que uma melhora



do controle glicêmico pode prevenir ou reduzir a severidade das complicações microvasculares.

No anexo 1 da portaria nº 2.583 de 10 de outubro de 2007(SAÚDE, 2007), o ministro da saúde José Gomes Temporão, ressalta que as prioridades do programa de cuidado integral ao Diabetes *mellitus* deve ter como prioridades: a prevenção primária da doença com ações sobre os fatores de risco, a detecção precoce, o tratamento adequado que permitam modificar a evolução da doença, previna as complicações e melhore a qualidade de vida dos portadores. A abordagem terapêutica deve ser multiprofissional, incluindo a assistência farmacêutica, o monitoramento da glicemia e outros parâmetros clínicos, planejamento da atividade física e orientação dietética. O controle glicêmico deve ser baseado em resultados de HBA1c e por meio de glicemia capilar, que deve ser realizada entre 3 a 4 vezes ao dia.

O Estado do Paraná, através da Deliberação n. 118/2006 da CIB/PR (Comissão Intergestores Bipartite do Paraná), em 15 de agosto de 2006, aprova o Protocolo Clínico para Dispensação de Análogos de Insulina para Atendimento de Pacientes com Diabetes *mellitus* Tipo 1, na Rede Pública de Saúde – Programa de Otimização do Diabetes Tipo 1. O programa de análogos de insulina tem por finalidade a complementação do elenco, já disponibilizadas pelo Ministério da Saúde. Esse programa é destinado ao tratamento de pacientes instáveis ou de difícil controle. O Centro de Medicamentos do Paraná – CEMEPAR é responsável pela seleção, programação, solicitação de compras, armazenamento, distribuição e acompanhamento da dispensação de medicamentos da SESA, bem como pelo gerenciamento dos medicamentos e insumos relacionados a este programa nas Regionais de Saúde (SESA, 2008), o protocolo encontra-se em anexo.

## 2.7 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

O desenvolvimento social, político, cultural, econômico e científico acontece lenta e gradualmente. No campo científico, no passado, as pesquisas eram baseadas apenas por teorias fisiopatológicas, no entanto, no momento atual se conta com métodos de revisões sistemáticas e métodos estatísticos que promoveram profundas modificações, agregando-se a um processo baseado em evidências provindas de boas pesquisas científicas. Assim a prática da Medicina

Baseada em Evidências (MBE) reúne resultados/comprovações científicas existentes e disponíveis atualmente na literatura mundial, com boa validade interna e externa, para a aplicação de seus resultados na prática clínica(EL DIB, 2007). A MBE promove a utilização racional da informação científica, reunindo a experiência clínica com a capacidade de analisar os dados científicos publicados. Para isso se faz necessário se adotar algumas condutas, como a definição da questão de interesse na abordagem da doença, ou seja, a pergunta de interesse a ser respondida(LOPES, 2000; MANCHIKANTI, 2009).

De acordo com a Cochrane os níveis de evidencia são classificados num nível crescente de validade conforme mostrado na figura 3. Sendo a revisão sistemática o primeiro nível de evidência(HIGGINS, GREEN, 2011).



Figura 3. Hierarquia dos níveis de evidências

Fonte: Dissertação de mestrado de (EL DIB, 2006) baseado nas recomendações da Colaboração Cochrane.

## 2.8 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Na atualidade em média 75 ensaios clínicos são publicados por dia(BASTIAN, GLASZIOU, CHALMERS, 2010). Este aumento das informações

disponíveis na área da saúde traz uma grande dificuldade para os profissionais desse setor em manterem-se atualizados, por esta razão os estudos de revisão tem sido úteis na aquisição de novos conhecimentos(RIERA, CICONELLI, 2006). Há mais de 15 anos tem se estabelecido uma demanda por revisões sistemáticas que sintetizem as evidências de eficácia das intervenções(CALDWELL, WELTON, ADES, 2010).

A introdução de formas de combinação de resultados de diferentes ensaios clínicos aconteceu a partir dos estudos publicadas no *British Medical Journal*, pelo matemático britânico Karl Pearson, em 1904. Ele estudou o efeito preventivo das inoculações contra a febre entérica, e observou que os resultados de pequenos estudos isolados não ofereciam condições para obterem-se conclusões sobre o assunto, sem que uma grande probabilidade de erros existisse(CORDEIRO *et al.*, 2008).

As revisões sistemáticas são investigações científicas planejadas, havendo uma sistematização para identificação, reunião de estudos originais e síntese dos resultados por meio de critérios reprodutíveis. Todo esse cuidado tem como objetivo a redução de vieses. A revisão sistemática é a sumarização de todos os ensaios clínicos randomizados, publicados ou não, das respostas sobre a conduta terapêutica motivo da pesquisa. Quando acompanhadas de um consolidado estatístico são chamadas de meta-análise. Para cada situação clínica existe uma classificação hierárquica das provas científicas que vai do maior nível de evidência até o menor, que é a opinião de especialistas(GUAUDARD, 2008).

O prefixo meta do termo meta-análise tem origem do grego e significa "além", "transcendência", "reflexão crítica sobre". Este termo (*meta-analysis*) está incluído entre os *Medical Subject Headings (PubMed)* ou Descritores em Ciência da Saúde (Biblioteca Virtual em Saúde) desde 1992(CORDEIRO *et al.*, 2008).

Para a realização de uma revisão sistemática e meta-análise deve-se formular uma pergunta, questões mal formuladas levam a decisões obscuras sobre o que deve ou não ser incluído na revisão. Assim uma pergunta bem formulada, onde são definidos os pacientes/doença e a intervenção é o passo inicial na realização da revisão sistemática. O passo seguinte é a localização e seleção dos artigos que é feita com base em estudos relevantes em bases de dados, estudos de especialistas, e pesquisa manual em algumas revistas e anais de congressos. Para cada uma das fontes utilizadas deve ser detalhado o método de pesquisa utilizado.

Esses artigos devem ser analisados criticamente antes de se realizar a extração dos dados e a realização desta metodologia(HIGGINS, GREEN, 2011).

## 2.9 META-ANALISE DE MULTIPLOS TRATAMENTOS (MIXED TREATMENT COMPARISON - MTC)

Comparações diretas são aquelas onde se tem ensaios clínicos randomizados que comparam dois tipos de tratamentos, como por exemplo, medicamento A vs. C. Quando temos comparações diretas de tratamentos como, por exemplo, A vs. C e B vs. C, é possível realizar comparações indiretas que mostrem resultados de A vs. B, desde que as condições dos estudos, dose, via de administração sejam iguais.

Esse tipo de comparação indireta é útil quando não existem comparações diretas entre os medicamentos (*head to head*). Vários fatores podem impedir a realização de comparações diretas como, por exemplo: falta de interesse comercial, ou de aprovação para a realização de ensaios clínicos(WELLS *et al.*, 2009). Assim, comparações indiretas e mistas têm um grande potencial para estimar a eficácia comparativa de tratamentos múltiplos, usando uma base de evidências de ensaios que, individualmente, não se comparam todas as opções de tratamento. Redes conectadas de provas podem ser sintetizadas simultaneamente para fornecer estimativas da eficácia comparativa de todos os tratamentos incluídos e um ranking de sua eficácia com declarações de probabilidade associada. O potencial do uso de métodos indiretos e MTC na avaliação da tecnologia são consideráveis, e permitem uma avaliação mais consistente(SUTTON *et al.*, 2008). A realização de MTC, sob o ponto de vista do modelo bayesiano, realiza um ranqueamento de todas as intervenções comparáveis, por meio do cálculo da probabilidade de cada intervenção ser a melhor em relação às outras(LU, ADES, 2004; JANSEN *et al.*, 2008; SUTTON *et al.*, 2008; DIAS *et al.*, 2010).

A qualidade de uma comparação indireta dependerá de vários fatores, incluindo a metodologia escolhida e validade das suposições(DONEGAN *et al.*, 2010). A validade é outro fator importante a ser avaliado, que é a semelhança de todos os ensaios envolvidos e devem sempre ser cuidadosamente examinados para investigar as possíveis causas de discrepância entre os resultados de meta-análise

direta e indireta. São causas de discrepâncias: diferenças de pacientes, intervenções, e outras características do estudo, incluindo a possibilidade de falhas metodológicas em alguns ensaios (SONG *et al.*, 2003). Este tipo de estudo pode fornecer evidências convincentes, confiáveis e relevantes para muitos aspectos da medicina e cuidados de saúde. No entanto, as conclusões são menos claras quando os estudos incluídos têm diferentes resultados. Em uma tentativa de estabelecer se os estudos são consistentes, um teste estatístico de heterogeneidade comumente é realizado. O teste visa determinar se existem diferenças genuínas subjacentes aos resultados (heterogeneidade), ou se a variação de resultados é compatível com o acaso (homogeneidade). No entanto, o teste é suscetível ao número de estudos incluídos (HIGGINS, GREEN, 2011).

## 2.10 FARMACOECONOMIA E CUSTOS

### 2.10.1 Farmacoeconomia

Farmacoeconomia é uma especialidade que surgiu no período pós-guerra como estratégia para melhorar a eficiência dos gastos no sistema de saúde (SECOLI *et al.*, 2005). É a aplicação da economia ao estudo dos medicamentos com a otimização da utilização de recursos financeiros sem prejuízo à qualidade do tratamento. Em outras palavras é a descrição, a análise e a comparação dos custos e das conseqüências de terapias medicamentosas para os pacientes, para os sistemas de saúde e a sociedade, com o objetivo de conciliar as necessidades terapêuticas com as possibilidades de custeio (GUIMARÃES *et al.*, 2007).

O custo é o primeiro elemento da farmacoeconomia, trata-se de um dado importante que une medidas que envolvem o paciente direta e indiretamente, além de envolver dados que para os profissionais da saúde são dados imensuráveis ou intangíveis (RASKATI, 2010). Os custos são divididos em:

**Custos diretos:** Os custos diretos são aqueles diretamente relacionados às intervenções, que implicam dispêndios imediatos, de identificação objetiva, correspondendo aos custos médico (sanitário) ou não médico (não sanitário). Os primeiros estão relacionados à intervenção (medicamento, exames

complementares, consultas médicas, tratamento de efeitos adversos, hospitalização, cirurgia, etc.), enquanto que os custos não médicos são decorrentes da intervenção, sem envolver serviços médicos, incluem o transporte do paciente até a unidade de saúde, alimentação, residência temporária, dentre outros(BAGATINI, 2010). Custos diretos podem ser avaliados pelo preço de mercado, que varia conforme o provedor, período e a localidade de onde se obteve o preço, fato que deve ser esclarecido no estudo de custo(VENSON, 2011).

Custos indiretos: São resultantes do consumo indireto de recursos devido ao tratamento ou devido à consequências naturais trazidas pela patologia(BAGATINI, 2010). Traduz o impacto desse tratamento e da patologia na produtividade das pessoas envolvidas, ou seja, estão relacionados com ganhos não realizados, ou com ganhos que deixaram de ser realizados, envolvem o próprio paciente e seus acompanhantes, por exemplo, perda temporária ou definitiva da capacidade de trabalho e alteração na qualidade de vida. Nem sempre custos diretos são incluídos no estudo, dependendo da perspectiva adotada, sua utilização é mais significativa quando se adota a perspectiva da sociedade, já que envolve perda de produtividade, impactando na capacidade de trabalho dos indivíduos(VENSON, 2011).

Custos intangíveis: São custos difíceis de serem medidos, ou seja, a medida não é monetária, inclui custos com dores, sofrimentos, ansiedade, fadiga, enfim, situações que a qualidade de vida é reduzida(GUIMARÃES *et al.*, 2007; CAVASSINI *et al.*, 2010; RASKATI, 2010).

Para se estabelecer quais são os custos importantes a serem medidos, deve ser determinada a perspectiva do estudo. Perspectiva é um termo econômico que descreve de quem são os custos relevantes com base no propósito do estudo farmaco-economico(RASKATI, 2010).

No Brasil o Sistema de Saúde sofreu mudanças expressivas nas últimas décadas com incrementos na expectativa de vida, redução da mortalidade infantil, aumento na cobertura nos programas de imunização. Estas transformações evoluíram com efeitos profundos nos indicadores epidemiológicos do País. De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde o Brasil é um dos países com maior população (> 180 milhões de habitantes), no entanto os recursos de saúde são bastante inferiores aos disponíveis em países desenvolvidos. Em 2002,

os gastos em saúde por habitante foi de US\$ 206 em média, bem inferiores aos gastos despendidos pelo Canadá, por exemplo, US\$ 2.222(SAÚDE, 2008).

### 2.10.2 Custos

Vários estudos têm demonstrado que os custos indiretos relacionados com o diabetes são superiores aos custos diretos.

Segundo Logminiene (2004) os custos diretos com diabetes, em um período de 28 anos (1969-1997), tiveram um aumento em torno de 26 vezes passando de 1,7 bilhões dólares para 44,4 bilhões dólares neste período. Já o custo indireto no mesmo período aumentou cerca de 30 vezes, passando de 1,6 bilhões de dólares para 54,1 bilhões de dólares. Essas despesas mudam intensamente quando a variável é o país, variando de 13 dólares em Bangladesh para 11.157 dólares nos EUA por ano. Internamento é o maior representante destas (60-85%), sendo que 70% são devido às complicações tardias(LOGMINIENE, 2004).

Os custos anuais diretos com atenção sanitária aos pacientes com diabetes no mundo, para pessoas entre 20 e 79 anos, são no mínimo 153 bilhões de dólares e esses valores podem alcançar um montante de até 396 bilhões de dólares até 2025 se essa estatística de prevalência se confirmar(ADA, 2011b). Mundialmente, os custos diretos para o atendimento ao diabético variam de 2,5% a 15% dos gastos nacionais com saúde, dependendo da prevalência local e da complexidade do tratamento disponível. Esses valores tornam-se subestimados quando se analisa o custo de um tratamento dentário, cuidados oftalmológicos e demais custos com saúde desses pacientes. Além dos custos financeiros (diretos e indiretos) tem também os intangíveis que não são calculados, como a dor, ansiedade, inconveniência e menor qualidade de vida para os doentes e suas famílias. Estes representam também carga adicional à sociedade, pela perda de produtividade no trabalho, aposentadoria precoce e mortalidade prematura (ADA, 2008).

Sabe-se que os recursos são limitados e os custos são bastante elevados. É essencial ter uma compreensão dos custos do diabetes e do que pode ser prevenido para que se possa desenvolver e implementar um programa de saúde pública e políticas de prevenção mais eficientes. O ônus econômico do *diabetes mellitus* é enorme em todo o mundo. A estimativa de custos com a doença é um elemento

importante para as escolhas feitas em matéria de cuidados e de gestão (LOGMINIENE, 2004).

Pacientes que fazem uso de insulina basal podem ter uma melhora na qualidade de vida, pois os eventos hipoglicêmicos, convulsivos e de cetoacidose são reduzidos significativamente, mesmo que em curto período de utilização, como por exemplo, em três meses (MAIA *et al.*, 2007).

No Paraná a distribuição de insulinas análogas segue um protocolo clínico de otimização do diabetes tipo 1, que é aprovado pelo médico especialista e a continuidade ou suspensão é determinada por meio de avaliação de alguns critérios como, por exemplo, a manutenção de hemoglobina glicada menor que 7%, redução dos valores de hemoglobina glicada em 50%, redução de hipoglicemias e da resistência imunológica (SAUDE, 2009).

Apesar de toda a eficácia comprovada cientificamente dos medicamentos utilizados e disponibilizados para o tratamento de diabete, mais de 70% dos pacientes diabéticos não controlam a sua doença. Um dos principais fatores para o fracasso no controle glicêmico é a não adesão ao tratamento, sendo atualmente o maior problema de saúde pública e que impõe uma considerável sobrecarga ao sistema de atenção à saúde (MORRIS, SCHULZ, 1992; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003). Além disso, os custos gerados para o sistema de saúde nos Estados Unidos pela não adesão são aproximadamente 100 bilhões de dólares ao ano em custos diretos e indiretos (DONOVAN, BLAKE, 1992; ADA, 1998).

### **3. MÉTODOS**

Este projeto foi dividido em três etapas: (3.1 a 3.4) Revisão sistemática e meta-análise de insulinas análogas em pacientes diabéticos tipo 1, maiores de 18 anos; (3.5) Realização de um estudo de coorte retrospectiva em pacientes pertencentes a 2ª Regional de Saúde (Curitiba e região metropolitana) que fazem parte do Programa de Otimização do Diabetes Tipo 1 do Estado do Paraná; (3.6) Avaliação dos custos diretos do tratamento com insulinas análogas.

#### **3.1 REVISÃO SISTEMÁTICA**



Para reunir dados que evidenciem a eficácia e segurança do uso de insulinas análogas em pacientes diabéticos tipo 1 foi realizada uma revisão sistemática nas bases de referência: COCHRANE, MEDLINE, LILACS, IPA e EMBASE.

Na busca dos estudos foram utilizados os descritores: diabetes *mellitus* tipo 1, diabetes *mellitus* insulino dependente, randomizado, insulina NPH, insulina regular, insulina glargina, insulina detemir, insulina lispro, insulina aspart. Os mecanismos de busca de cada base de dados, os filtros utilizados e as palavras-chave estão no Anexo 1.

### 3.1.1 Critérios de seleção dos estudos:

#### 3.1.1.2 Critérios de inclusão

- Tipos de estudos: Estudos clínicos randomizados controlados em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1, publicados entre 1995 e 2009, sem restrição de linguagem de publicação.
- Tipos de participantes: Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 com diagnóstico de acordo com os critérios da American Diabetes Association.
- Tipos de intervenção: Grupo de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 utilizando insulinas análogas, comparado com grupo de pacientes utilizando insulinas NPH e regular, por via subcutânea.

#### 3.1.1.3 Critérios de exclusão

- Estudos cross over
- Estudos em pacientes menores de 18 anos
- Estudos em gestantes

#### 3.1.1.4 Tipos de desfechos:

Hemoglobina glicada

Glicemia em jejum

Eventos de hipoglicemias severas e noturnas

Reações adversas

Interrupções

## 3.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

### 3.2.1 Método de Jadad

Os estudos encontrados na revisão sistemática foram avaliados com relação à sua qualidade, utilizando o questionário desenvolvido por Jadad (JADAD *et al.*, 1996) que consiste em 5 perguntas, que devem ser respondidas para cada artigo selecionado para leitura na íntegra, que foram anteriormente selecionados após leitura de título e resumos.

- (1) O estudo foi descrito como randomizado?
- (2) O método de randomização é adequado?
- (3) O estudo foi descrito como duplo-cego?
- (4) O método de mascaramento foi usado adequadamente?
- (5) Foram descritas as perdas e desistências?

Para as perguntas 1, 3 e 5, cada resposta “sim” equivale a um ponto e cada resposta “não” equivale à zero, sendo que nas perguntas 2 e 4 cada resposta “sim” soma-se um ponto e cada resposta “não” subtrai-se um ponto. Artigos com valores abaixo de três pontos têm qualidade fraca, com valor três são classificados como qualidade moderada e maior que três pontos com qualidade elevada.

### 3.2.2 Avaliação de risco de viés – Método da Cochrane

O risco de viés determina o quanto os resultados do estudo são confiáveis, a metodologia empregada foi a ferramenta disponível pela Colaboração Cochrane, os estudos foram avaliados nos seguintes domínios: viés de seleção, performance, detecção, atrito, publicação e outras fontes de vieses. Na avaliação de viés de seleção, a randomização e o sigilo desta alocação foram julgados. Para o viés de performance e detecção, o cegamento dos participantes do estudo, dos profissionais envolvidos e dos avaliadores dos desfechos foram os fatores avaliados neste item. O viés de atrito foi analisado o registro de perdas e desistências; e no viés de publicação foi analisada a possibilidade dos dados publicados terem sido selecionados pelo autor (HIGGINS, GREEN, 2011).

### 3.3 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Esse procedimento foi realizado por dois revisores (Andréia C.C. Sanches e Rafael Venson) para insulinas análogas de longa duração e (Andréia C.C.Sanches e Mariana M. Garcia) para insulinas análogas de ação ultra-rápida, as divergências foram resolvidas com auxílio de um terceiro revisor (Cassyano J. Correr). Durante a leitura dos artigos na íntegra, estes podem ainda serem excluídos, se observada a presença de fatores de exclusão que não foram verificados na leitura dos resumos. Nessa etapa foram extraídos dos estudos os desfechos de interesse, em tabelas pré-elaboradas, que são: dados sócio-demográficos, número de pacientes, insulina utilizada, hemoglobina glicada, glicemia em jejum, glicemia auto-monitorada, quadros de hipoglicemias totais, severas e noturnas, complicações, interrupções e eventos adversos.

Além disso, os tempos de tratamento de cada estudo foram identificados, para que os dados pudessem ser comparados entre estudos com a mesma duração.

### 3.4 META-ANÁLISE

A meta-análise foi dividida em: Meta-análise direta ou Meta-análise Indireta. Os resultados dicotômicos foram analisados pelo Odds Ratio (OR) e os dados contínuos foram expressos por diferença da média (MD)  $\pm$  SD. Para realização da meta-análise direta utilizou-se o programa Review Manager versão 5.0.1, com auxílio do tutorial The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions(HIGGINS, GREEN, 2011), disponíveis gratuitamente na página da Cochrane. A meta-análise indireta da redução de HbA1c foi realizada por meio do software ADDIS, versão 1.6, disponível em <http://www.drugis.org>, sendo analisados dados de diferença da média  $\pm$  SD, obtendo-se as relações indiretas entre os tratamentos. Considerando diferença estatisticamente significativa  $p < 0.05$ .

## 3.5 ESTUDO DE EFETIVIDADE E AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE INSULINAS ANALOGAS

### 3.5.1 Local de Realização

A coleta de dados foi realizada em Curitiba, em consultas a base de dados da Central de Medicamentos do Paraná e prontuários de pacientes disponíveis na 2ª. Regional de Saúde de Curitiba, Estado do Paraná. O desenvolvimento acadêmico da pesquisa ocorreu nas dependências da Universidade Federal do Paraná, Campus Botânico.

### 3.5.2 População

Pacientes com diagnóstico de Diabetes *mellitus* tipo 1, maiores de 18 anos, usuários exclusivos de insulina como tratamento.

#### 3.5.2.1 Critérios de inclusão

- Pacientes pertencentes ao protocolo de recebimento de insulinas análogas (Glargina ou Detemir) do ministério da saúde, cadastrados no programa do Estado do Paraná, há pelo menos 18 meses, contados a partir do primeiro resultado de hemoglobina glicada.
- Pacientes com pelo menos 2 exames de hemoglobina glicada
- Intervalo mínimo entre os exames inicial e final de 18 e máximo de 24 meses.

#### 3.5.2.2 Critérios de exclusão

- Pacientes com prontuários incompletos ou que tenham abandonado o uso do medicamento durante o período levantado. Pacientes que não tinham registro de retirada ou recebimento da medicação durante o período estipulado suficiente para realização do tratamento.

### 3.5.3 Determinação do tamanho amostral e randomização

O tamanho amostral foi calculado utilizando teste *t* para uma amostra, considerando os valores médios estimados de HbA1c na população de diabéticos tipo 1 do Brasil em 9,0% e nos pacientes da população do estudo em 9,5%, com 2,0% de desvio padrão. O valor de HbA1c da população geral foi estimada baseando-se nos achados de estudo populacional brasileiro publicado em 2010(MENDES *et al.*, 2010). O cálculo amostral foi realizado com auxílio do programa Biostat 5.0, aplicando um poder estatístico de 80% e nível alfa de 5% com teste bilateral. O tamanho da amostra foi estimado em 125 pacientes.

A seleção dos pacientes inscritos no programa de análogos de insulina na 2ª Regional do Paraná foi realizada de forma aleatória, considerando uma perda estimada de pacientes de 50% e com a meta de inclusão final de 150 pacientes. Assim, foram randomizados 300 pacientes, cujos prontuários foram avaliados para inclusão no estudo. A lista randomizada de pacientes foi gerada com auxílio do aplicativo online “Research Randomizer”, disponível para download em [www.randomizer.org](http://www.randomizer.org) (Anexo 2).

#### 3.5.4 Caracterização dos pacientes

O perfil dos participantes incluídos na pesquisa foi registrado em formulário de coleta de dados desenvolvido para o projeto, contendo informações sobre perfil sócio-demográfico, origem da prescrição e perfil farmacoterapêutico que foi avaliado quanto ao tipo de insulina, modalidade de tratamento e posologia.

#### 3.5.5 Controle Glicêmico

Os dados de hemoglobina glicada (HbA1c) e glicemia em jejum foram anotados a partir do prontuário e histórico de utilização de insulinas dos pacientes. Foram registrados todos os resultados disponíveis dos pacientes que tinham dados de pelo menos 18 meses de participação no programa.

#### 3.5.6 Análises Estatísticas

As análises estatísticas descritiva, normalidade, análise de variância (ANOVA) foram realizadas utilizando-se o programa estatístico SPSS Statistics 17.0. Os

dados contínuos com distribuição normal dispostos em média e desvio padrão e os dados com uma distribuição não normal dispostos em mediana e intervalo de confiança. Uma probabilidade menor que 5% ( $p < 0,05$ ) foi considerada significativa em todos os testes.

### 3.6 ANÁLISES DOS CUSTOS DIRETOS DOS TRATAMENTOS ANTIDIABÉTICOS

O cálculo dos custos do tratamento com insulinas análogas foi feito adotando-se a perspectiva do SUS enquanto pagador do tratamento. Foram considerados apenas os custos médicos diretos. Os componentes de custos incluídos foram: fornecimento de insulinas análogas de longa duração, insumos (seringas, agulhas e tiras para glucosímetro) e exames laboratoriais (hemoglobina glicada e glicemia em jejum).

Os dados referentes ao consumo real de medicamentos, exames e insumos foram obtidos por meio da análise dos prontuários dos pacientes incluídos no estudo. O custo do tratamento foi calculado individualmente para cada paciente, considerando-se um horizonte temporal de 24 meses a partir da data de inclusão no programa de insulinas análogas. Os custos também foram calculados como custo mensal médio e anual médio por paciente.

Para os exames, considerou-se o preço tabelado pelo SUS para esses serviços. Estes preços estão disponíveis no sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS (BRASIL, 2011b). O custo dos medicamentos foi avaliado com base no preço real pago pelo Centro de Medicamentos do Paraná (CEMEPAR) após processo licitatório no primeiro semestre de 2011.

Os resultados do levantamento dos custos do tratamento, realizado para o grupo de insulina análoga de ação lenta, foram analisados juntamente com os dados de efetividade do tratamento, utilizando-se como desfechos primários de efetividade a redução de valores de hemoglobina glicada A1c.

### 3.7 PRECEITOS ÉTICOS

Este projeto foi aprovado pelo comitê de ética do setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, protocolo de registro CEP/SD: 820.155.09.10 e também teve a concessão de campo de pesquisa aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde do Município de Curitiba-PR, sob o protocolo número: 33/2010 (Anexo 3).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 META-ANÁLISE

#### 4.1.1 Meta-análise de insulinas lentas

##### 4.1.1.1 Descrição dos artigos

Na busca sistemática foram encontrados 1238 artigos (figura 4). Parte destes foi excluída pela leitura dos resumos e parte pela leitura na íntegra dos artigos. Do total de artigos encontrado apenas 15 dos ensaios clínicos randomizados atenderam os critérios para inclusão. Do total de pacientes envolvidos nestes ensaios 2206 fizeram uso da insulina análoga glargina e 3658 de detemir (RASKIN *et al.*, 2000; RATNER *et al.*, 2000; ROSENSTOCK, PARK, ZIMMERMAN, 2000; HERMANSEN *et al.*, 2004; HOME *et al.*, 2004b; PORCELLATI *et al.*, 2004; RUSSELL-JONES *et al.*, 2004; DE LEEUW *et al.*, 2005; FULCHER, GILBERT, YUE, 2005; HOME *et al.*, 2005; PIEBER *et al.*, 2005; PIEBER *et al.*, 2007; BARTLEY *et al.*, 2008; BOLLI *et al.*, 2009; HELLER, KOENEN, BODE, 2009).



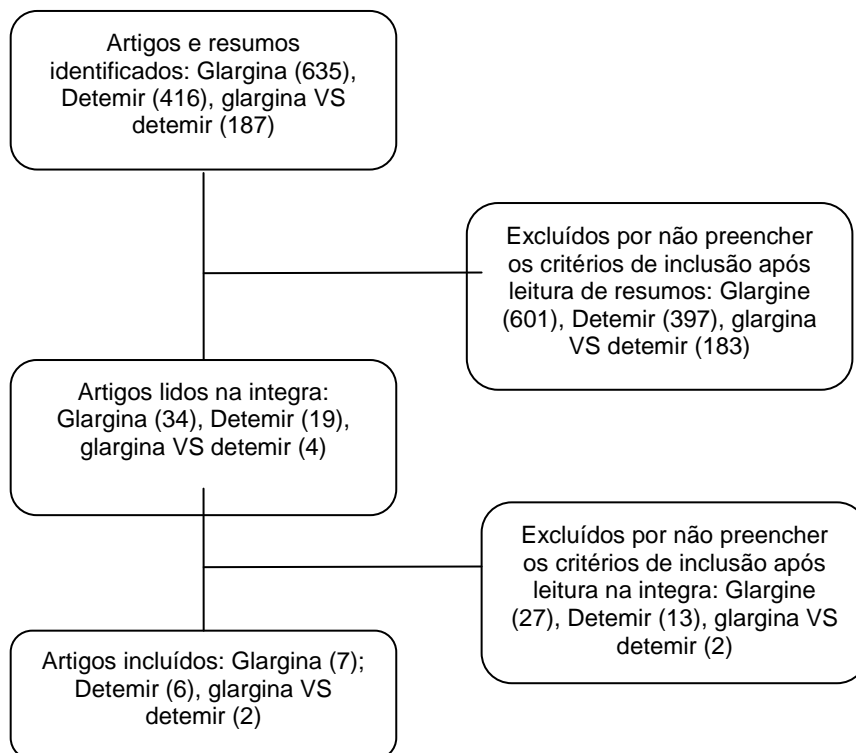


Figura 4. Diagrama de artigos encontrados, motivos de exclusão para insulinas de ação lenta.

Os participantes dos estudos incluídos que usavam insulina glargina apresentaram idade média de 38,04 anos (35 a 40,5 anos) e para os que usavam insulina detemir de 39,36 (35 a 40,7 anos). O tempo médio de duração dos estudos foi de 28 semanas (4 a 54 semanas) para glargina e de 34 (16 a 108 semanas) para detemir. Para as comparações de glargina vs. detemir a mediana de idade para esse grupo foi de 41,5 anos (41 a 42 anos) e a duração 81 semanas (54 a 108 semanas).

#### 4.1.1.2 Características e Qualidade Metodológica dos Estudos

O número de pacientes participantes de cada estudo, a duração dos ensaios, dosagem de insulina e esquema posológico podem ser observadas no quadro 3.

Quadro 3. Compilação e comparação dos artigos incluídos na meta-análise das insulinas de Resultados da análise dos artigos incluídos na meta-análise de insulinas lentas (Glargina e detemir).

Insulina / Autor	n	IMC Kg/m <sup>2</sup>	Idade	Duração do tratamento (semanas)	Dosagem U/Kg/Dia	Dosagem U/Kg/Dia	Esquema da Insulina Analoga
<b>Glarginae vs. NPH</b>					<i>Glargina</i>	<i>NPH</i>	
Home, 2005	585	24.9	39.0	28	0.27	0.28	BD
Porcellati, 2004	124	23.1	35.0	54	0.66	0.64	BD
Raskin, 2000	619	25.6	39.2	16	NA	NA	BD
Ratner, 2000	534	25.8	38.6	28	NA	NA	BD
Rosenstock, 2000A	344	24.3	37.7	4	NA	NA	BD
Bolli, 2009	175	23.5	40.5	30	0.28	0.32	BD
Fulcher, 2005	125	26.6	36.3	30	0.39	0.40	BD
<b>Detemir vs. NPH</b>					<i>Detemir</i>	<i>NPH</i>	
Bartley, 2008	495	24.7	35.0	108	0.37	0.36	Noite
De Leeuw, 2005	315	24.5	40.5	54	0.36	0.36	M+BD
Hermansen, 2004	585	24.8	39.0	18	0.44	0.38	M+BD
Home, 2004a	585	25.2	39.8	16	0.48	0.48	12/12h
Home, 2004b	271	25.2	39.6	16	0.48	0.48	BD+M
Pieber, 2005a	268	25.2	40.0	16	0.35	0.32	M+D
Pieber, 2005b	261	25.2	40.7	16	0.34	0.32	M+BD
Russell-Jones, 2004	747	25.3	40.3	28	0.31	0.31	BD
<b>Glargine vs. Detemir</b>					<i>Glargina</i>	<i>Detemir</i>	<i>Glargina /Detemir</i>
Pieber, 2007	320	25.6	41.0	108	0.39	0.36	AJ /Noite
Heller, 2010	443	26.5	42.0	54	0.40	0.33	AJ/ M +BD

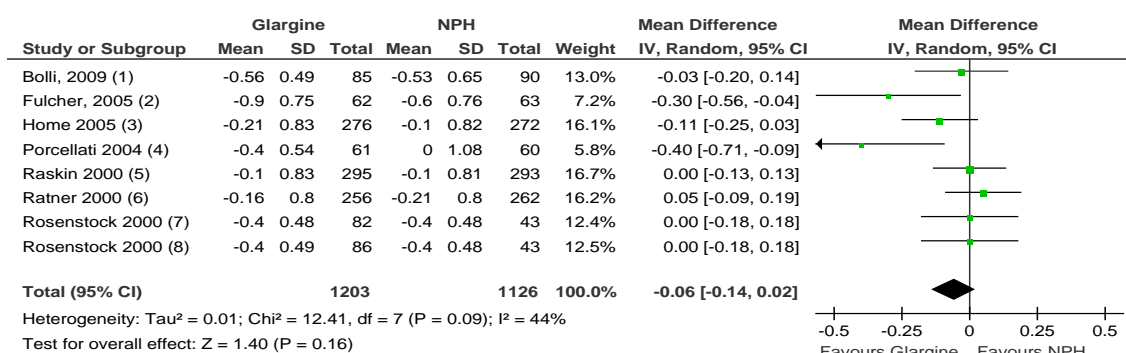
BD= bedtime (ao deitar); M=matutino, AJ= antes do jantar

A qualidade dos estudos, que é avaliada segundo modelo de detecção do risco de viés proposto pela Colaboração Cochrane e Jadad, não foi um fator de exclusão, pois essa variação se deve às características visuais das insulinas utilizadas (líquido turvo) que não permitem que o ensaio clínico seja duplo cego. Assim, o método de mascaramento torna-se inadequado. Os critérios de alocação dos pacientes nos estudos raramente foram descritos. Um fato importante também observado foi que parte dos artigos incluídos da insulina detemir 6 (85,7%) e glargina 2 (40%) correspondiam a estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas (entre elas: Novo Nordisk A/S, Denmark; Sanofi and Glaxo, Eli Lilly, Aventis, GlaxoSmithKline, Abbott, Roche, Pliva and Belupo).

#### 4.1.1.3 Eficácia das insulinas em pacientes DM tipo 1

A figura 5 mostra a diferença no controle glicêmico através da redução dos valores de hemoglobina glicada em pacientes tratados com as insulinas glargina vs NPH.

Em relação a concentração de HbA1c de pacientes tratados com insulina Glargina vs NPH não foram observados resultados estatisticamente significativos que favoreçam algum dos tratamentos (MD -0.06 [95% CI -0.14 to 0.02] %;  $p=0.16$ ).



- (1) Glargine at dinner + lispro at each meal or NPH at bedtime+ lispro at each meal (30 Weeks)
- (2) Glargine bedtime + lispro at each meal or NPH at bedtime+ lispro at each meal (30 Weeks)
- (3) Glargine at bedtime + Regular meal time vs NPH at bedtime or in morning and bedtime + Regular meal time (28 Weeks)
- (4) Glargine at dinner vs NPH + lispro at each meal or NPHat bedtime + lispro at each meal (54 Weeks)
- (5) Glargine once a day + lispro meal time vs NPH twice a day + lispro meal time (16 Weeks)
- (6) Glargine at bedtime + Regular meal time vs NPH bedtime or morning and bedtime + Regular meal time (28 Weeks)
- (7) Glargine Zinc 80ug/ml bedtime + Regular meal time vs NPH at bedtime or breakfast and bedtime + Regular mealtime (4 Weeks)
- (8) Glargine Zinc 30ug/ml bedtime + Regular meal time vs NPH at bedtime or breakfast and bedtime + Regular mealtime (4 Weeks)

Figura 5. Valores de diferença de média (MD) da redução de HbA1c de estudos em adultos com diabetes tipo 1 que receberam insulina Glargina vs. NPH, usando o

método do inverso da variância (modelo de efeito randômico). A média estimada dos resultados do pool de ensaios clínicos randomizados incluídos na meta-análise representados pelo diamante. Os valores são representados por média  $\pm$  desvio padrão. Cada linha horizontal representa o resultado de um ensaio clínico, sendo a posição do quadrado os valores médios do resultado do ensaio clínico e a linha horizontal representa o IC 95%. O diamante representa o resultado da meta-análise.

A heterogeneidade dos estudos foi moderada (44%), o que significa que há uma variabilidade metodológica, que pode ter sido determinada pelo estudo de Porcellati (PORCELLATI *et al.*, 2004), uma vez que neste estudo os pacientes foram avaliados por um período de tempo maior que nos demais. A retirada hipotética deste estudo reduziu a heterogeneidade para 0%, sem alterar, no entanto, o resultado final, ou seja, continua não existindo diferença significativa entre os dois tratamentos. O estudo de Rosenstock (ROSENSTOCK, PARK, ZIMMERMAN, 2000) tem uma duração de apenas 4 semanas, fato que o diferencia metodologicamente dos demais estudos. No entanto, na análise de sensibilidade constatou-se que a retirada hipotética desse ensaio clínico não produziu mudanças significativas na heterogeneidade, tampouco nos resultados de redução de HbA1c.

Pacientes que utilizaram insulina detemir uma vez ao dia (Figura 6) não apresentaram resultados estatisticamente significativos de redução de HbA1c: (Média Ponderada das Diferenças -0.11, IC 95% [-0.32, 0.11]), e apresentaram uma heterogeneidade elevada ( $I^2 = 71\%$ ).

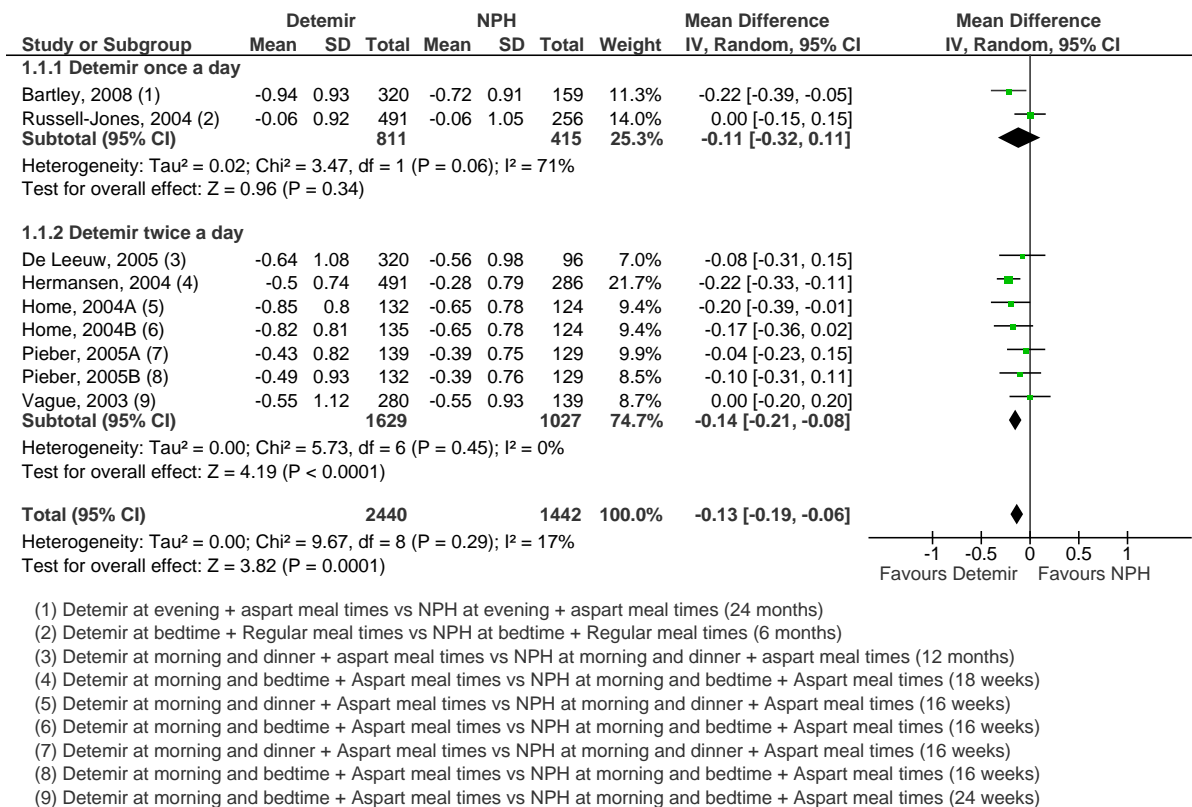


Figura 6. Valores de diferença de média (MD) da redução de HbA1c de estudos em adultos com diabetes tipo 1 que receberam insulina Detemir versus insulina NPH, usando o método do inverso da variância (modelo de efeito randômico). A média estimada dos resultados do pool de ensaios clínicos randomizados incluídos nada meta-análise. Os valores são representados por média  $\pm$  desvio padrão. Cada linha horizontal representa o resultado de um ensaio clínico, sendo a posição do quadrado os valores médios do resultado do ensaio clínico e a linha horizontal representa o IC 95%. O diamante representa o resultado da meta-análise.

Pacientes que utilizaram insulina detemir duas vezes ao dia (Figura 6) não apresentaram resultados estatisticamente significativo de redução de HbA1c: (Média Ponderada das Diferença -0.11, IC 95% [-0.32, 0.11]), e apresentaram uma heterogeneidade elevada ( $I^2 = 71\%$ ). Os motivos que levaram a essa alta heterogeneidade entre os estudos podem estar relacionados com o baixo número de publicações com esse tipo de metodologia, onde pequenas variações entre os resultados podem ocasionar impacto no resultado final da análise. Quando se avalia o mesmo parâmetro na posologia de duas vezes ao dia, os resultados foram

significativos em favor da insulina detemir (peso da média da diferença -0.14, 95% IC [-0.21, -0.01]). Não foi encontrada heterogeneidade entre os estudos incluídos nessa análise ( $I^2 = 0\%$ ). Quando analisados em conjunto os resultados dos dois esquemas de administração observa-se que também foram favoráveis a insulina detemir (peso da média da diferença -0.12, 95% IC [-0.19, -0.06]). O valor de  $I^2 = 17\%$  é considerado baixo, ou seja, isso indica que a variabilidade clínica ou metodológica dos estudos incluídos é pequena.

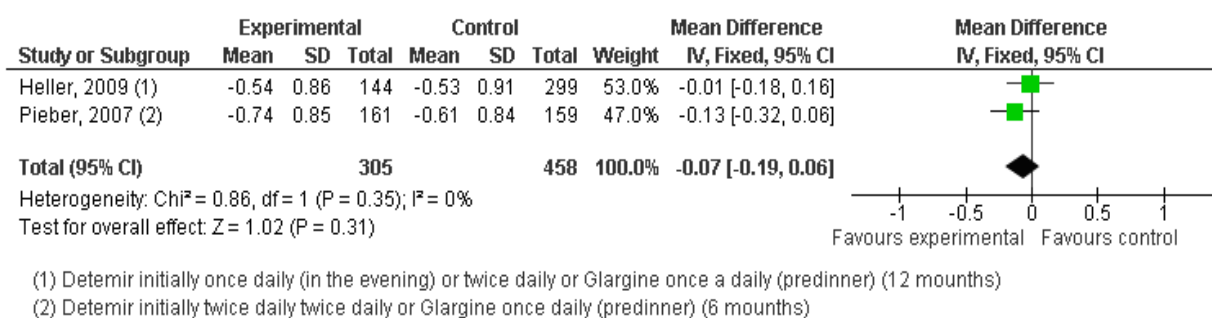


Figura 7. Valores de diferença de média (MD) da redução de HbA1c de estudos em adultos com diabetes tipo 1 que receberam insulina Glargina versus Detemir, usando o método do inverso da variância (modelo de efeito randômico). A média estimada dos resultados do pool de ensaios clínicos randomizados incluídos nada meta-análise. Os valores são representados por média  $\pm$  desvio padrão. Cada linha horizontal representa o resultado de um ensaio clínico, sendo a posição do quadrado os valores médios do resultado do ensaio clínico e a linha horizontal representa o IC 95%. O diamante representa o resultado da meta-análise.

A Comparação direta do tratamento glargina vs. detemir (uma ou duas vezes por dia) figura 7, não mostrou diferenças significativas na alteração média da HbA1c. O MD observado para ambos os regimes foi de -0.07% [IC 95%, -0.19 a 0,06].

A meta-análise de múltiplos tratamentos apresentou os seguintes resultados Glargina versus NPH [-0,07 (-0,16; 0,03)], Detemir vs NPH [-0,07 (-0,16; 0,02)] e

Glargina versus Detemir [-0,00 (-0,11; 0,11)] sendo possível observar que não existem diferenças significativas entre os tratamentos.

O Rank de probabilidade de escolha das insulinas de ação longa esta representada na Fig. 8.

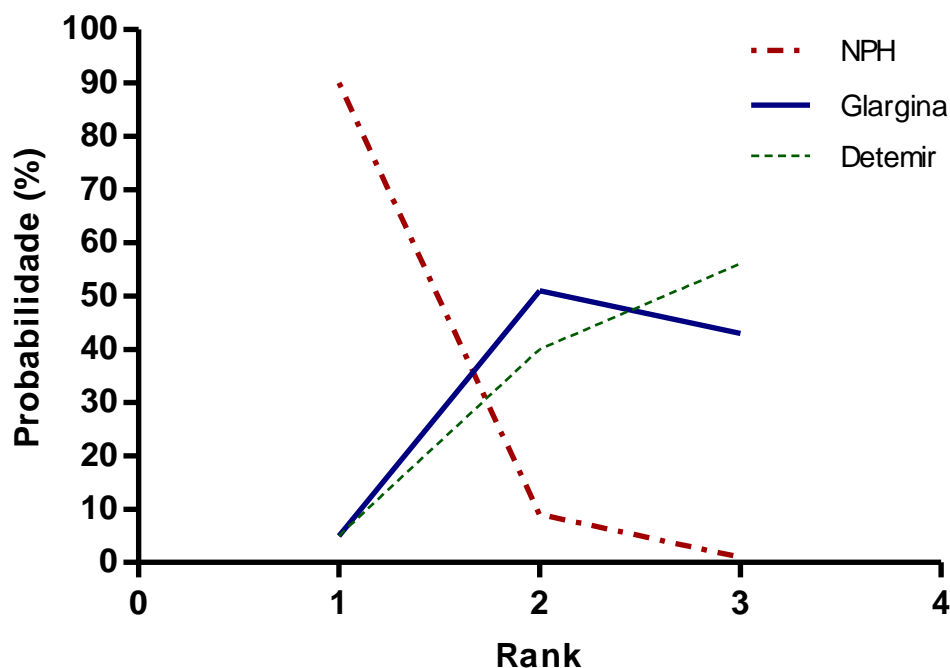


Figura 8. Ranking e probabilidade para eficácia das insulinas glargina, detemir e NPH em pacientes adultos com diabetes tipo 1.-Sendo Rank 1 a insulina com maior probabilidade de ser a primeira opção de escolha, Rank 2 a insulina com maior probabilidade de ser a segunda opção de escolha, Rank 3 a insulina com maior probabilidade de ser a terceira a opção de escolha.

Estes resultados mostram que a primeira opção é NPH com uma probabilidade de 87%, em segundo lugar Glargina com uma probabilidade de 53% e a terceiro lugar a Detemir com uma probabilidade de 46%. O resultado do fator da escala de potencial de redução (PRRS) é 1, mostrando que os dados são consistentes entre as análises diretas e indiretas, conforme indica o programa Aggregate Data Drug Information System (ADDIS, 2011). Os resultados encontrados estão de acordo com os critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes que recomenda se esgotar a possibilidade de utilização de insulina humana para depois se fazer a substituição para insulina análoga (SBD, 2006).

#### 4.1.1.4 Segurança e Tolerabilidade de insulina em pacientes DM tipo 1

Ao se comparar os tratamentos com insulinas análogas (glargina e detemir) vs NPH para o desfecho de episódios de hipoglicemias (Tabela 4). Os resultados foram inconsistentes para as duas insulinas análogas analisadas. Não foi observada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre elas OR (0.88 [0.52, 1.51]), IC 95%,  $I^2 = 83\%$ . Essa heterogeneidade encontrada é classificada como elevada e recebe influencia dos dados do ensaio clinico publicado por Vague(VAGUE *et al.*, 2003), pois na análise de sensibilidade, quando este é retirado a heterogeneidade reduz-se para 52%, valor considerado moderado. Os motivos para esse resultado são devido à dose da insulina análoga detemir (0,83UI/kg/dia) e NPH (0,44 UI/kg/dia) ser maiores que nos demais ensaios clínicos que apresentam doses diárias entre 0,31-0,44UI/kg para análoga e 0,32-0,36UI/kg para NPH. A robustez desse resultado é elevada porque apesar dessa diferença metodológica o resultado final não foi alterado, ou seja, não houve diferença entre os tratamentos para esse desfecho. A comparação direta de glargina vs detemir relativo ao desfecho de episódios de hipoglicemia (2.05 [0.98, 4.29]) e episódios noturnos de hipoglicemia (1.24 [0.83, 1.84]) não mostraram diferenças nos resultados estatisticamente significativos para estes desfechos.



Tabela 4. Comparações de segurança e tolerabilidade de insulinas análogas glargina e detemir vs NPH.

Desfechos	Estudos	Tamanho da amostra	Insulina análoga		NPH		Odds Ratio, M.H., random, [95%CI]	I <sup>2</sup> , %
			Eventos	Total	Eventos	Total		
<b>Glargina</b>								
Pacientes com algum episódio de hipoglicemia	5	2067	764	1027	771	1040	1.12 [0.69 to 1.81]	66
Pacientes com episódios noturnos de hipoglicemia	4	2016	439	859	424	1157	1.93 [0.78 to 4.79]	95
<b>Detemir</b>								
Pacientes com algum episódio de hipoglicemia	8	3147	1794	2265	1103	1353	0.88 [0.52 to 1.51]	83
Pacientes com episódios noturnos de hipoglicemia	8	2513	1207	2086	825	1306	0.91 [0.52 to 1.60]	90
Abandono devido a eventos adversos	6	2392	42	1424	6	968	3.74 [2.08, 6.75] *	0
Abandono devido à falta de eficácia	6	2999	9	1908	13	1091	0.36 [0.15, 0.86]**	25
Desfechos	Estudos	Tamanho da amostra	Glargina		Detemir		Odds Ratio, M.H., random, [95%CI]	I <sup>2</sup> , %
			Eventos	Total	Eventos	Total		
Pacientes com algum episódio de hipoglicemia	2	763	170	303	174	460	2.05 [0.98, 4.29]	78
Pacientes com episódios noturnos de hipoglicemia	2	763	89	303	86	460	1.24 [0.83, 1.84]	0
Abandono devido a eventos adversos	2	763	5	303	9	460	0.94 [0.26, 3.32]	14
Abandono devido à falta de eficácia	2	763	10	303	6	460	2.90 [0.53, 15.97]	34

Os episódios de hipoglicemia noturna representados na Tabela 4 também não foram estatisticamente significativas (OR 0.91 [0.52, 1.60]), a heterogeneidade entre os estudos foi de 90%, valor reduzido a 70% pela retirada do ensaio clínico de Pieber (2005). Não foram encontradas diferenças metodológicas ou estatísticas que justifiquem esse resultado. Na meta-análise publicada por Plank et al. (2005) e Rosenstock et al. (2005) os resultados de heterogeneidade foram semelhantes os encontrados neste estudo (PLANK *et al.*, 2005; ROSENSTOCK *et al.*, 2005).

A tolerabilidade foi avaliada apenas para insulina detemir por falta de dados nos ensaios clínicos de glargina. O número total de pacientes e eventos para os tratamentos podem ser observados na tabela 4. No abandono por causa de eventos adversos os resultados favorecem a insulina NPH (OR 4.32 [1.94, 9.61]), pois esse desfecho foi mais freqüente com a insulina análoga. A heterogeneidade foi de 0%, mostrando que não existem diferenças metodológicas ou estatísticas significativas entre os estudos. As insulinas análogas lentas quando comparadas entre si, mostram (OR 0.94 [0.26, 3.32]), a heterogeneidade foi baixa 14%, não sendo estatisticamente diferente o abandono por eventos adversos entre insulina glargina e detemir. A tolerabilidade avaliada no prisma da falta de eficácia o resultado foi favorável a detemir, ou seja, o número de pacientes que abandonaram o tratamento por esse motivo foi significativamente maior entre os pacientes que utilizaram insulina humana de ação lenta ( $p=0,02$ ). Entre as meta-análises encontradas nenhuma se refere a esse tipo de análise.

A falta de eficácia como motivo de abandono também foi avaliada e para esse desfecho, sendo que este foi observado com maior freqüência entre os pacientes tratados com insulina NPH 13 (1091) que para os tratados com detemir 9 (1908). Esse desfecho apresentou 25% de heterogeneidade, que se reduz a 0% com a retirada do estudo de Russell-Jones (RUSSELL-JONES *et al.*, 2004). Nesse ensaio clínico utiliza-se insulina detemir e NPH apenas uma vez ao dia e esse pode ser o motivo metodológico que o diferencia, pois a posologia utilizada para insulina NPH nos demais estudos incluídos é duas vezes ao dia. A meta-análise que compara glargina e detemir não mostrou nenhuma diferença significativa entre elas (OR 2.90 [0.53, 15.97,  $I^2$  34]).

Estudos recentes mostram diferenças entre os análogos de insulina de ação lenta vs. insulina NPH em termos de hemoglobina A1c entre adultos com diabetes

tipo 1 (diferença de média para a insulina glargina: -0,11%, IC 95% -0,21%; - 0,02%; para insulina detemir: (-0,06%, IC 95% -0,13%; 0,02%) e entre adultos com diabetes tipo 2 (diferença média para a insulina glargina: -0,05%, IC 95% -0,13% para 0,04%; insulina detemir: (0,13%, IC 95% 0,03% para 0,22%). Benefícios em termos de redução de hipoglicemia foram inconsistentes(SINGH *et al.*, 2009).

Em meta-análise publicada, os análogos de ação prolongada foram associados com um risco reduzido de hipoglicemia noturna e grave [OR (IC 95%) 0,69 (0,55; 0,86) e [OR (IC 95%) 0,73 (0,60; 0,89), respectivamente,  $p < 0,01$ ](MONAMI, MARCHIONNI, MANNUCCI, 2009). Estudo publicado por Garg em 2010 observou um menor risco com insulina glargina para hipoglicemia sintomática ou nenhuma diferença no risco. Estas diferenças foram mais marcantes nos estudos que a insulina NPH foi administrada uma vez por dia. Esses resultados são reflexos das recomendações para a redução da dose de 20-30%, quando ocorre a transição de uma vez por dia da insulina NPH para a insulina glargina, oferecendo ao mesmo tempo igual ou superior eficácia geral com doses mais baixas(GARG, 2010).

Como todas as meta-análises, a metodologia tem suas limitações. Primeiro alguns ensaios publicados são crossover e não foram incluídos na meta-análise. Segundo houve grande heterogeneidade entre os ensaios clínicos para alguns resultados. Terceiro a qualidade dos estudos incluídos na meta-análise foi variável, devido principalmente à dificuldade de mascaramento de insulina entre os grupos. Em quarto lugar, não foram incluídos nesse estudo os resultados de segurança, tais como ganho de peso médio ou episódios hipoglicêmicos por paciente. É possível que, para estes resultados existam diferenças significativas entre os análogos da insulina, comparados entre si ou com insulina NPH.

## 4.2 META-ANÁLISE DE INSULINAS ULTRA-RÁPIDAS

### 4.2.1 Descrição dos artigos

Nas buscas realizadas nas bases de dados para insulinas de ação rápida (aspart, lispro e glulisina) foram encontrados 681 artigos para aspart, 945 artigos para lispro, e 240 artigos para glulisina, conforme mostra a figura 9.

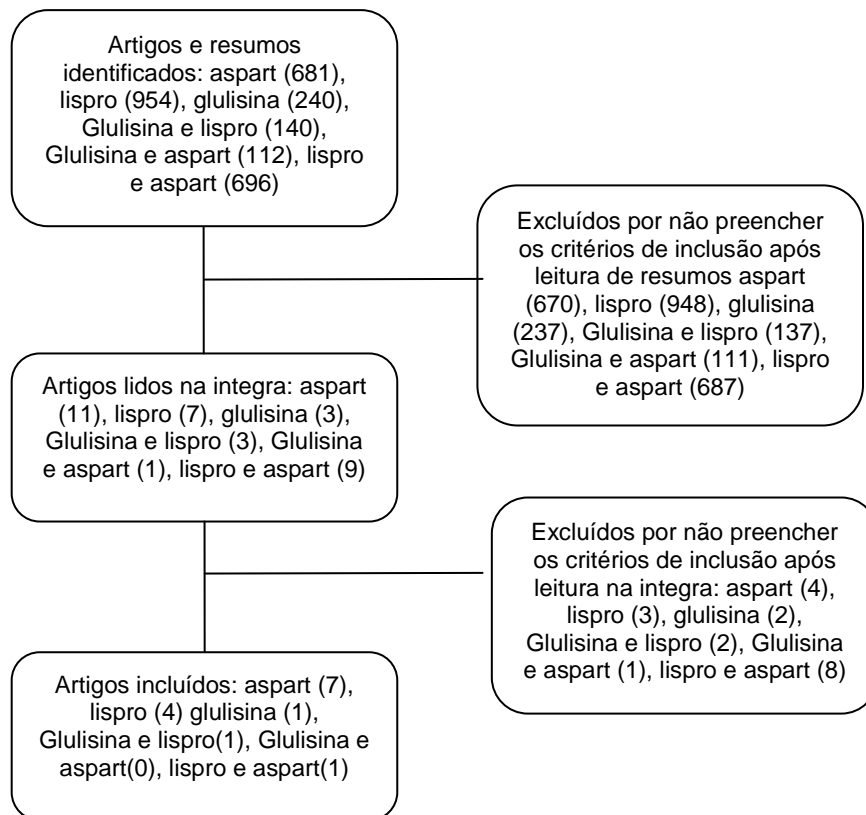


Figura 9. Diagrama de artigos encontrados, motivos de exclusão para insulinas de ação rápida.

Do total de artigos encontrados apenas 14 compreendiam ensaios clínicos randomizados que atenderam os critérios para inclusão (GARG *et al.*, 1995; ANDERSON *et al.*, 1997; CIOFETTA *et al.*, 1999; HOME, LINDHOLM, RIIS, 2000; RASKIN *et al.*, 2000; BODE, STRANGE, 2001; TAMAS *et al.*, 2001; BODE *et al.*, 2002; DEVRIES *et al.*, 2003; GARG, ROSENSTOCK, WAYS, 2005; HOME *et al.*, 2006; KAWAMORI *et al.*, 2009). Destes, sete são da insulina análoga aspart, quatro da lispro, e um da glulisina vs. R (regular), um comparando glulisina vs. lispro, e um comprando lispro vs. aspart. Um total 5733 pacientes estavam envolvidos nestes estudos. A mediana de idade dos participantes de acordo com o tipo de insulina foi de 38 anos (35,8-42,8) para insulina aspart vs. R e 32,1 anos (23,5-42,8) para insulina lispro vs. R e 40,3 anos para insulina glulisina vs. R. A mediana do tempo médio de duração dos estudos foi de 24 semanas (7-64); 56 semanas (12-56) e 12 semanas para aspart, lispro e glulisina vs. Regular respectivamente. O estudo

realizado por Bode, 2002 está incluído em 3 braços do estudo (Lispro vs. NPH; Aspart vs. NPH e Lispro vs. Aspart). O conjunto dos dados extraídos após análise dos artigos incluídos na meta-análise das insulinas de ação rápida são representados no quadro 4.

Quadro 4. Compilação e comparação dos artigos incluídos na meta-análise das insulinas de ação rápida (valores médios) para Aspart, Lispro e Glulisina.

Insulina / Autor	N	IMC	Dosagem	Idade média	Duração tratamento	Esquema de insulinização	Desfechos
		Kg/m <sup>2</sup>	U/Kg/Dia		(semanas)		
<b>Aspart vs. Regular</b>							
Bode, 2001	29	25	0,28	36	7	Aspart imediatamente antes das refeições e insulina humana R 30 min. antes das refeições	HbA1c, episódios de hipoglicemia total e noturno.
Bode, 2002	118	25,8	0,35	42,8	16	Aspart imediatamente antes das refeições e insulina humana R 30 min. antes das refeições	HbA1c, episódios de hipoglicemia total e noturno.
DeVries, 2003	367	25,6	0,44	36,9	64	No momento da refeição	HbA1c, episódios de hipoglicemia total e noturno.
Home, 2000	1065	25	0,4	38	24	Antes das refeições	HbA1c, episódios de hipoglicemia total e noturno.

Home, 2006	598	24,9	0,4	38,8	24	Antes das refeições	HbA1c, episódios de hipoglicemia total e noturno.
Raskin, 2000	882	25,7	0,37	39,2	24	Aspart imediatamente antes das refeições e insulina humana R 30 min. antes das refeições	HbA1c, episódios de hipoglicemia total e noturno.
Tamás, 2001	419	24,1	0,4	35,8	12	Aspart imediatamente antes das refeições e insulina humana R 30 min. antes das refeições	HbA1c, episódios de hipoglicemia total e noturno.
<b>Lispro vs. R</b>							
Anderson, 1997	336	24,3	0,32	32,1	56	Antes das refeições	HbA1c, média de hipoglicemia
Bodi, 2002	87	25,8	0,35	42,8	16	Lispro imediatamente antes das refeições e insulina humana R 30 min. antes das refeições	HbA1c, episódios de hipoglicemia total e noturno
Ciofetta, 2002	16	23,5		33,4	12	No momento da refeição	HbA1c, episódios de hipoglicemia total e noturno
Garg, 1995	39	25,3	0,45	22,5	56	Lispro 5-15 min. antes das refeições e insulina humana R 20-40 min. antes das refeições	HbA1c, episódios de hipoglicemia total e noturno

Recansens, 2003	55	21,2	Dose para manutenção glicemia plasmática entre 3,9 a 7 mmol/l	23,6	56	Lispro imediatamente antes das refeições e insulina humana R 30 min. antes das refeições	Episódios de hipoglicemia
<b>Glulisina vs. R</b>							
Garg, 2005	860	27,2	0,41	40,3	12	Glulisina 20 mim antes das refeições	HbA1c, episódios de hipoglicemia total e noturno
<b>Glulisina vs. Lispro</b>							
Kawamori, 2009	267	22,96	0,41/0,44	38,9	28	Antes das refeições	HbA1c, episódios de hipoglicemia total e noturno
<b>Lispro e Aspart</b>							
Bodi, 2002	87	25,8	0,35	42,8	16	Aspart e lispro imediatamente antes das refeições	HbA1c, episódios de hipoglicemia total e noturno

\* NA não avaliado

#### 4.2.2 Avaliação da qualidade dos estudos

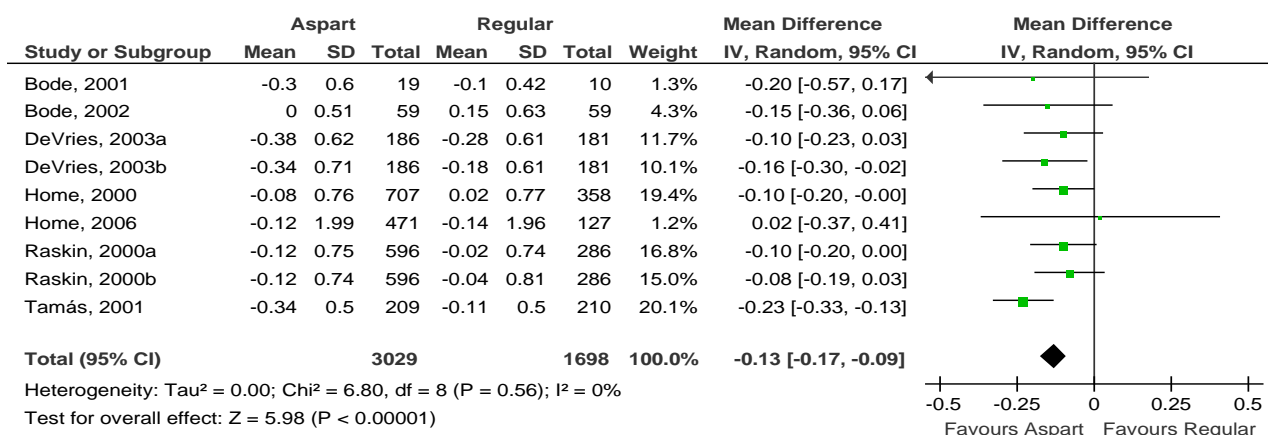
A avaliação dos estudos por meio do método descrito por Jadad (JADAD *et al.*, 1996) e também pela avaliação do risco de viés proposto pela Cochrane revelou que os artigos incluídos têm qualidade metodológica fraca, pois todos os artigos são *open label*, ou seja, não possuem mascaramento do medicamento na administração, além disso, apenas o estudo de De Vries (2003) descreve o método de randomização pelo qual os pacientes foram submetidos para definir o grupo ao qual o mesmo iria pertencer. A dificuldade de cegamento é devido às características

farmacocinéticas das insulinas, tendo em vista que a insulina regular deve ser administrada 30 minutos antes das refeições e a insulina de ação rápida análoga imediatamente antes das refeições, conforme observado nos ensaios clínicos incluídos nessa meta-análise (GARG *et al.*, 1995; ANDERSON *et al.*, 1997; CIOFETTA *et al.*, 1999; HOME, LINDHOLM, RIIS, 2000; RASKIN *et al.*, 2000; BODE, STRANGE, 2001; TAMAS *et al.*, 2001; BODE *et al.*, 2002; DEVRIES *et al.*, 2003; GARG, ROSENSTOCK, WAYS, 2005; HOME *et al.*, 2006; KAWAMORI *et al.*, 2009).

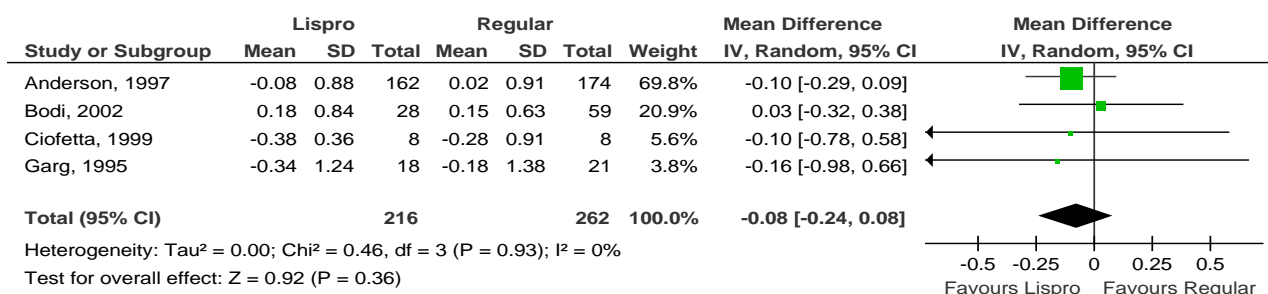
#### 4.2.3 Eficácia das insulinas análogas de ação rápida

A eficácia das insulinas foi medida por meio do desfecho redução de HbA1c. A figura 11 (A) mostra que o tratamento com insulina aspart é mais efetivo do que aqueles com insulina regular MD -0,13 IC95% (-0,17; -0,09),  $p < 0,00001$ , com pouca variabilidade entre os estudos, o que mostra o valor de heterogeneidade ( $I^2 = 0\%$ ). Enquanto que nos pacientes tratados com insulina lispro (Figura 11 b) o resultado da meta-análise não apresentou diferença estatisticamente significativas para eficácia quando comparados com regular  $p = 0,36$ , MD -0,08; IC95% (-0,24; 0,8) a avaliação da sensibilidade que o estudo é robusto e a regularidade entre os resultados dos estudos é demonstrada pela ausência de heterogeneidade (0%).





(A)



(B)

Figura 10. Gráfico de Floresta mostrando a diferença média (MD) com base na redução de HbA1c no final dos estudos em adultos com diabetes tipo 1 que receberam Aspart (a) ou Lispro (b) x insulina NPH, usando o método do inverso da variância (modelo de efeito randômico). Os valores são representados por média  $\pm$  desvio padrão. Cada linha horizontal representa o resultado de um ensaio clínico, sendo a posição do quadrado os valores médios do resultado do ensaio clínico e a linha horizontal representa o IC 95%. O diamante representa o resultado da meta-análise.

Em meta-análise publicada por Plank, 2005 (PLANK *et al.*, 2005) as insulinas análogas de ação curta também se mostraram mais efetivas que a insulina regular para diabetes tipo 1 MD -0,12; IC95% (-0,17; -0,07). Resultados semelhantes foram encontrados para pacientes diabéticos tipo 2, onde as insulinas análogas promoveram uma melhora no controle glicêmico, observado por meio de HbA1c, MD -0,10; IC95% (-0,01; -0,19), p=0, 037(MANNUCCI, MONAMI, MARCHIONNI, 2009). Esses resultados corroboram com os encontrados nesse estudo.

Ainda para o desfecho de eficácia na revisão sistemática foi encontrado um artigo que compara insulina glulisina vs insulina regular, um ensaio clínico comparando insulina glulisina vs lispro e um comparando aspart vs lispro, não sendo possível realizar uma meta-análise dessas comparações, pois somente realizam-se meta-análises quando existem pelo menos 2 ensaios clínicos sobre o assunto, os resultados de redução de HbA1c desses estudos são mostrados na tabela 5.

Tabela 5. Valores de redução de HbA1c para as comparações glulisina vs insulina regular, glulisina vs lispro e aspart vs lispro.

Comparação	Autor/ano	Redução de HbA1c±DP		p valor
Glulisina vs. Regular	Garg, 2005	Glulisina	Regular	P=0.670
		*AR -0,26±0,65	-0,13±0,66	
		**PR -0,11±0,65	-0,13±0,66	
Glulisina vs. Lispro	Kawamori, 2009	Glulisina	Lispro	Não consta
		0,10±0,71	0,03±0,58	
Aspart vs. Lispro	Bode, 2002	Aspart	Lispro	Não consta
		0,00±0,51	0,18±0,84	

\*AR, Antes das Refeições, \*\* PR, Após as Refeições

É possível observar que existem pequenas diferenças entre os tratamentos, no entanto não foi realizada meta-análise direta para esse desfecho, tendo em vista que foi encontrado apenas um estudo para cada tipo de tratamento que atendessem os critérios pré-estabelecidos na pergunta da pesquisa. A tabela 6 apresenta resultados de meta-análise indireta para insulinas análogas de ação rápida usando como comparador comum insulina regular.

Tabela 6. Resultante meta-análise mista de múltiplos tratamentos.

<b>Combinações de tratamentos</b>	<b>MD* [IC95%**]</b>
Aspart r vs Regular	-0,15 (-0,24; - 0,06), p=0,41
Lispro vs Regular	-0,11 (-0,25; 0,04), p=0,95
Glulisina vs Regular	-0,10 (-0,25; 0,05), p=0,51
Aspart vs Lispro	0,04 (-0,12; 0,21), p=0,37
Aspart vs Glulisina	0,05 (-0,12; 0,23), p= NA***
Lispro vs. Glulisina	-0,01 (-0,15; 0,17), p=0,46

\* MD diferença da média, \*\*IC95% intervalo de confiança de 95%, \*\*\* NA (não avaliado). Valores de  $p > 0,05$  significa concordância entre os resultados das comparações diretas e indiretas.

De acordo com os valores de diferença de média e IC95%, para o desfecho redução de HbA1c, é possível observar que existe diferença estatisticamente significativa entre a insulina aspart e regular [MD -0,15 IC95% (-0,24; - 0,06)],  $p = 0,41$  que favorecem a insulina regular. O valor de  $p$  de todas as comparações mostrou que os resultados das meta-análises diretas e indiretas são consistentes, tendo em vista que valores de  $p < 0,05$  são considerados valores consistentes. Para a comparação entre Aspart vs Glulisina não existe, pois ele avalia a consistência entre os resultados de meta-análise direta e indireta, e para esta comparação só temos valores apresentados de comparações indiretas. A figura 11 caracteriza o ranking das insulinas analisadas, ordenando-as de forma decrescente de escolha.

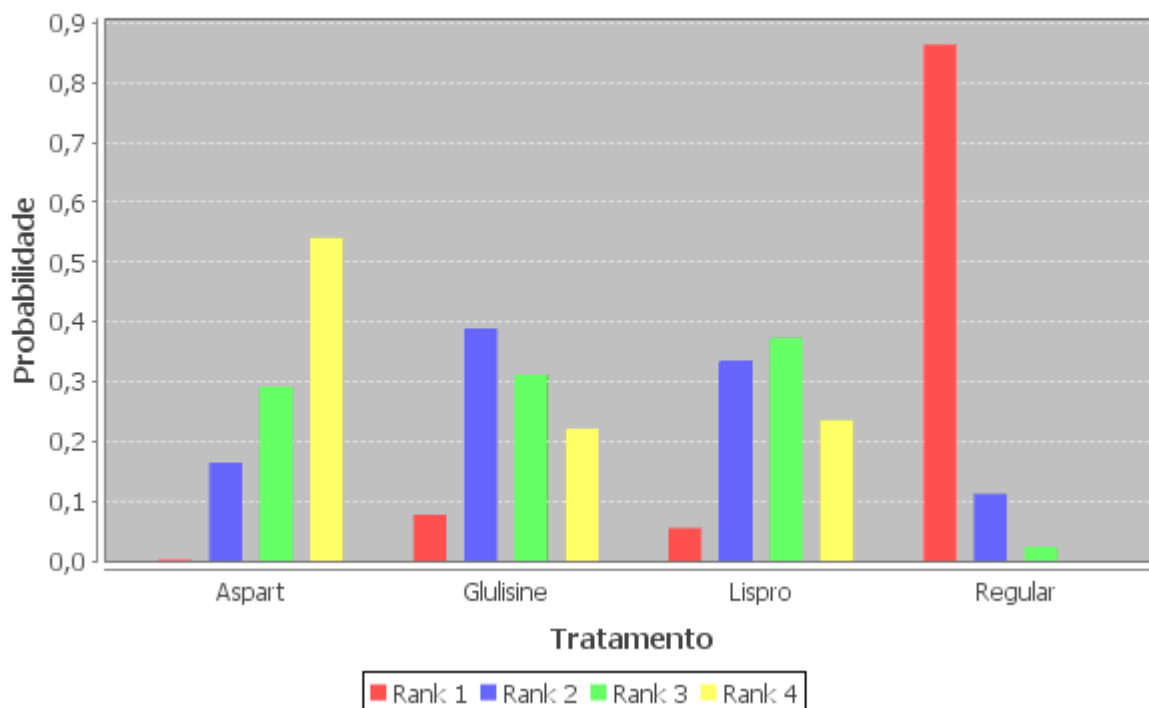


Figura 11. Comparação do ranking e probabilidade para eficácia das insulinas de ação rápida (Aspart, Lispro, Glulisina e Regular) para o tratamento de diabetes *mellitos* tipo 1. Sendo Rank 1 a insulina com maior probabilidade de ser a primeira opção de escolha, Rank 2 a insulina com maior probabilidade de ser a segunda opção de escolha, Rank 3 a insulina com maior probabilidade de ser a terceira a opção de escolha, Rank 4 a insulina com maior probabilidade de ser a quarta opção de escolha.

A análise dos resultados de redução da concentração de HbA1c por meio do software ADDIS que realiza análise conjuntamente as comparações diretas e indiretas e representa-os em gráfico, mostra que a insulina de ação rápida que tem maior probabilidade de ser a primeira escolha para o tratamento de DM tipo 1 é a insulina regular, seguida pelas insulinas análogas glulisina, lispro e finalmente aspart.

Os resultados encontrados mostram pequenas diferenças no controle de HbA1c entre as insulinas análogas de ação rápida e insulina regular humana, dados que estão de acordo com os obtidos por outros autores (JANSSON *et al.*, 1998; RECASENS *et al.*, 2003; SIEBENHOFER *et al.*, 2004b; PLANK *et al.*, 2005; FORST, PFÜTZNER, 2007).

As insulinas de ação rápida apresentaram resultados consistentes. Comparações diretas e indiretas não revelam diferença significativa entre as insulinas humanas e análogas na redução da HbA1c. Portanto, embora exista um ranking que considera a melhor opção na escolha das insulinas, a diferença de eficácia entre elas é pequena. Estes dados são consistentes com comparações diretas já publicadas (PLANK *et al.*, 2005).

#### 4. 2.4 Segurança e tolerabilidade de insulinas análogas de ação ultra-rápida

Desfechos de segurança e tolerabilidade podem ser vistos na tabela 7.

Tabela 7. Compilação e comparação dos artigos incluídos na meta-análise das insulinas de ação ultra rápida (valores médios).

Desfechos	Estudos	Tamanho da amostra	Insulina análoga		NPH		Odds Ratio, M.H., [95%CI]	I <sup>2</sup> , %
			Eventos	Total	Eventos	Total		
<b>Aspart</b>								
Pacientes com algum episódio de hipoglicemia	5	1763	35	1038	37	715	0.71 [0.43, 1.16]	0
Abandono por eventos adversos	5	2308	611	1522	292	786	1.21 [0.48, 3.05]	0
<b>Lispro</b>								
Pacientes com algum episódio de hipoglicemia/mês	4	684	12	220	18	264	0.72 [0.21, 2.55]	38

A segurança foi analisada por meio do desfecho de pacientes com pelo menos um episódio de hipoglicemia por mês, sendo possível observar que não existem diferenças significativas entre insulina aspart vs regular, sendo que não foi encontrada heterogeneidade (0%). O mesmo resultado foi encontrado comparando-se insulina lispro vs regular, porém, devido ao ensaio clínico de Ciofetta(CIOFETTA *et al.*, 1999), que possui um número de pacientes pequeno (n=8) em ambos os grupos, o que causa maior variabilidade nos resultados, a heterogeneidade foi moderada (38%). A insulina glulisina quando comparada a regular também não apresenta diferença significativa, no entanto, para essa insulina, não foi realizada meta-análise, pois apenas um artigo foi encontrado com os critérios de inclusão determinados, a mesma situação aconteceu quando foi comparada insulina e glulisina vs lispro (3.93 vs 3.86 p=0.1642). Na única comparação da combinação insulina lispro vs aspart, os autores (BODE *et al.*, 2002) relatam que para episódios confirmados de hipoglicemia/mês não há diferença estatística significativa entre os tratamentos, entretanto houve uma menor razão desses episódios para o grupo tratado com insulina aspart ( $3.9\pm 4.2$ ) quando comparado a insulina lispro ( $4.4\pm 5.6$ ) ou regular ( $4.9\pm 4.6$ ). Episódios noturnos de hipoglicemia não foram avaliados por falta de dados nos ensaios clínicos. A tolerabilidade só foi analisada para a insulina análoga aspart quando comparada com insulina humana regular, devido à ausência de dados nos ensaios clínicos das demais combinações. Não foram encontradas diferenças significativas para o abandono por eventos adversos OR [0.84 IC 95% (0.18, 4.02)].

Sendo assim, considerando os resultados encontrados nos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática e meta-análise, não foram encontradas diferenças significativas na eficácia, segurança e tolerabilidade das insulinas análogas de ação rápida comparadas com a insulina regular e entre si. Em meta-análises de insulinas de ação rápida publicadas em 2004, 2005 e 2009 também não foram encontrados resultados favoráveis a nenhuma das opções de insulina(SIEBENHOFER *et al.*, 2004a; PLANK *et al.*, 2005; SINGH *et al.*, 2009).

A preferência dos pacientes com relação análogas pode estar relacionada com a maior flexibilidade e conveniência devido à possibilidade das injeções imediatamente antes das refeições(RECASENS *et al.*, 2003).

### 4.3 EFETIVIDADE E ANÁLISE DE CUSTO DO TRATAMENTO COM INSULINAS ANÁLOGAS NO ESTADO DO PARANÁ

#### 4.3.1 Efetividade

Para avaliação da efetividade das insulinas análogas foram coletados dados de paciente diabético tipo 1 cadastrados no programa de insulinas análogas do governo do Estado do Paraná. Até o mês de abril de 2010, período de coleta dos dados, estavam cadastrados na Segunda Regional de Saúde – Curitiba, 685 pessoas, os mesmos recebem além do medicamento, insumos para aplicação e controle da glicemia. O tamanho da amostra definido foi de 125 pacientes. Desta forma, para se garantir uma margem de segurança na amostra, foram randomizados 300 pacientes dos 685 pertencentes ao programa até o período de coleta de dados. Do total preencheram os critérios de inclusão 148 pacientes, valor superior ao definido (Figura 12).

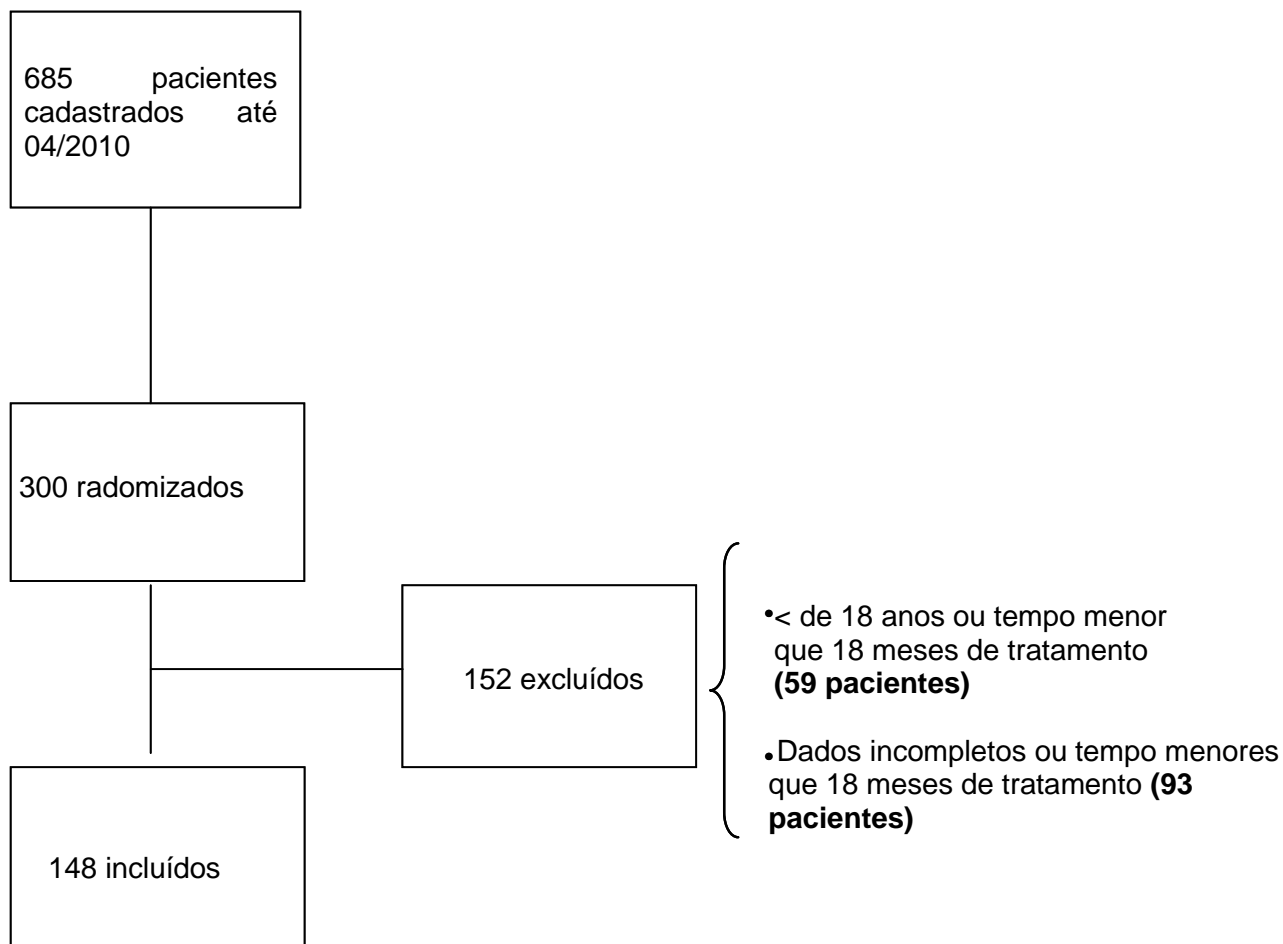


Figura 12. Diagrama de obtenção da amostra de pacientes com DM tipo 1.

Dentre os 300 pacientes randomizados 152 (51%) foram excluídos. Este estudo avalia pacientes adultos, portanto, indivíduos menores de 18 anos não foram incluídos. Os dados incompletos se referem aos pacientes que são cadastrados, no entanto não completaram os 18 meses de permanência no programa (critério de exclusão), também foram encontrados processos com número insuficiente de exames para avaliar a evolução do tratamento, isso ocorre quando os pacientes não fazem o acompanhamento necessário para a sua renovação. Existem ainda, aqueles que abandonaram o tratamento ou mudaram para outras cidades não pertencentes a esta regional de saúde. A origem do encaminhamento dos pacientes incluídos na pesquisa encontra-se descrita na tabela 8.



Tabela 8. Distribuição dos pacientes em estudo quanto a origem do encaminhamento.

	Número de pacientes	Tipo de Encaminhamento		
		SUS	Particular	Não identificado
Total N (%)	148 (100%)	27 (18,2%)	107 (72,3%)	14 (9,5%)

Pode-se observar que apenas 18,2% dos pacientes são oriundos da rede pública de saúde. De acordo com as diretrizes do SUS, o medicamento é um direito fundamental do ser humano, devendo o Estado prover as condições indispensáveis para seu exercício (BRASIL, 1990), os resultados mostram que esse direito está sendo garantido, pois pacientes de todas as origens estão sendo atendidos. Uma observação importante é que os pacientes oriundos do SUS são a minoria. Alguns fatores que podem interferir nesse retrato do programa de insulinas análogas podem estar relacionados ao menor acompanhamento com médico endocrinologista pelos pacientes atendidos pelo SUS; além da falta de informação. No entanto, os dados levantados nessa pesquisa não são suficientes para esclarecer esse fato, nem tampouco afirmar quais motivos são responsáveis por isso. Esse panorama da distribuição de insulinas para pacientes oriundos da rede pública de saúde e também da rede privada tende a mudar, devido ao decreto 7508 de 28 de junho de 2011, artigo 28 que dispõe que o acesso universal e igualitário à assistência farmacêutica pressupõe, cumulativamente: I - estar o usuário assistido por ações e serviços de saúde do SUS; II - ter o medicamento sido prescrito por profissional de saúde, no exercício regular de suas funções no SUS (BRASIL, 2011a).

O perfil sócio-demográfico dos pacientes demonstra que o grupo é composto por 84 (56,8%) de mulheres, com idade média de  $34,0 \pm 13,1$  anos. As características dos pacientes na entrada do Programa de Otimização do Diabetes Tipo 1 do Estado do Paraná, e seus resultados de HbA1c e GJ iniciais e diferença dos resultados da entrada do paciente e dados do final da coleta são demonstradas no tabela 9.

Tabela 9. Características e comportamentos dos biomarcadores laboratoriais para controle glicêmico durante um período de 24 meses, dos pacientes pertencentes ao Programa de Otimização do Diabetes *mellitus* Tipo 1 do Estado do Paraná.

Parâmetros	Resultados	Mediana (intervalo Min. e Máx.)
Gênero	84 (56,7%) Feminino	-
n (%)	64 (43,3%) Masculino	
Idade, anos	34,0 ± 13,1	30 (18 a 75)
Número de exames	6,0 ± 2,3	6 (2 a 12)
HbA1c (%)	9,2 ± 2,1	9,1 (5,5 a 16,3)
Diferença de HbA1c (%) *	-0,36 ± 2,75	-0,2 (-9,5 a 9,4)
Glicemia em Jejum (mg/dL)	192,2 ± 99,8	170 (35 a 512)
Diferença de Glicemia Jejum (mg/dL) *	-30,8 ± 121,4	-30,0 (-317,0 a 558,0)

Dados contínuos apresentados em média e desvio padrão na coluna de resultados. A coluna da direita apresenta os resultados de mediana e intervalo mínimo e máximo. \* As diferenças refletem o período de avaliação de 24 meses.

O número de exames média ± DP foi de 6,0 ± 2,3, sendo o período de avaliação dos prontuários de 18 a 24 meses temos uma média de um exame a cada 3 ou 4 meses, sendo possível se avaliar a evolução dentro do período de meia vida da HbA1c (BEM, 2006). Isto mostra que os pacientes tiveram um acompanhamento laboratorial adequado, tendo em vista o fato de que é uma exigência para a renovação do protocolo junto à regional de saúde (SESA, 2009). A diferença de HbA1c entre os valores do paciente em sua admissão no programa e valor no final da coleta de dados foi pequena (-0,36±2,75%), e essa mesma avaliação para os resultados de Glicemia em jejum teve como resultado valores pouco significativos clinicamente (-30,8±121,4).

Gouch (2007) em uma revisão que compara insulinas análogas com insulinas humanas revelam que os benefícios desse tratamento mais recente são modestos em relação a HbA1c (GOUGH, 2007). Os mesmos resultados foram descritos em uma meta-análise para insulina glargina com NPH. Uma meta-análise publicada por Singh et al (2009) encontrou uma diferença da média de HbA1c para pacientes adultos de -0,11% IC 95% (-0,21; 0,02%). Os mesmos autores interpretam que a diferença entre o tratamento convencional e com insulinas análogas são mínimas, assim, clinicamente pouco significativas (SINGH *et al.*, 2009).

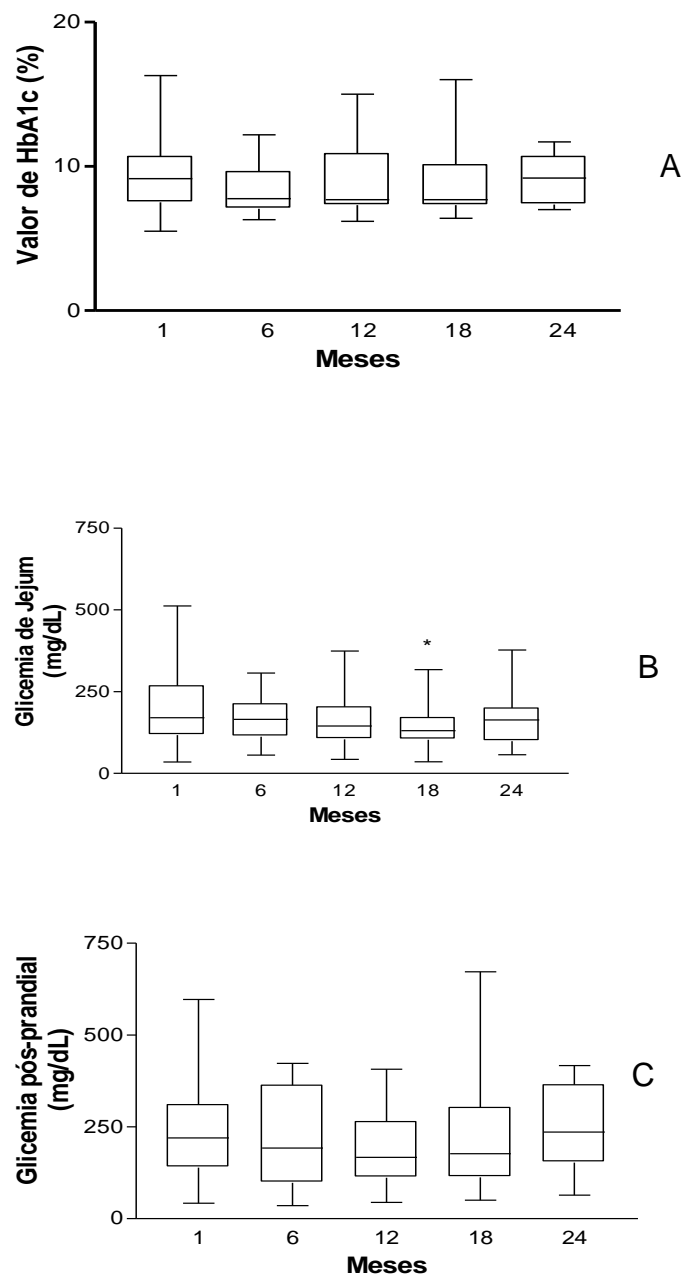


Figura 13. Evolução dos parâmetros laboratoriais durante os 24 meses avaliados, representados por valores médios, onde (A) HbA1c, (B) GJ (glicemia de jejum), (C) PP (glicemia pós-prandial), Anova, p value <0,05, \* representa resultado estatisticamente significativo.

A figura 13 mostra por meio do acompanhamento laboratorial a evolução do controle da doença. Pode-se observar que apenas no primeiro semestre de utilização da nova tecnologia os pacientes demonstraram um decréscimo nos parâmetros HbA1c e glicemia pós-prandial, no entanto não significativo estatisticamente (Anova,  $p > 0,05$ ). Entre o mês de entrada do paciente no programa de insulinas análogas e o décimo oitavo mês de seguimento houve uma redução de 47,8 mg/dL na glicemia em jejum, valor estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ), mas que não é mantido no semestre seguinte. A baixa efetividade observada do tratamento com análogos de insulina pode ser explicada por múltiplos fatores, entre eles falhas no seguimento do paciente, inércia clínica, falta de suporte educacional e de autocuidado ao paciente e baixa adesão ao tratamento farmacológico e não-farmacológico. Isso levanta a hipótese sobre a necessidade de medidas educativas que promovam a adesão ao tratamento e a manutenção do controle glicêmico, pois a efetividade dos regimes terapêuticos depende disso (BARROS, ROCHA, SANTA HELENA, 2007). O baixo grau de adesão pode afetar negativamente a evolução clínica do paciente e a sua qualidade de vida, constituindo-se em problema relevante, que pode trazer conseqüências pessoais, sociais e econômicas. De acordo com a organização mundial de saúde a média de adesão à terapia em longo prazo para doenças crônicas em países desenvolvidos é de 50%. Nos países em desenvolvimento as taxas de adesão são ainda mais baixas (WHO, 2003).

Alguns autores em seus ensaios clínicos encontraram resultados satisfatórios com as insulinas análogas no que tange a segurança do paciente. As evidências apontam para um menor número de episódios de hipoglicemia total e noturno (HERMANSEN *et al.*, 2004; PORCELLATI *et al.*, 2004; RUSSELL-JONES *et al.*, 2004; DE LEEUW *et al.*, 2005; FULCHER, GILBERT, YUE, 2005; BARTLEY *et al.*, 2008). As meta-análises encontraram pequenas diferenças para esses desfechos (GOUGH, 2007; BAZZANO *et al.*, 2008) ou ainda os resultados foram inconsistentes (SINGH *et al.*, 2009). Nesta coorte não foi possível avaliar esse desfecho, pois os prontuários não traziam dados de hipoglicemia total ou noturna. O mesmo motivo nos impediu também de avaliar outros desfechos importantes como peso corporal e IMC, além de algumas complicações ocasionadas pelo diabetes.

O tipo de insulina e as combinações utilizadas pelo paciente no início do tratamento podem ser vistas na Figura 14.

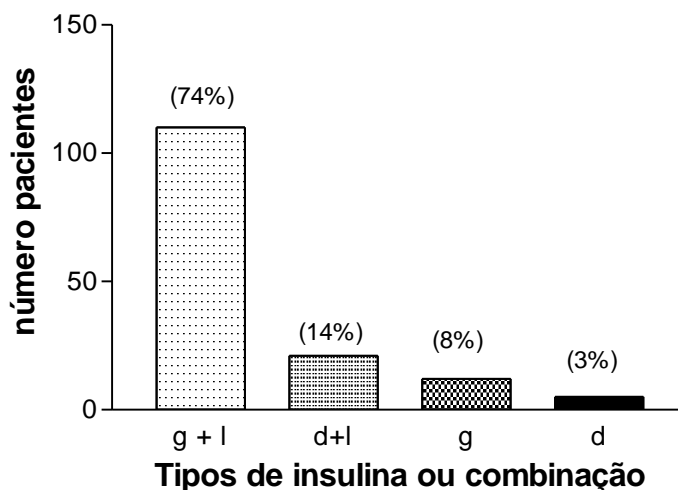


Figura 14. Frequência de uso de insulinas análogas combinadas ou isoladas na amostra em estudo.

Onde: g+l (Glargina+lispro), d+l (detemir + lispro), g (glargina), d (detemir).

Ao iniciarem o tratamento com insulinas análogas 131 (88%) dos pacientes utilizavam tratamento combinado de insulina análoga de longa duração e uma insulina análoga de ação rápida, sendo que em 100% dos casos essa opção era a insulina lispro. Essa insulina oferece vantagens farmacocinéticas, pois apresenta um menor tempo para alcançar o pico máximo de concentração (30 minutos)(FUCHS, WANNMACHER, FERREIRA, 2006). Ao se observar o tratamento utilizado durante o período de avaliação, 141 (95%) pacientes teve mudanças nas prescrições, como por exemplo: a) mudança na insulina de ação rápida utilizada, ou ainda, b) deixaram de ser monoterapia passando tratamento combinado. Este fato pode ser observado pela pequena redução de hemoglobina glicada, como visto neste estudo, conforme apresentado no quadro 4.

#### 4.3.2 Custo do tratamento com insulinas análogas de longa duração

No Brasil antidiabéticos orais e insulina humana fazem parte do elenco de medicamentos da atenção Básica. No estado do Paraná por meio do protocolo clínico de otimização do diabetes tipo 1 os pacientes que possuem seus protocolos aprovados recebem as insulinas análogas. Sendo assim, o paciente e/ou o Estado

tem custos com o controle e acompanhamento dessa patologia desde o seu diagnóstico.

Os 148 pacientes que tiveram seus dados incluídos na coorte que avalia efetividade também tiveram as doses utilizadas anotadas para análise de custos diretos, tendo como base os valores pagos pelo CEMEPAR na compra de medicamentos e insumos no primeiro semestre de 2011. Para os custos dos exames foi utilizado como parâmetro os valores presentes no SIGTAP versão 1.2 0909141204 (SIGTAP, 2011) (tabela 10).

Tabela 10. Custo direto do tratamento do Diabetes *mellitus* tipo 1 com insulinas análogas de longa duração na perspectiva do SUS.

	<b>Custo médio (R\$)</b>	<b>Custo mínimo (R\$)</b>	<b>Custo máximo (R\$)</b>	<b>Porcentagem em relação ao custo total</b>
Insulina	6402,59	1547,81	17273,81	87,3%
Agulha	500,12	66,00	1138,50	6,80%
Tira para glucosímetro	307,23	12,00	744,00	4,20%
Lanceta	65,08	7,00	147,00	0,90%
HbA1c	48,32	15,72	102,18	0,65%
GJ	11,20	1,85	24,05	0,15%
Custo total	7334,54	1649,75	19429,54	100%
<b>Efetividade</b>	<b>Média</b>	<b>IC 95% Up</b>	<b>IC 95% Lower</b>	
	-0,36	0.086	-0,807	

De acordo com os resultados médios dos custos diretos totais para o tratamento com DM tipo 1 durante 24 meses é de R\$ 7334,54 o para se obter a redução em 0,36% dos concentração de HbA1c. Sendo assim, o custo teórico para a redução em 1% da hemoglobina glicada é de R\$ 20.373,72, após análise de sensibilidade univariada (considerando-se custo) foi obtido um valor teórico mínimo e máximo (R\$ 1649,75 a R\$ 19429,54/24 meses). Em estudo realizado pela BRATS foi observado que no Brasil, os custos mensais de tratamento com as três insulinas diferem significativamente. Essa diferença pode chegar a 530% quando se compara a insulina glargina com a insulina NPH de menor preço (BRATS, 2010). O custo

direto é elevado, tendo em vista os custos com o tratamento com insulinas humanas, sendo ainda necessário considerar que para a manutenção da melhora clínica também são necessárias medidas não farmacológicas (BORGES *et al.*, 2010). Existem estudos que avaliam custo/efetividade das insulinas análogas comparando-as ao tratamento convencional (insulinas humanas) as opiniões dos autores são controversas, pois alguns afirmam o tratamento ser custo/efetivo, outros discordam. A ausência de vantagens entre as insulinas análogas e humanas no controle glicêmico também foi relatada por outros autores como, por exemplo, (WARREN *et al.*, 2004; TRAN *et al.*, 2007). O benefício clínico associado ao uso das insulinas análogas é ainda discreto frente aos custos relacionados ao tratamento (SIEBENHOFER-KROITZSCH, HORVATH, PLANK, 2009). Uma meta-análise que compara a eficácia de insulinas análogas de longa duração com insulina NPH com um total de 20 ensaios clínicos randomizados incluídos a diferença média entre a HbA1c inicial e final foi de 0,4% para insulina análoga e 0,3% para NPH, sendo o resultado global favorável a insulina análoga (-0,07% CI 95% [-0.13; -0.11]) (MONAMI, MARCHIONNI, MANNUCCI, 2009). A diferença nos resultados de HbA1c são pequenas e pouco significantes do ponto de vista de controle glicêmico (GOUGH, 2007; SINGH *et al.*, 2009). Os resultados apresentados na meta-análise descrita neste trabalho mostram que não foram encontrados resultados estatisticamente significativos que favoreçam algum dos tratamentos (MD -0.06 [95% CI -0.14 to 0.02] %; p=0.16). Cameron (2009) interpreta que o custo efetividade das insulinas análogas depende do tipo de insulina análoga que o indivíduo recebe além do tipo de diabetes que está sendo tratado, e ao se realizar uma avaliação global em um universo finito de recursos financeiros para a saúde as insulinas análogas, sob o ponto de vista do controle glicêmico, não representam a melhor opção clínica nem tampouco financeira (CAMERON, BENNETT, 2009).

Os protocolos atualmente disponíveis em sua grande maioria defendem a redução da HbA1c como um dos requisitos para garantir a manutenção do seu tratamento, sem levar em conta a continuidade do tratamento e a faixa etária do paciente. Essa exigência não está de acordo com o principal efeito terapêutico das insulinas análogas, redução da frequência e gravidade de hipoglicemia (SBD, 2011).

Ao final deste estudo se completa a proposta de avaliar as insulinas análogas em sua eficácia, por meio das meta-análises e sua efetividade num programa real que atende pacientes diabéticos tipo 1 pertencentes a Segunda

Regional de Saúde do Estado do Paraná e o custo. As meta-análises desenvolvidas mostra que as diferenças de eficácia, segurança e tolerabilidade são pouco relevantes, quando comparadas a insulinas humanas e que custam mais. A coorte realizada mostrou que a efetividade das insulinas análogas no programa do estado do Paraná tem o mesmo desfecho, ou seja, pouco vantajosa. Os custos mostram que para se reduzir teoricamente 1% de HbA1c é R\$ 20.373,72. Sendo esse tratamento com insulinas análogas pouco efetivas, não existem vantagens teóricas com relação às insulinas humanas e o governo do Estado do Paraná tem gasto recursos financeiros expressivos com uma tecnologia de saúde que não tem demonstrado vantagens reais ao paciente. De acordo com o Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologia em Saúde, os resultados referentes ao controle glicêmico não permitem afirmar que existem diferenças entre as insulinas análogas glargina, detemir e NPH, apesar das avaliações dos desfechos indicarem superioridade das insulinas análogas quanto à redução do risco de hipoglicemia, no entanto os vieses identificados nos estudos podem comprometer a validade destas conclusões (BRATS, 2010). De acordo com estudo realizado no Canadá por Cameron, ao se avaliar o manejo e as complicações do diabetes a insulina detemir é menos custo/efetiva que insulina NPH, quando comparadas entre si à insulina detemir tem um custo incremental de Can \$387.729/QALY, a insulina glargina também foi avaliada apresentando o valor de Can \$87.932/QALY. A probabilidade de cada insulina análoga ser mais custo efetiva que a insulina humana foi de 51,2% para lispro, 42,5% para glargina e 29,2% para detemir. Sendo que apenas a insulina aspart é mais custo efetiva que a insulina humana (CAMERON, BENNETT, 2009). Recentemente foi publicada uma meta-análise de estudos farmacoeconômicos que avaliou estudos de 4 diferentes países e revelou que o custo minimização é favorável a insulina NPH na perspectiva do sistema de saúde alemão. No entanto, a razão do custo utilidade incremental favorece a glargina com variações consideráveis (HAGENMEYER *et al.*, 2011). A insulina análoga Detemir foi avaliada como uma intervenção clínica e econômica vantajosa para o sistema de saúde dos EUA comparada com a insulina NPH e glargina (VALENTINE WJ *et al.*, 2006).

Apesar destes resultados as comparações são limitadas tendo em vista as características específicas de cada país.

Uma informação importante que não existem nos prontuários anotações relativas a episódios de hipoglicemia, uma vantagem que alguns estudos trazem é a



maior segurança de análogos, o que não foi possível ser avaliado, por falta deste dado. Outro ponto deficiente é que existem critérios de exclusão dos pacientes que fazem parte do programa, no entanto pelos resultados obtidos na avaliação de efetividade isso não está sendo cumprido, ou seja, mesmo com ausência de vantagens desta insulina em alguns pacientes eles continuam recebendo este medicamento de alto custo, em princípio, sendo que se o paciente voltasse a utilizar a insulina humana teria os mesmos resultados com economia para o sistema de saúde. Sendo assim, informações de segurança devem ser inseridas nos prontuários, além de trabalhar a educação do paciente diabético para a automonitorização do diabetes, adesão ao tratamento são necessários para melhorar este controle glicêmico e aperfeiçoar o investimento do sistema público.

Sobre o acompanhamento dos pacientes foi possível observar que apesar de existir critérios de manutenção no protocolo (Anexo 4) de distribuição de insulinas análogas que afirmam a necessidade de redução de 50% do valor excedente da meta de HbA1c ( $7,0 \pm 1,0\%$ ) no primeiro ano de participação no programa, apenas 60 pacientes (40,5%) alcançaram a meta estabelecida. A Sociedade Brasileira de Diabetes publicou em 2011 um documento que revisa as indicações e recomendações para a disponibilização pelos serviços públicos de saúde, esse material analisa os protocolos de disponibilização de análogos já em vigor no Brasil, e fazem uma proposta com abrangência, critérios de inclusão, critérios de avaliação da eficácia e exclusão. Comparando essa proposta com os protocolos disponíveis em diversos estados do Brasil nenhum deles apresenta um planejamento de acompanhamento que avalie redução da frequência de episódios de hipoglicemia, fator que de acordo com a literatura é o mais vantajoso das análogas quando comparadas a insulinas humanas (HOME *et al.*, 2004a; BRATS, 2010), esse posicionamento sugere avaliar a continuidade do programa de análogos de insulina por meio da redução significativa da frequência de episódios ou ainda melhora significativa na ocorrência de hipoglicemias despercebidas. Esse documento da SBD orienta outras condutas importantes para o controle glicêmico, e que mundialmente um bom controle desse parâmetro é sustentado pela tríade: monitorização adequada + educação continuada + intervenção farmacológica efetiva, devendo ser adaptados de acordo com as condições locais de cada programa ou serviço (SBD, 2011).

Diante da atual situação do sistema de saúde, onde medicamentos de alta tecnologia, de custo elevado são disponibilizados aos pacientes sem o retorno desse investimento, com um controle glicêmico adequado, observamos que essa situação precisa ser revisada. Considerando que todas as insulinas são efetivas, e que isso é cientificamente comprovado, algo não está contribuindo para a ação do medicamento. Sendo que insulinização é de fato o tratamento correto para DM tipo 1, que as insulinas disponíveis são efetivas, o foco deve ser voltado para o uso correto desta tecnologia de saúde, com a educação do paciente, além da necessidade de realização de outros estudos que avaliem o controle de hipoglicemias, ganho de peso, entre outros desfechos, que permitam concluir a melhor opção terapêutica. Estudos comprovam que os pacientes com DM têm uma pobre adesão ao tratamento(CRAMER, 2004). A duração da doença e a complexidade do tratamento são fatores agravantes dessa situação(WHO, 2003). No entanto, já existe meta-análises que mostram resultados de intervenções diretas (paciente-profissional de saúde), combinando técnicas cognitivas, comportamentais e a educação do paciente por meio de informações que levam um maior conhecimento sobre a doença e seus cuidados resultaram em melhoria na adesão ao tratamento(ELLIS, SPEROFF, DITTUS, 2004). O estudo realizado pela BRATS defende que o investimento em programas de autogerenciamento para pacientes com diabetes tem promovido um ganho clínico mais relevante e sustentado, relacionado ao controle glicêmico e à redução do risco de hipoglicemia grave, do que se tem observado com o uso das insulinas análogas(BRATS, 2010).

Alguns estudos que avaliaram a qualidade de vida auto-relatada, é o caso do estudo publicado por Lee et al., que relata que os pacientes apresentaram uma melhora física, independente do resultado de controle glicêmico(LEE *et al.*, 2009). Outro estudo observou vantagens para a insulina glargina relativas a satisfação com o tratamento no entanto sem um aumento significativo na frequência percebida de hipoglicemia(WITTHAUS, STEWART, BRADLEY, 2001). Em revisão da literatura financiado por indústria farmacêutica os autores relatam vantagens na frequência de injeções, no menor ganho de peso e episódios de hipoglicemia, promovendo com isso ganho na qualidade de vida(HARTMAN, 2007). Desta forma estudos de qualidade de vida, com delineamento científico adequado devem ser realizados para determinar se realmente existem vantagens entre as insulinas análogas e humanas por este prisma.

#### 4. LIMITAÇÕES

As análises e interpretações dos dados podem ter sido influenciadas por:

- Os ensaios clínicos randomizados encontrados em sua maioria são patrocinados por indústrias farmacêuticas. Podendo ser a causa da falta de padronização na apresentação dos resultados que dificultou a realização desta pesquisa.
- Os ensaios clínicos terem adotado diferentes definições os episódios de hipoglicemia, além de resultados de redução de HbA1c apresentados sem desvio padrão ou ainda sem valores que permitissem seu cálculo, dificultando a realização de meta-análises de dados contínuos
- A falta de dados de hipoglicemia nos prontuários, que impediram a avaliação do controle deste desfecho.
- Os exames do seguimento dos pacientes não são avaliados por nenhum profissional de saúde, eles apenas ficam armazenados em seus prontuários.
- A avaliação de custo/efetividade não foi realizada por não ser possível reunir dados de pacientes usuários de insulina NPH. Dois motivos nos impediram de coletar esses dados de forma satisfatória: 1. a secretaria de saúde de Curitiba só liberou a lista dos pacientes pertencentes a Centro Regional de Especialidades Santa Felicidade, o que não representa uma amostra de todo o município, gerando um viés. 2. Apesar de existirem muitos pacientes cadastrados nessa regional, o prontuário eletrônico classifica os pacientes como diabéticos insulino-dependente ou não insulino-dependente o que dificulta na coleta de dados pois não era possível ter certeza se esses pacientes realmente eram DM tipo 1.

## 6. CONCLUSÕES

- Para o desfecho redução da Hemoglobina Glicada na comparação insulina de ação lenta (detemir e glargina) vs. insulina humana (NPH), a meta-análise direta mostrou diferença estatisticamente significativa apenas para detemir, favorecendo a insulina análoga.
- Para o desfecho redução da Hemoglobina Glicada na comparação insulina de ação rápidas (aspart, lispro e glulisina) vs. insulina humana (Regular), a meta-análise direta mostrou diferença estatisticamente significativa apenas para Aspart, favorecendo a insulina análoga.
- Para os desfechos de segurança e tolerabilidade comparando as insulinas análogas (glargina e detemir) vs. insulina humana (NPH). Os resultados encontrados na análise de segurança não foram significativos. Enquanto que para o desfecho de tolerabilidade os resultados foram inconsistentes, ou seja, o abandono por eventos adversos foi maior para insulina detemir e o abandono por falta de eficácia foi maior para insulina NPH. Para glargina vs. NPH os resultados não foram significativos.
- Para o desfecho tolerabilidade na comparação das insulinas de ação rápida análogas (aspart e lispro) e insulina humana (Regular) não foram encontradas diferenças significativas.
- Os resultados de meta-análise indireta de insulinas de longa duração quanto ao desfecho de redução de HbA1c são consistentes com os dados de comparação da meta-análise direta e permitiram traçar um ranking e probabilidade de escolha das insulinas para melhores resultados de redução de HbA1c, sendo a sequência: NPH, glargina e detemir.
- Os resultados de meta-análise indireta de insulinas de ação rápida duração quanto ao desfecho de redução de HbA1c são consistentes e a diferença

entre elas não é clinicamente significativa. O ranking que propõe a probabilidade de escolha da insulina de curta duração traz a seguinte disposição: em primeiro lugar Regular, seguida por glulisina, lispro e finalmente aspart.

- O estudo retrospectivo que avaliou a efetividade das insulinas análogas nos pacientes diabéticos tipo 1 mostrou resultados de controle glicêmico ( $-30,8$  mg/dl  $\pm$  121,4) e de redução de hemoglobina glicada ( $-0.36 \pm 2,75\%$ ) clinicamente pouco significativos.
- O custo direto com o tratamento do DM tipo 1 com insulinas análogas foi de R\$ 6.402,59 enquanto se esses mesmos pacientes tivessem sido tratados com insulina humana o custo de acordo com o relatado na literatura para as insulinas humanas seria cerca de 5 vezes inferior.
- O diagnóstico realizado sobre a resolutividade e as limitações do programa de insulinas análogas do Estado do Paraná mostrou que é necessário se realizar mudanças nos prontuários, realizando-se acompanhamento efetivo dos desfechos de hipoglicemia. Além disso, os critérios de manutenção no programa devem ser seguidos, fato que foi constatado que não tem acontecido.
- A opção terapêutica de insulina humana é uma alternativa efetiva e de menor custo, de acordo com as diretrizes terapêuticas essa opção deve ser esgotada, para posterior utilização das insulinas análogas, isso poderia levar a redução de gastos do sistema de saúde, que poderiam ser revertidos em medidas educativas que podem causar um maior impacto no controle da doença que apenas a substituição do tipo de insulinização.
- Estudos que avaliem outros desfechos, além de redução de HbA1c, e que permitam a conclusão sobre a melhor escolha de insulina devem ser realizados para servirem de instrumentos dos gestores na decisão dos protocolos terapêuticos.

## REFERENCIAS

ADA. **Diabetes Atlas. International Diabetes Federation and World Diabetes Foundation, International Diabetes Federation** 2006.

\_\_\_\_\_. **Diabetes Complications.** Disponível em:<<http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/complications/>> Acesso em:08.11.2011.

\_\_\_\_\_. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 34, n. 1, p.562-569, 2011b.

\_\_\_\_\_. Diagnostic and Classification of Diabetes mellitus - Position Statement. **Diabetes Care**, v. 32, n., p.S62-S67, 2009.

\_\_\_\_\_. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S.- 1997. **Diabetes Care**, v. 21, n., p.296-309, 1998.

\_\_\_\_\_. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2002. **Diabetes Care**, v. 26, n., p.917-932, 2003.

\_\_\_\_\_. Economic Costs of Diabetes in the U.S. In 2007. **Diab. Care**, v. 31, n. 3, p.596-615, 2008.

\_\_\_\_\_. Standards of medical care in diabetes--2011. **Diabetes Care**, v. 34 Suppl 1, n., p.S11-61, 2011c.

ANCHUELO, A. C.; RIOS, M. S. Classification criteria and clinical significance of the metabolic syndrome. **Revista Clinica Espanola**, v. 206, n. 9, p.447-450, 2006.

ANDERSON, J. H., JR. *et al.* Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. Multicenter Insulin Lispro Study Group. **Clinical Therapeutics**, v. 19, n. 1, p.62-72, 1997.

ATLAS, D. **International Diabetes Federation and World Diabetes Foundation, International Diabetes Federation.** . Third Edition. ed, 2006.

BAGATINI, F. **ESTIMATIVA DOS CUSTOS RELACIONADOS À ARTRITE REUMATÓIDE EM PACIENTES ATENDIDOS POR MEIO DO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA/MS NA FARMÁCIA ESCOLA UFSC/PMF, 2008-2010.** 340 f. dissertação - Programa de Pós-Graduação em Farmácia - Área de Concentração Fármaco-Medicamento, linha de pesquisa: Garantia da Qualidade de Insumos, Produtos e Serviços Farmacêuticos, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina Florianópolis, 2010.

BARBOSA, R.; BARCELÓ, A.; MACHADO, C. Campanha nacional de detecção de casos suspeitos de diabetes mellitus no Brasil: relatório preliminar. **Revista Panamericana Salud Publica**, v. 10, n., p.324-327, 2001.

BARROS, A. C. M.; ROCHA, M. B.; SANTA HELENA, E. T. Adesão ao tratamento e satisfação com o serviço entre pessoas com diabetes mellitus atendidas no PSF em Blumenau, Santa Catarina. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 37, n. 1, p.54-62, 2007.

BARTLEY, P. C. *et al.* Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with Type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. **Diabetic Medicine**, v. 25, n. 4, p.442-449, 2008.

BASTIAN, H.; GLASZIOU, P.; CHALMERS, I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? **PLoS Medicine**, v. 7, n. 9, p.e1000326., 2010.

BAZOTTE, R. B. **Paciente Diabético - Cuidados Farmacêuticos**. ed. Rio de Janeiro: ed. MedBook, 2010.

BAZZANO, L. A. *et al.* Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Diabetic Medicine**, v. 25, n. 8, p.924-932., 2008.

BEM, A. F., KUNDE, J. . A importância da determinação da hemoglobina glicada no monitoramento das complicações crônicas do diabetes mellitus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 3, p.185-191, 2006.

BODE, B. *et al.* Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized study in type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 25, n. 3, p.439-444, 2002.

BODE, B. W.; STRANGE, P. Efficacy, safety, and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 24, n. 1, p.69-72, 2001.

BOLLI, G. B. *et al.* Comparison of a Multiple Daily Insulin Injection Regimen (Basal Once-Daily Glargine Plus Mealtime Lispro) and Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (Lispro) in Type 1 Diabetes. A randomized open parallel multicenter study. **Diabetes Care**, v. 32, n., p.1170-1176, 2009.

BORGES, A. P. *et al.* The pharmaceutical care of patients with type 2 diabetes mellitus. **Pharmacy World and Science**, v. 32, n. 6, p.730-736. Epub 2010 Aug 2024., 2010.

BRANCHTEIN, L.; MATOS, M. C. G. Antidiabéticos. In: FUCHS, F. D.; WANNAMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Ed.). **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.

BRASIL. **Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. Regulamenta a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a**

**articulação interfederativa, e dá outras providências.** Brasília, <http://www.jusbrasil.com.br/legislacao/1028206/decreto-7508-11>, acesso em 26.09.2011 2011a.

\_\_\_\_\_. Lei Nº 8.080, de 19 de Setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências

Disponível em:<[https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l8080.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm)>. Acesso em:05 de agosto de 2011.

\_\_\_\_\_. **Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - Sigtap.** Disponível Acesso em:20 de junho de 2011.

BRATS. **Insulina Glargina e Insulina Detemir no controle do diabetes mellitus tipo 1** Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias de saúde. Brasília: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/ct/pdf/brats2010\\_n13.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/ct/pdf/brats2010_n13.pdf), acesso em 20.09.2011. 13 2010.

CALDWELL, D. M.; WELTON, N. J.; ADES, A. E. Mixed treatment comparison analysis provides internally coherent treatment effect estimates based on overviews of reviews and can reveal inconsistency. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 63, n. 8, p.875-882, 2010.

CAMERON, C. G.; BENNETT, H. A. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. **Canadian Medical Association Journal**, v. 180, n. 4, p.400-407., 2009.

CAMPAGNOLO, N. *et al.* ASPECTOS CLÍNICOS E MOLECULARES DO MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY). **Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, v. 24, n. 2/3, p.51-59, 2004.

CAVAGNOLLI, G. **Hemoglobina Glicada (A1c) no diagnóstico do diabetes mellitus.** 48 f. Dissertação - Programa de pós-graduação em Ciências Médicas - Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

CAVASSINI, A. C. M. *et al.* Avaliações econômicas em Saúde: apuração de custos no atendimento de gestações complicadas pelo diabete. **RAS**, v. 12, n. 46, p.2010, 2010.

CIOFETTA, M. *et al.* Contribution of postprandial versus interprandial blood glucose to HbA(1c) in type 1 diabetes on physiologic intensive therapy with lispro insulin at mealtime. **Diabetes Care**, v. 22, n. 5, p.795-800, 1999.

CORDEIRO, A. M. *et al.* Revisão Sistemática: Uma Revisão Narrativa. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 4, n. 6, p.428-431, 2008.

CRAMER, J. A. A Systematic Review of Adherence With Medications for Diabetes. **Diabetes Care**, v. 27, n. 5, p.1218-1224, 2004.



DAHL-JORGENSEN, K. J., G.; HANSSSEN, K. . Relationship between cow's milk consumption and incidence of IDDM in childhood. **Diabetes Care**, v. 14, n., p.1081-1083, 1991.

DAHLQUIST, G. Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes? The overload hypothesis. **Diabetologia**, v. 49, n., p.20-24, 2009.

DANAEI, G. *et al.* National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. **Lancet**, v. 378, n. 9785, p.31-40, 2011.

DCCT. 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. **New England Journal of Medicine**, v. 329, n., p.977-986, 1993.

DE LEEUW, I. *et al.* Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 7, n. 1, p.73-82, 2005.

DEVRIES, J. H. *et al.* A randomized trial of insulin aspart with intensified basal NPH insulin supplementation in people with Type 1 diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 20, n. 4, p.312-318, 2003.

DIAS, S. *et al.* Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. **Stat Med**, v. 29, n. 7-8, p.932-944, 2010.

DIB, S. A. Heterogeneidade do Diabetes Melito Tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 52, n. 2, p.205-218, 2008.

DONEGAN, S. *et al.* Indirect comparisons: a review of reporting and methodological quality. **PLoS One**, v. 5, n. 11, p.e11054., 2010.

DONOVAN, J. L.; BLAKE, D. R. Patient non-compliance: deviance or reasoned decision-making? **Social Science & Medicine**, v. 34, n. 5, p.507-513., 1992.

DORMAN, J. S. Molecular Epidemiology of Insulin-dependent Diabetes Mellitus. **Epidemiologic Reviews**, v. 19, n. 1, p.91-98, 1997.

EL DIB, R. P. How to practice evidence-based medicine-Editorial. . **J. Vasc. Bras.**, v. 6, n. 1, 2007.

\_\_\_\_\_. **Mapeamento das Evidências da Colaboração Cochrane para Conduas em Saúde** 153 f. - Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Terapêutica, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 2006.

ELLIS, S. E.; SPEROFF, T.; DITTUS, R. S. Review: patient education interventions improve glycaemic control in adults with diabetes mellitus. **Patient Education and Counseling**, v. 52, n., p.97-105, 2004.

FORST, T.; PFÜTZNER, A. Rapid-acting insulin analogues in type 1 diabetes without additional benefits? **Kurzwirksame Insulinanaloga bei Typ-1-Diabetes ohne Zusatznutzen?**, v. 16, n. 6, p.459-468, 2007.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Reacional**. 3ª ed. ed, 2006.

FULCHER, G. R.; GILBERT, R. E.; YUE, D. K. Glargine is superior to neutral protamine Hagedorn for improving glycosylated haemoglobin and fasting blood glucose levels during intensive insulin therapy. **Internal Medicine Journal**, v. 35, n. 9, p.536-542., 2005.

GARG, S. K. The role of basal insulin and glucagon-like peptide-1 agonists in the therapeutic management of type 2 diabetes--a comprehensive review. **DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS**, v. 12, n. 1, p.11-24, 2010.

GARG, S. K. *et al.* Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs Humulin® insulin treatment in young subjects with Type 1 diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 13, n. 1, p.47-52, 1995.

GARG, S. K.; 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. **Endocrine Practice**, v. 11, n. 1, p.11-17., 2005.

GOUGH, S. C. L. A review of human and analogue insulin trials. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 17, n. 1, p.1-15, 2007.

GROSS, J. L. S. *et al.* Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 46, n. 1, p.16-26, 2002.

GUAUDARD, A. M. Y. S. Medicina Baseada em Evidência, uma reflexão. **Com. Ciências Saúde**, v. 19, n. 4, p.297-298, 2008.

GUIMARÃES, H. P. *et al.* Estudos de farmacoeconomia e análises econômicas: conceitos básicos. **REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO**, v. 14, n. 4, p.265-268, 2007.

HAGENMEYER, E. G. *et al.* Health economic evaluations comparing insulin glargine with NPH insulin in patients with type 1 diabetes: a systematic review. **Cost Effectiveness and Resource Allocation**, v. 9, n. 1, p.15., 2011.

HARTMAN, I. Insulin Analogs: Impact on Treatment Success, Satisfaction, Quality of Life, and Adherence. **Clinical Medicine & Research**, v. 6, n. 2, p.54-67, 2007.

HELLER, S.; KOENEN, C.; BODE, B. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: a 52-week, multinational, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target noninferiority trial. **Clinical Therapeutics**, v. 31, n. 10, p.2086-2097, 2009.

HERMANSEN, K. *et al.* Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with Type 1 diabetes. **Diabetologia**, v. 47, n. 4, p.622-629, 2004.

HIGGINS, J. P.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions versão 5.1.0**. COCHRANE. Oxford 2011.

HOME, P. *et al.* Insulin Detemir Offers Improved Glycemic Control Compared With NPH Insulin in People With Type 1 Diabetes. A randomized clinical trial. **Diabetes Care**, v. 27, n. 5, p.1081-1087, 2004a.

\_\_\_\_\_. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes - A randomized clinical trial. **Diabetes Care**, v. 27, n. 5, p.1081-1087, 2004b.

HOME, P. D. *et al.* Pre-meal insulin aspart compared with pre-meal soluble human insulin in type 1 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 71, n. 2, p.131-139, 2006.

HOME, P. D.; LINDHOLM, A.; RIIS, A. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. **Diabetic Medicine**, v. 17, n. 11, p.762-770, 2000.

HOME, P. D. *et al.* A randomized multicentre trial of insulin glargine compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 21, n. 6, p.545-553, 2005.

HOME, P. D. R., R.; FORJANIC-KLAPPROTH, J.; DRESSLER, A. . A randomized multicentre trial of insulin glargine compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. **Diabetes Metab. Res. Rev.**, v. 21, n. 6, p.545-553, 2005.

HYPONEN, E. V., S.M.; KENWARD, M.G.; KNIP, M.; AKERBLUM, H.K. . Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. **Diab. Care**, v. 23, n. 12, p.1755–1760, 2000.

JADAD, A. R. *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v. 17, n. 1, p.1-12, 1996.

JANSEN, J. P. *et al.* Bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons: an introduction to mixed treatment comparisons. **Value Health**, v. 11, n. 5, p.956-964, 2008.

JANSSON, P. A. *et al.* Improved glycemic control can be better maintained with insulin lispro than with human regular insulin. **Diabetes, Nutrition and Metabolism - Clinical and Experimental**, v. 11, n. 3, p.194-199, 1998.

KAWAMORI, R. *et al.* Efficacy and safety of insulin glulisine in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus. **Diabetes Obes Metab**, v. 11, n. 9, p.891-899, 2009.

KILPATRICK, E. S. Haemoglobin A1c In The Diagnosis And Monitoring Of Diabetes Mellitus. **Journal of Clinical Pathology**, v. 61, n. 977-82, 2008.

KURTZHALS, P. Pharmacology of Insulin Detemir **Endocrinology & Metabolism Clinics of North America**, v. 36, n. 1, p.14-20, 2007.

LEE, I. T. *et al.* Improvement in health-related quality of life, independent of fasting glucose concentration, via insulin pen device in diabetic patients. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**, v. 15, n. 4, p.699-703, 2009.

LOGMINIENE, Z. N., A.; VALIUS, L. . Direct and indirect diabetes costs in the world. **Medicina (Kaunas)**, v. 40, n. 1, p.16-26, 2004.

LOPES, A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. **Revista da associação médica brasileira**, v. 46, n. 3, 2000.

LU, G.; ADES, A. E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. **Statistics in Medicine**, v. 23, n. 20, p.3105-3124, 2004.

MACHADO, A. *et al.* Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part I: Systematic review and meta-analysis in diabetes management. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 41, n., p.1569-1581, 2007.

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

MANCHIKANTI, L., ET AL. . Evidence-based medicine, systematic reviews, e guidelines in interventional pain management: part 3: systematic reviews e meta-analyses of randomized trials. **Pain Physician.**, v. 12, n. 1, p.35-72, 2009.

MANNUCCI, E.; MONAMI, M.; MARCHIONNI, N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 11, n. 1, p.53-59. Epub 2008 Jul 2029., 2009.

MARASCHIN, J. F. *et al.* Classificação do Diabete Melito. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 2, p.40-47, 2009.

MCMAHON, G. T.; DLUHY, R. G. Intention to Treat — Initiating Insulin and the 4-T Study. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 17, p.1759-1761, 2007.

MENDES, A. B. *et al.* Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. **Acta Diabetologica**, v. 47, n. 2, p.137-145. Epub 2009 Aug 2005., 2010.

MONAMI, M.; MARCHIONNI, N.; MANNUCCI, E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 11, n. (4), p.372-378, 2009.

MORRIS, L. S.; SCHULZ, R. M. Patient compliance: an overview. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 17, n., p.183-195, 1992.

NARAYAN, K. *et al.* Diabetes- a common, growing, serious, costly, and potentially preventable public health problem. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 50, n., p.S77-S84, 2000.

PIEBER, T. R. *et al.* Comparison of three multiple injection regimens for Type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. **Diabetic Medicine**, v. 22, n. 7, p.850-857, 2005.

\_\_\_\_\_. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. **Diabetic Medicine**, v. 24, n. 6, p.635-642, 2007.

PIRES, A. C. C., A.R. . A evolução da insulinoterapia no diabetes melito tipo 1. . **Endocrinol. Metab.**, v. 52 n. 2, p.268-278, 2008.

PLANK, J. *et al.* Systematic Review and Meta-analysis of Short-Acting Insulin Analogues in Patients With Diabetes Mellitus **Archives of Internal Medicine**, v. 165, n. 12, p.1337-1344, 2005.

PORCELLATI, F. *et al.* Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. **Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association**, v., n., 2004.

RAMALHO, A. C.; LIMA, M. L. Insulina e Antidiabeticos orais. In: SILVA, P. (Ed.). **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 805-823.

RASKATI, K. L. **Introdução a Farmacoeconomia**. ed. Artmed: Porto Alegre, 280p., 2010.

RASKIN, P. *et al.* A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 23, n. 11, p.1666-1671, 2000.

RATNER, R. E. *et al.* Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 23, n. 5, p.639-643, 2000.

RECASENS, M. *et al.* Insulin lispro is as effective as regular insulin in optimising metabolic control and preserving [beta]-cell function at onset of type 1 diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 60, n. 3, p.153-159, 2003.

RECASENS, M. A., E.; MORÍNIGO, R.; CASAMITJANA, R.; NICOLETTI C., RAMON, F. G. E CONGET, I. Insulin lispro is as effective as regular insulin in optimising metabolic control and preserving  $\beta$ -cell function at onset of type 1 diabetes mellitus. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 60, n. 3, p.153-159, 2003.

RIERA, R., M. A.; CICONELLI, R. Revisões Sistemáticas e Metanálises na Reumatologia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, n. supl. 1, p.8-11, 2006.

ROLLIN, G. *et al.* Utilização da insulina glargina em crianças menores de oito anos de idade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 6, p.721-725, 2009.

ROSENSTOCK, J. *et al.* Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 28, n. 4, p.950-955, 2005.

ROSENSTOCK, J.; PARK, G.; ZIMMERMAN, J. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. **Diabetes Care**, v. 23, n. 8, p.1137-1142, 2000.

RUSSELL-JONES, D. *et al.* Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type I diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. **Clinical Therapeutics**, v. 26, n. 5, p.724-736, 2004.

SANTOS, E. C. B. **Direitos dos usuários com Diabetes Mellitus: do conhecimento à utilização dos benefícios na saúde**. 143 f. Dissertação - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Área do Conhecimento Enfermagem Fundamental, USP, Ribeirão Preto, 2009.

SAÚDE. **Portaria 4217 de 28/12/2010 - Aprova as normas de financiamento e execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica 2011.**

\_\_\_\_\_. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Parecer Técnico-Científico sobre o uso de insulinas recombinantes análogas à humana de ação basal (glargina e detemir) no tratamento do diabetes mellitus tipo 1. . Disponível. Acesso em:15 de outubro de 2010.

SAÚDE. **Avaliação Econômica em Saúde: Desafios para a gestão no Sistema Único de Saúde**. Brasília: Secretaria Executiva: Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento 2008.

\_\_\_\_\_. **Portaria nº 2583 de 10 de outubro de 2007. Define elenco de medicamentos e insumos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde, nos termos da Lei nº 11.347/2006, aos usuários portadores de Diabetes Mellitus** Brasília: Diário Oficial da União 2007.

SBD. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus.** Disponível em:<[http://www.anad.org.br/profissionais/images/Diretrizes\\_SBD\\_2007.pdf](http://www.anad.org.br/profissionais/images/Diretrizes_SBD_2007.pdf)> Acesso

\_\_\_\_\_. **Revisão sobre análogos de insulina: Indicações e recomendações para a disponibilização pelos serviços públicos de saúde. Posicionamento oficial SBD n. 01/2011.** Sao Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes 2011.

\_\_\_\_\_. **Tratamento e Acompanhamento do Diabetes Mellitus: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes:** 168 p. 2007b.

SCHMID, H. New options in insulin therapy. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 5, p.S146-154, 2007.

SECOLI, S. R. *et al.* Farmacoeconomia : perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. **Ciencia e Saúde Coletiva**, v. 10, n. supl., p.287-296, 2005.

SESA. Assistência Farmacêutica: Secretaria de Estado da Saúde do Paraná Disponível

em:<[http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/cemepar/assistencia\\_farmaceutica\\_sesa.pdf](http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/cemepar/assistencia_farmaceutica_sesa.pdf)>. Acesso em:05 de agosto de 2011.

\_\_\_\_\_. **Deliberação 55 de 21/06/2011 Aprova Elenco de Referência Estadual de Medicamentos para a Assistência Farmacêutica na Atenção Básica, para os municípios do Estado do Paraná, transferência dos recursos federais correspondentes aos municípios do Estado do Paraná.** Curitiba 2001.

\_\_\_\_\_. Protocolo Clínico para Dispensação de Análogos de Insulina para Pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 na Rede Pública de Saúde do Paraná

Disponível

em:<[http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/CIB/DEL2009/anexo\\_DEL055.pdf](http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/CIB/DEL2009/anexo_DEL055.pdf)>.

Acesso em:05 de agosto de 2011.

SIEBENHOFER-KROITZSCH, A.; HORVATH, K.; PLANK, J. Insulin analogues: too much noise about small benefits. **Canadian Medical Association Journal**, v. 180, n. 4, p.369-370, 2009.

SIEBENHOFER, A. *et al.* Meta-analysis of short-acting insulin analogues in adult patients with type 1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy

**Diabetologia**, v. 47, n. 11, p.1895-1905. Epub 2004 Nov 1825., 2004a.

\_\_\_\_\_. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 4, n., 2004b.

SIGTAP. **Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS** Disponível em:<[www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br)> Acesso em:26 de agosto de 2011.

SINGH, S. R. *et al.* Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. **Canadian Medical Association Journal**, v. 180, n. 4, p.385-397, 2009.

SONG, F. *et al.* Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. **British Medical Journal**, v. 326, n. 7387, p.472., 2003.

SORAN, H.; YOUNIS, N. I. Insulin detemir: a new basal insulin analogue. **Diabetes Obesity and Metabolism**, v. 8, n., p.26-30, 2006.

SUTTON, A. *et al.* Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. **Pharmacoeconomics**, v. 26, n. 9, p.753-767., 2008.

TAMAS, G. *et al.* Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 54, n. 2, p.105-114, 2001.

TRAN, K. *et al.* Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Technology Report**, v. 92, n., p.1-62, 2007.

TSCHIEDEL, B. **Insulinas**. ed. Rio de Janeiro: Ed. AC Farmacêutica, 2007.

ULRICH, B. Diabetes and kidney disease. . **Nephrology Nursing Journal**, v. 36, n., p.461, 2009.

VAGUE, P. *et al.* Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. **Diabetes Care**, v. 26, n. 3, p.590-596, 2003.

VALENTINE WJ *et al.* Cost-effectiveness of basal insulin from a US health system perspective: comparative analyses of detemir, glargine, and NPH. **Advances in Therapy**, v. 23, n. 2, p.191-207, 2006.

VAZQUEZ-CARRERA, M.; SILVESTRE, J. S. Insulin analogues in the management of diabetes. **Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology**, v. 26, n. 6, p.445, 2004.

VEHIK, K. D., D. . The changing epidemiology of type 1 diabetes:why is it going through the roof? **Diabetes Metab. Res. Rev.**, v. 27, n., p.3–13, 2011a.

\_\_\_\_\_. The changing epidemiology of type 1 diabetes:why is it going through the roof? **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 27, n. 3-13, 2011b.

VENSON, R. **Avaliação econômica e do impacto orçamentário das anticitocinas adalimumabe, etanercepte e infliximabe no tratamento da artrite reumatóide no estado do Paraná**. 83 f. Dissertação - Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.



WAJCHENBERG, B. L. C., A.R.; FORTI, A. C; FERREIRA, S. R. G; OLIVEIRA, O.; LOPES, C. F; LERÁRIO, A. C; SENA, R. C.; KAYATH, M.J. . Menor incidência de hipoglicemia noturna com o uso de insulina lispro comparada à insulina humana regular no tratamento de pacientes com diabetes do tipo 1. . **Arq. bras. endocrinol. metab.**, v. 44, n. 2, p.133-138, 2000.

WARREN, E. *et al.* Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. **Health Technology Assessment**, v. 8, n. 45, 2004.

WELLS, G. A. *et al.* **Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis**. ed. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2009.

WHO. **Adherence to long-term therapies: Evidence for action** 2003.

\_\_\_\_\_. **Diabetes.** Disponível em:<[www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html)> Acesso em:01.04.2009.

\_\_\_\_\_. **Diabetes. Dados estatísticos.** Disponível em:<[http://www.who.int/diabetes/BOOKLET\\_HTML/en/index.html](http://www.who.int/diabetes/BOOKLET_HTML/en/index.html)> Acesso

**WILD, S. R., G.; GREEN, A.; SICREE, R.; KING, H.** Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. . **Diabetes Care**, v. 24, n., p.1047-1053, 2004.

WITTHAUS, E.; STEWART, J.; BRADLEY, C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes. **Diabetic Medicine**, v. 18, n. 8, p.619-625, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adherence to long-term therapies: evidence for action**. Disponível em:<<http://www.opas.org.br/medicamentos>> Acesso em:20 set.

ZIMMET, P. A., K.G.; SHAW, J. . Global and societal implications of the diabetes epidemic. . **Nature**, v. 13, n. 414, p.782-787, 2001.

**ANEXOS**

## ANEXO 1. Estratégias de busca de artigos para meta-análise

Base de Dados	Estratégia de busca
LILACS	<p><b>GLARGINA:</b> ("1995"[PDAT] : "3000"[PDAT]) AND (glargine[tiab] OR glargin[tiab] OR lantus[tiab] AND TYPE 1 diabetes[tiab] OR dm1[tiab] OR insulin dependent diabetes[tiab] AND randomized[tiab]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])</p> <p><b>DETEMIR:</b> ("1995"[PDAT] : "3000"[PDAT]) AND (detemir[tiab] OR levemir[tiab] AND TYPE 1 diabetes[tiab] OR dm1[tiab] OR insulin dependent diabetes[tiab] AND randomized[tiab]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])</p> <p><b>ASPART:</b> ("1995"[PDAT] : "3000"[PDAT]) AND (aspart[TIAB] OR asparte[TIAB] AND TYPE 1 diabetes[TIAB] OR dm1[TIAB] OR insulin dependent diabetes[TIAB] AND randomized[TIAB]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])</p> <p><b>LISPRO:</b> ("1995"[PDAT] : "3000"[PDAT]) AND (lispro[TIAB] OR lyspro[TIAB] OR humalog[TIAB] AND TYPE 1 diabetes[TIAB] OR dm1[TIAB] OR insulin dependent diabetes[TIAB] AND randomized[TIAB]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])</p> <p><b>GLULISINA:</b> "1995"[PDAT] : "3000"[PDAT]) AND (glulisine[TIAB] AND TYPE 1 diabetes[TIAB] OR dm1[TIAB] OR insulin dependent diabetes[TIAB] AND randomized[TIAB]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])</p>
SCOPUS	<p><b>GLARGINE:</b> TITLE-ABS-KEY(glargine OR glargina OR glargyne OR glargin OR lantus OR lanthus AND TYPE 1 diabetes OR dm1 OR insulin dependent diabetes AND randomized) AND PUBYEAR AFT 1995</p> <p><b>DETEMIR:</b> TITLE-ABS-KEY(detemir OR detemyr OR levemir OR levemyr AND TYPE 1 diabetes OR dm1 OR insulin dependent diabetes AND randomized) AND PUBYEAR AFT 1995</p>

	<p><b>ASPART:</b> TITLE-ABS-KEY(aspart OR asparte OR norapid OR novopido AND TYPE 1 diabetes OR dm1 OR insulin dependent diabetes AND randomized) AND PUBYEAR AFT 1995</p> <p><b>LISPRO:</b> TITLE-ABS-KEY(lispro OR lyspro OR humalog OR humalogue AND TYPE 1 diabetes OR dm1 OR insulin dependent diabetes AND randomized) AND PUBYEAR AFT 1995</p> <p><b>GLULISINA:</b> TITLE-ABS-KEY(insulina glulisina OR glulisin insulin OR glulisin OR glulisine OR aprida OR apride AND TYPE 1 diabetes OR dm1 OR insulin dependent diabetes AND randomized) AND PUBYEAR AFT 1995</p>
COCHRANE	<p><b>GLARGINA</b> "GLARGINE or glargin in Title, Abstract or Keywords or lantus or lanthus in Title, Abstract or Keywords and TYPE 1 DIABETES or INSULIN DEPENDENT in Title, Abstract or Keywords and RANDOMIZED in Title, Abstract or Keywords not review in Title, Abstract or Keywords, from 1995 to 2009 in Cochrane Database of Systematic Reviews"</p> <p><b>DETEMIR</b> "DETEMIR in Title, Abstract or Keywords or LEVEMIR in Title, Abstract or Keywords and TYPE 1 DIABETES or INSULIN DEPENDENT in Title, Abstract or Keywords and RANDOMIZED in Title, Abstract or Keywords not review in Title, Abstract or Keywords, from 1995 to 2009 in Cochrane Central Register of Controlled Trials"</p> <p><b>ASPART</b> "aspart in Title, Abstract or Keywords or novorapid in Title, Abstract or Keywords and TYPE 1 DIABETES or INSULIN DEPENDENT in Title, Abstract or Keywords and randomized in Title, Abstract or Keywords not review in Title, Abstract or Keywords in Cochrane Central Register of Controlled Trials"</p> <p><b>LISPRO</b> "lispro in Title, Abstract or Keywords or humalog in Title, Abstract or Keywords and TYPE</p>

	<p>1 DIABETES or INSULIN DEPENDENT in Title, Abstract or Keywords and randomized in Title, Abstract or Keywords not review in Title, Abstract or Keywords in Cochrane Central Register of Controlled Trials"</p> <p>GLULISINE: "glulisine in Title, Abstract or Keywords and aprida in Title, Abstract or Keywords and TYPE 1 DIABETES or INSULIN DEPENDENT in Title, Abstract or Keywords and randomized in Title, Abstract or Keywords and review in Title, Abstract or Keywords in Cochrane Database of Systematic Reviews"</p>
IPA	<p>GLARGINE: ((glargine) in ab and (1995 - 2009) in py) in al.</p> <p>DETEMIR: (detemir) in ab and (1995 - 2009) in py) in al.</p> <p>LISPRO: ((lispro) in ab and (1995 - 2009) in py) in al.</p> <p>ASPART: ((aspart) in ab and (1995 - 2009) in py) in al</p> <p>GLULISINE: (glulisine) in ab and (1995 - 2009) in py) in al</p>
EMBASE	<p>GLARGINE (('glargine and type 1 diabetes and clinical trial and randomized').mp./ lim ((full text and human and yr="1995 - 2010"))</p> <p>DETEMIR (('detemir and type 1 diabetes and clinical trial and randomized').mp./ lim ((full text and human and yr="1995 - 2010"))</p> <p>LISPRO (('lispro and type 1 diabetes and clinical trial and randomized').mp./ lim ((full text and human and yr="1995 - 2010"))</p>

	<p><b>ASPART</b> ('aspart and type 1 diabetes and clinical trial and randomized').mp./ lim ((full text and human and yr="1995 - 2010")</p> <p><b>GLULISINE</b> ('glulisine and type 1 diabetes and clinical trial and randomized').mp./ lim ((full text and human and yr="1995 - 2010")</p>
--	---

ANEXO 2 – Lista de Pacientes Randomizada



RANDOM.ORG - Integer Generator Home Introduction Statistics Numbers Drawings Testimonials Quota FAQ Login what's New! Search RANDOM.ORG

True Random Number Service Random Integer Generator

Here are your random numbers:

462	502	203	421	395
86	411	261	526	593
360	193	261	281	40
554	94	563	495	482
79	82	489	569	26
583	461	582	392	549
415	232	357	292	631
70	166	504	112	409
473	109	326	79	291
110	305	338	488	297
557	88	40	92	251
589	353	221	616	437
224	164	176	357	288
357	112	247	294	283
395	624	629	635	62
232	561	84	581	338
20	496	473	210	531
107	444	162	462	379
559	311	621	168	269
406	631	214	119	485
326	388	28	51	480
218	198	454	512	549
327	522	269	86	330
462	584	490	590	396
515	259	228	184	533
429	367	276	284	382
630	479	83	536	258
119	364	158	588	634
542	152	492	472	381
322	244	208	188	472
591	295	175	144	249
571	524	50	431	438
362	155	279	369	590
578	190	270	64	38
29	229	349	630	125
127	123	366	614	497
561	75	243	465	223
166	601	203	293	68
555	504	364	183	285
141	158	46	120	409
403	210	595	95	153
353	8	146	460	267
179	266	218	183	623
446	185	13	226	263
64	222	297	387	458
488	382	519	117	57
336	629	320	338	222
177	465	26	19	359
425	355	438	188	334
629	373	614	64	398
574	113	246	430	329
269	168	140	518	235
176	361	435	430	173
79	488	68	54	134
532	239	394	438	165
17	75	230	71	593
130	273	342	218	314
597	423	82	504	574
145	526	521	416	138
86	265	262	175	44

Timestamp: 2010-10-04 13:50:27 UTC

Note: The numbers are generated left to right, i.e., across columns.

Follow RANDOM.ORG  
 on Facebook © 1998-2010 Mads Haahr  
 Valid XHTML 1.0 Transitional | Valid CSS  
 Web Design by TSDA

ANEXO 3 – Termo de concessão de Campo de pesquisa pela Prefeitura Municipal de Curitiba



**PREFEITURA MUNICIPAL DE CURITIBA  
SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE  
CENTRO DE EDUCAÇÃO EM SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Curitiba, 09 de junho de 2010.

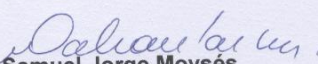
Of. 06/2010

Prezada Senhora:

Em atenção à sua solicitação referente à análise de concessão de campo de pesquisa para o projeto intitulado: "Tratamento com insulinas análogas em pacientes com " Diabetes Mellitus tipo 1" no Estado do Paraná: efetividade e análise econômica" Protocolo 33/2010 informamos que o mesmo foi considerado aprovado quanto à utilização do campo de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde.

Esclarecemos que após o término da pesquisa, os resultados obtidos deverão ser encaminhados ao CEP/SMS.

Atenciosamente,

  
**Dr. Samuel Jorge Moysés**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba

Magrit Fabian Sarturi  
Secretária Executiva  
Comitê de Ética em Pesquisas  
Mat. 95 987-8 SMS

Ilma Sra.  
Andréia Cristina Conegero Sanches  
Nesta

ANEXO 4 – Protocolo de Insulinas Análogas do Estado do Paraná

## **PROTOCOLO CLÍNICO PARA DISPENSAÇÃO DE ANÁLOGOS DE INSULINA PARA PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 NA REDE PÚBLICA DE SAÚDE DO PARANÁ**

## **SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**

Dr. Gilberto Berguio Martin

## **DIRETORIA GERAL**

André Gustavo Pegorer

## **SUPERINTENDÊNCIA DE GESTÃO DE SISTEMAS DE SAÚDE – SGS**

Irvando Luiz Carula

## **DIVISÃO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA – DVASF**

Mônica Holtz Cavichiolo Grochocki

## **CENTRO DE MEDICAMENTOS DO PARANÁ – CEMEPAR**

### **DIREÇÃO**

Deise Regina Sprada Pontarolli

## **CENTRO DE MEDICAMENTOS DO PARANÁ – CEMEPAR**

### **DIVISÃO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA BÁSICA E MEDICAMENTOS ESTRATÉGICOS – DVFME**

Suzan Mirian do Patrocínio Alves

## **SUPERINTENDÊNCIA DE POLÍTICAS DE ATENÇÃO PRIMÁRIA EM SAÚDE – SPP**

Erlene Tedeschi dos Santos

## **DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO AO RISCO - DEAR**

Maria de Fátima Souza de Sant'Anna

## **DIVISÃO DE DOENÇAS CRÔNICA DEGENERATIVAS – DVDCD**

Sidneya Marques

## **CÂMARA TÉCNICA DE ENDOCRINOLOGIA**

### **SESA**

Deise Regina Sprada Pontarolli – farmacêutica industrial e bioquímica, Diretora do CEMEPAR/SGS

Suzan Mirian do Patrocínio Alves – farmacêutica bioquímica, chefe da Divisão de Assistência Farmacêutica Básica e Medicamentos Estratégicos/CEMEPAR/SGS

Ana Cristina Ravazzani de Almeida – médica endocrinologista, Auditoria Médica/CEMEPAR/SGS

Sandra Laibida Tolentino – assistente social

Mônica Holtz Cavichiolo Grochocki – farmacêutica industrial e bioquímica, chefe da Divisão de Assistência Farmacêutica/DEPI/SGS

Maria de Fátima Souza de Sant'Anna – médica, chefe departamento de Atenção ao Risco/SPP

Mônica Kastrup – médica endocrinologista, HEMEPAR/SGS

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

Cassiano Januário Correr- farmacêutico bioquímico, professor do Departamento de Farmácia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná

Luiz Lacerda Filho – médico endocrinologista do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Rosângela Réa - médica endocrinologista do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Rosângela Athaide – enfermeira do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Deise Regina Mendonça – nutricionista, chefe do Departamento de Nutrição do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2. ATENDIMENTO AO PACIENTE PORTADOR DE DIABETES NO PARANÁ.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Programa do Ministério da Saúde.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2 Programa da SESA.....</b>	<b>4</b>
<b>3. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>5</b>
<b>4. CLASSIFICAÇÃO CID-10.....</b>	<b>5</b>
<b>5. GERENCIAMENTO DO PROGRAMA.....</b>	<b>6</b>
<b>6. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO, EXCLUSÃO, MONITORIZAÇÃO E SUSPENSÃO DO TRATAMENTO.....</b>	<b>7</b>
<b>6.1 Análogos de insulina de longa duração (Glargina e Detemir).....</b>	<b>7</b>
<b>6.2 Análogos de insulina de curta duração (Aspart e Lispro).....</b>	<b>7</b>
<b>7. SITUAÇÕES ESPECIAIS.....</b>	<b>11</b>
<b>7.1 Paciente que já faz uso de análogo de insulina.....</b>	<b>11</b>
<b>7.2 Paciente com altas doses de análogos de insulina.....</b>	<b>11</b>
<b>7.3 Outras situações.....</b>	<b>11</b>
<b>8. DISPONIBILIZAÇÃO DE INSUMOS.....</b>	<b>12</b>
<b>9. FLUXO DE FORNECIMENTO DE ANÁLOGOS DE INSULINA.....</b>	<b>14</b>
<b>10. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>15</b>
<b>ANEXO - SOLICITAÇÃO DE ANÁLOGOS DE INSULINA – SAI.....</b>	<b>17</b>



## PROTOCOLO CLÍNICO PARA DISPENSAÇÃO DE ANÁLOGOS DE INSULINA PARA PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 NA REDE PÚBLICA DE SAÚDE DO PARANÁ

### 1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, o diabetes *mellitus* não é uma única doença, mas sim um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia, decorrente da deficiência absoluta ou parcial na produção de insulina pelo pâncreas, associada a graus variáveis de resistência à insulina.

O diabetes é considerado uma doença crônica com alta morbi-mortalidade, sendo uma das principais causas de acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio, insuficiência renal crônica, cegueira e amputações não-traumáticas de membros inferiores. Estudos demonstram que o tratamento intensivo do diabetes diminui significativamente suas complicações microvasculares e sua mortalidade.

A educação em diabetes é a chave mestra para atingir este objetivo e melhorar a qualidade de vida do indivíduo. A educação do paciente diabético é um investimento benéfico para atingir as mudanças de comportamento desejadas.

Mudanças no estilo de vida incluindo a orientação nutricional e atividade física, são consideradas bases da terapia e devem ser sustentadas por um programa de educação e apoio contínuo com estratégias simples, objetivas e de baixo custo.

O indivíduo com diabetes apresenta, não raro, co-morbidades que tornam a terapia nutricional ainda mais imprescindível. Obesidade, hipertensão, dislipidemia e situações especiais como gestação, aumentam o desafio da nutrição. Adesão por parte do paciente é um componente sem o qual a terapia não poderá ser bem sucedida.

A classificação do diabetes *mellitus* é baseada na etiologia da doença e não no tipo de tratamento. A classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA) é a seguinte:

---

#### TABELA 1 – CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DO DIABETES *MELLITUS*

---

Diabetes *mellitus* Tipo 1  
    Auto-imune  
    Idiopático  
Diabetes *mellitus* Tipo 2  
Outros tipos específicos de diabetes *mellitus*  
Diabetes *mellitus* gestacional

---

## **Diabetes mellitus tipo 1**

Geralmente acomete indivíduos com peso normal, sendo caracterizado pela ausência absoluta de insulina por destruição das células beta pancreáticas por mecanismos auto-imunes. Os marcadores imunológicos de destruição da célula beta são: anticorpos anti-célula beta (ICA), anticorpos anti-insulina, anticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65) e antitirosinase-fosfatases (IA-2 e IA-2beta). Esses anticorpos podem estar presentes na fase pré-clínica da doença, e em até 90% dos indivíduos quando a hiperglicemia é detectada.

Estes pacientes em geral têm um fator genético predisponente relacionado ao Antígeno Leucocitário Humano (HLA), que é modulado por fatores ambientais para desencadear a doença. Nestes casos, a taxa de destruição das células beta é variável, sendo rápida em alguns indivíduos (crianças e adolescentes), levando à necessidade de insulina como única forma de tratamento imediatamente após o diagnóstico e no máximo no primeiro ano de doença.

A destruição das células beta pode ocorrer de forma mais lenta (maioria adulta acima de 35 anos). Estes casos são chamados de diabetes tipo LADA (diabetes auto-imune latente do adulto). Normalmente estes indivíduos apresentam anticorpos anti-GAD ao diagnóstico e poderão precisar de insulina como única forma de tratamento no decorrer de um a três anos do diagnóstico.

Alguns pacientes apresentam cetoacidose diabética como primeira manifestação da doença, outros não. Estes últimos tendem a apresentar hiperglicemia moderada que evolui rapidamente para hiperglicemia mais elevada e tendem a fazer cetoacidose na presença de infecção ou outro fator de *stress*.

## **Diabetes mellitus tipo 2**

Ocorre geralmente em pessoas obesas, desde crianças até idosos. Tem forte herança familiar (herança poligênica) e costuma estar associado à síndrome metabólica (hipertensão arterial, dislipidemia e acúmulo de gordura abdominal). Nestes casos ocorrem graus variados de resistência à insulina, deficiência de insulina e de incretinas e supressão inadequada de glucagon.

Seu tratamento pode ser feito com hipoglicemiantes orais, especialmente nos primeiros anos da doença, associado a mudanças no estilo de vida, com redução de peso e prática de atividades físicas. Pelo menos inicialmente, estes indivíduos não precisam de insulina como única forma de tratamento.

É freqüentemente assintomático por muitos anos antes do diagnóstico, porque a elevação da glicemia ocorre de forma lenta e progressiva. Raramente ocorre cetoacidose ao diagnóstico, exceto se associado a fatores infecciosos ou a outras doenças concomitantes.

## 2 ATENDIMENTO AO PACIENTE PORTADOR DE DIABETES NO PARANÁ

Considerando a incidência e prevalência da patologia na população brasileira, as políticas nacional e estadual de atendimento ao portador de diabetes têm sido contempladas com legislação que implementa e regulamenta programas de atendimento a estes pacientes:

- Lei Estadual nº 13.380, de 12 de dezembro de 2001, que “assegura a distribuição gratuita de medicamentos e insumos destinados ao tratamento e controle de diabetes, aos diabéticos residentes no Estado do Paraná.”
- Lei Estadual nº 13.438, de 11 de janeiro de 2002, que “dispõe que o Sistema Único de Saúde prestará atenção integral à pessoa portadora de Diabetes em todas as suas formas, conforme especifica e adota outras providências.”
- Lei Federal nº 11.347, de 27 de setembro de 2006, que “dispõe sobre a disposição gratuita de medicamentos e materiais necessários à sua aplicação e à monitoração da glicemia capilar aos portadores de diabetes inscritos em programas de educação para diabéticos.”
- Portaria GM/MS nº 2.583, de 10 de outubro de 2007, que “define elenco de medicamentos e insumos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde, nos termos da Lei nº 11.347/2006, aos usuários portadores de diabetes *mellitus*.”
- Portaria GM/MS nº 3.237, de 24 de dezembro de 2007, que “aprova as normas de execução e de financiamento da Assistência Farmacêutica na Atenção Básica em saúde (AFAB)”;
- Deliberação CIB nº 23, de 22 de fevereiro de 2008, que “aprova a aplicação da contra-partida estadual, destinada ao financiamento dos insumos complementares destinados aos usuários insulino-dependentes, R\$ 0,30/habitante/ano, ficando o gestor estadual responsável pela aquisição e distribuição aos municípios das tiras reagentes de medida de glicemia capilar”;
- Deliberação CIB nº 118/2006, de 15 de agosto de 2006, que “aprova o Protocolo Clínico para Dispensação de Análogos de Insulinas de Longa Duração e de Curta Duração para Atendimento do Paciente com Diabetes *mellitus* Tipo 1, na Rede Pública de Saúde.”

### 2.1 Programa do Ministério da Saúde:

Conforme o estabelecido na legislação federal e estadual, o programa de atendimento aos pacientes diabéticos conta com o fornecimento sistemático das insulinas:

- a) **Insulina NPH Humana 100 UI/ml:** insulina de ação intermediária, início de ação em 2 horas, pico de ação entre 4 e 6 horas e tempo efetivo de ação entre 12 e 18 horas. É utilizada para manter os requerimentos basais de insulina.

- b) Insulina Regular Humana 100 UI/ml:** insulina de ação curta, início de ação em 30 minutos, pico de ação em 2 horas e tempo de ação entre 4 e 8 horas. É utilizada para reduzir a magnitude dos picos de glicose pós-prandiais.

Estas insulinas são adquiridas pelo Ministério da Saúde e distribuídas pelo Estado aos municípios através das Regionais de Saúde, mediante cadastro dos pacientes.

Em relação aos insumos, conforme pactuação estabelecida na Deliberação CIB nº 23, de 22/02/2008, a aquisição e distribuição das tiras reagentes de medida de glicemia capilar (e glicosímetro que as acompanha) é de responsabilidade do Estado, e a aquisição e distribuição das lancetas, agulhas e seringas é responsabilidade dos municípios.

## 2.2 Programa da SESA:

O Programa de Análogos de Insulina, implantado e financiado pela SESA-PR desde outubro de 2006, tem por finalidade a complementação do elenco de insulinas já disponibilizadas pelo Ministério da Saúde.

Esse programa é destinado ao tratamento de pacientes com Diabetes *mellitus* tipo 1 (insulino-dependentes) instáveis ou de difícil controle.

Os análogos de insulina são moléculas semelhantes à insulina que resultam de modificações realizadas na sua estrutura, com o objetivo de superar problemas observados com o uso clínico das insulinas NPH e Regular. Os análogos de insulina atualmente disponíveis no mercado são:

### a) Análogos de insulina de longa duração (Glargina e Detemir):

A Insulina Glargina é um análogo de insulina formulado por tecnologia de DNA-recombinante. A modificação na molécula acarreta a formação de um composto estável que confere a esta insulina a capacidade de liberar seus grânulos gradualmente. Assim, o perfil de concentração plasmática versus o tempo de ação da insulina glargina é relativamente constante em relação às insulinas convencionais, sem pico de ação e com ação por 24 horas. Mantém uma estabilização da glicemia por um tempo mais prolongado e, pela ausência de picos de ação, previne a ocorrência de hipoglicemias.

A insulina Detemir é um análogo de insulina formulado também por tecnologia de DNA-recombinante. A modificação na molécula permite absorção lenta e perfil metabólico prolongado e consistente, com tempo de ação de 12 horas na maioria das vezes (pode chegar a 24 horas com doses superiores a 0,4 UI/kg). Comparado à insulina NPH tem efeito mais previsível, prolongado e consistente na glicose sanguínea. Usada uma a duas vezes ao dia, confere controle glicêmico similar a NPH, com risco menor de hipoglicemias, principalmente noturnas.

#### **b) Análogos de insulina de curta duração (Lispro e Aspart):**

As insulinas Lispro e Aspart são análogos de insulina de ação ultra-rápida, monoméricas, tendo, portanto, uma ação mais rápida em relação às insulinas regulares. O início de ação é imediato ou em até 15 minutos, enquanto o início de ação da insulina regular demora 30 minutos. Assim, reduzem as hiperglicemias pós-prandiais do paciente, sabidamente correlacionadas ao maior risco de complicações cardiovasculares e reduzem os episódios de hipoglicemia pós-prandial tardia, mais freqüentes com as insulinas regulares.

### **3 JUSTIFICATIVA**

A partir dos resultados do DCCT (Estudo de Complicações e Controle do Diabetes tipo 1), manter a glicemia o mais próximo possível do normal durante as 24 horas tornou-se um objetivo fundamental no tratamento do diabetes.

As opções terapêuticas tradicionalmente disponíveis (NPH e Regular) são capazes de promover o adequado controle da glicemia, porém algumas vezes com aumento do risco de hipoglicemias. A hipoglicemia freqüente é considerada um dos obstáculos para o bom controle glicêmico com o tratamento insulínico intensivo.

O uso de análogos de insulina de longa e de curta duração promove níveis adequados de insulinemia basal e pós-prandial com menor risco de hipoglicemia e menor variação glicêmica.

São fatores determinantes na efetividade deste programa:

- A regulação da porta de entrada, definida como usuário do Sistema Único de Saúde, sendo o mesmo avaliado por um médico de referência, cadastrado no programa pelo CEMEPAR;
- A participação do paciente em curso de educação para diabéticos, disponibilizado pela rede pública municipal;
- O fornecimento, além das insulinas, dos insumos para a aplicação do medicamento e acompanhamento da glicemia;
- A adesão do paciente ao tratamento, incluindo a mudança de estilo de vida.

### **4 CLASSIFICAÇÃO – CID10**

E10 Diabetes *mellitus* tipo 1

## 5 GERENCIAMENTO DO PROGRAMA

Este protocolo foi revisado por Câmara Técnica de Endocrinologia, constituída pelo CEMEPAR e DVASF, composta por profissionais da SESA (CEMPAR, Superintendência de Gestão de Sistemas de Saúde – SGS e Superintendência de Atenção Primária – SPP) e profissionais convidados da Universidade Federal do Paraná (Setor de Ciências da Saúde e Hospital de Clínicas).

O gerenciamento do programa será realizado pela SPP e SGS, respeitando as suas competências.

Desta forma, a SPP, responsável pelo desenvolvimento das ações de acompanhamento, monitoramento e apoio aos municípios na organização das ações em saúde, assim como pelo planejamento e coordenação da gestão das políticas estaduais de atenção básica e ao risco, enquanto parte integrante da política estadual de saúde, observados os princípios e diretrizes do SUS, executa ações com vistas à:

- Conhecer o perfil epidemiológico do diabetes e suas intercorrências no Paraná;
- Assessorar as Regionais de Saúde no desenvolvimento de ações estratégicas de promoção da saúde, prevenção e controle do diabetes;
- Apoiar o desenvolvimento científico dos profissionais de saúde voltado para o controle do diabetes;
- Elaborar o protocolo de atenção ao portador de diabetes;
- Monitorar o desenvolvimento das ações desenvolvidas relacionadas ao controle do diabetes no Estado do Paraná.

A SGS, por meio do Centro de Medicamentos do Paraná – CEMEPAR, tem como competência participar juntamente com as demais Superintendências da SESA, na definição de prioridades, estratégias e ações das respectivas áreas, vinculadas à distribuição de medicamentos.

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

## 6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO, EXCLUSÃO, MONITORIZAÇÃO E SUSPENSÃO DO TRATAMENTO

### 6.1 Análogos de insulina de longa duração (Glargina e Detemir):

#### a) Pré-requisito :

Paciente portador de diabetes *mellitus* tipo 1, já em uso ou tendo usado Insulina NPH e Regular ou Insulina pré-misturada, atestado em relatório médico.

#### b) Documentos a serem apresentados:

- Cópia de resultados de exames de glicemia em jejum, sendo no mínimo 2 exames consecutivos, com intervalo máximo de 6 meses, referentes aos últimos 12 meses, sendo o último exame realizado no máximo há 60 dias;
- Cópia de resultados de exames de hemoglobina glicada, sendo no mínimo 2 exames consecutivos, com intervalo máximo de 6 meses, referentes aos últimos 12 meses, sendo o último exame realizado no máximo há 60 dias;
- Relatório médico que descreva o quadro clínico do paciente, elaborado por endocrinologista de referência, cadastrado no programa, onde conste:
  - ❖ Data do diagnóstico;
  - ❖ Tipo de diabetes;
  - ❖ Histórico de utilização anterior de insulinas;
  - ❖ Histórico do controle glicêmico;
  - ❖ Na ocorrência de hipoglicemias, descrever frequência (por mês), gravidade, horário e não percepção;
- Solicitação de Análogos de Insulina – SAI, totalmente preenchida;
- Receituário Médico;
- Cópia dos documentos pessoais: RG, CPF, Cartão SUS e comprovante de residência.

#### c) Critérios de Inclusão:

Serão incluídos pacientes que se enquadrarem em um dos seguintes critérios:

- Hemoglobina glicada 2 pontos acima do valor máximo para o método, comprovada pelos exames apresentados.
- Sinais e sintomas de hipoglicemia, descritos no relatório médico apresentado, descrevendo quadros de hipoglicemia grave, hipoglicemia leve ou moderada frequente, hipoglicemia noturna frequente e/ou perda da percepção da hipoglicemia.

**d) Critérios de Exclusão:**

Serão desconsiderados para este tratamento os pacientes que apresentarem os itens abaixo:

- Não atendimento dos critérios de inclusão;
- Portadores de Diabetes *mellitus* tipo 2.

**e) Critérios de Manutenção no Programa:**

Os pacientes cadastrados no programa serão monitorizados, devendo apresentar:

- Diário de glicemias preenchido adequadamente ou o glicosímetro, por ocasião do recebimento mensal da insulina;
- Receita médica atualizada a cada 3 meses do endocrinologista ou médico da UBS;
- Cópia do resultado de hemoglobina glicada a cada 3 meses;
- Cópia do resultado de glicemia em jejum a cada 3 meses;
- Comprovação de participação em programa público de educação em diabetes.

**f) Critérios de Suspensão do Tratamento:**

Em qualquer uma das condições abaixo relacionadas, o tratamento deverá ser suspenso:

- Não atendimento a qualquer um dos critérios de monitorização acima descritos;
- Não redução de pelo menos 50% da hemoglobina glicada (A1c) excedente ao valor máximo do método após 12 meses de terapia e/ou não manutenção do controle glicêmico baseado na hemoglobina glicada ( $A1c = 7\% \pm 1$ );

Obs: Paciente que mesmo após ter atingido a meta proposta acima, após um ano de tratamento, ainda não estiver dentro da meta de A1c para ótimo controle glicêmico ( $A1c < 7,0\%$ ), deverá novamente aplicar a mesma regra para o segundo ano de tratamento, e assim sucessivamente;

- Não redução dos quadros de hipoglicemias graves ou noturnas ou não percebidas ou frequentes, avaliadas pelos registros do glicosímetro e/ou diário de glicemias.



## 6.2 Análogos de insulina de curta duração (Aspart e Lispro):

### a) Pré-requisito :

Paciente portador de diabetes *mellitus* tipo 1, já em uso ou tendo usado Insulina NPH e Regular ou Insulina pré-misturada, atestado em relatório médico.

### b) Documentos a serem apresentados:

- Cópia de resultados de exames de glicemia em jejum e pós prandial, sendo no mínimo 2 exames consecutivos, com intervalo máximo de 6 meses, referentes aos últimos 12 meses, sendo o último exame realizado no máximo há 60 dias;
- Cópia de resultados de exames de hemoglobina glicada, sendo no mínimo 2 exames consecutivos, com intervalo máximo de 6 meses, referentes aos últimos 12 meses, sendo o último exame realizado no máximo há 60 dias;
- Relatório médico que descreva o quadro clínico do paciente, elaborado por endocrinologista de referência, cadastrado no programa, onde conste:
  - ❖ Data do diagnóstico;
  - ❖ Tipo de diabetes;
  - ❖ Histórico de utilização anterior de insulinas;
  - ❖ Histórico do controle glicêmico;
  - ❖ Na ocorrência de hipoglicemias, descrever frequência (por mês), gravidade, horário e não percepção;
- Solicitação de Análogos de Insulina – SAI, totalmente preenchida;
- Receituário Médico;
- Cópia dos documentos pessoais: RG, CPF, Cartão SUS e comprovante de residência.

### c) Critérios de Inclusão:

Serão incluídos pacientes que se enquadrarem em dois dos seguintes critérios:

- Hemoglobina glicada 2 pontos acima do valor máximo para o método, comprovada pelos exames apresentados.
- Glicemia pós-prandial (2 horas) maior que 180,0 mg/dl, comprovada pelos exames apresentados.
- Sinais e sintomas de hipoglicemia, descritos no relatório médico apresentado, descrevendo quadros de hipoglicemia grave, hipoglicemia leve ou moderada frequente, hipoglicemia noturna frequente e/ou perda da percepção da hipoglicemia.

**d) Critérios de Exclusão:**

Serão desconsiderados para este tratamento os pacientes que apresentarem os itens abaixo:

- Não atendimento dos critérios de inclusão;
- Portadores de Diabetes *mellitus* tipo 2.

**e) Critérios de Manutenção no Programa:**

Os pacientes cadastrados no programa serão monitorizados, devendo apresentar:

- Diário de glicemias preenchido adequadamente ou o glicosímetro, por ocasião do recebimento mensal da insulina;
- Receita médica atualizada a cada 3 meses do endocrinologista ou médico da UBS;
- Cópia do resultado de hemoglobina glicada a cada 3 meses;
- Cópia do resultado de glicemia em jejum a cada 3 meses;
- Comprovação de participação em programa público de educação em diabetes.

**f) Critérios de Suspensão do Tratamento:**

Em qualquer uma das condições abaixo relacionadas, o tratamento deverá ser suspenso:

- Não atendimento a qualquer um dos critérios de monitorização acima descritos;
- Não redução de pelo menos 50% da hemoglobina glicada (A1c) excedente ao valor máximo do método após 12 meses de terapia e/ou não manutenção do controle glicêmico baseado na hemoglobina glicada (A1c= 7%  $\pm$  1);

Obs: Paciente que mesmo após ter atingido a meta proposta acima, após um ano de tratamento, ainda não estiver dentro da meta de A1c para ótimo controle glicêmico (A1c <7,0%), deverá novamente aplicar a mesma regra para o segundo ano de tratamento, e assim sucessivamente;

- Não redução dos quadros de hipoglicemias graves ou noturnas ou não percebidas ou frequentes, avaliadas pelos registros do glicosímetro e/ou diário de glicemias.

## 7 SITUAÇÕES ESPECIAIS

### 7.1 Paciente que já faz uso de análogo de insulina:

Será necessário o atendimento a todos os critérios estabelecidos neste protocolo (item 6), referente ao tempo anterior do início do uso do análogo.

### 7.2 Paciente com altas doses de análogos de insulina:

O paciente com prescrição de altas doses de análogos de insulina (acima de 80 UI/dia de análogos de longa duração e acima de 40 UI/dia de análogos de curta duração), deverá apresentar para ser analisado pela Auditoria Médica do CEMEPAR:

- Relatório médico justificando a dose prescrita e os critérios clínicos e laboratoriais que levaram ao diagnóstico de Diabetes tipo 1;
- Informar o peso atual do paciente para efeito de cálculo da dose/kg que está sendo utilizada.

### 7.3 Outras situações:

Paciente com presença de doenças intercorrentes ou em uso de medicações que possam promover ou contribuir para a descompensação metabólica (comprovação necessária) ou quaisquer outras situações além das elencadas deverão ser encaminhadas para análise através da Auditoria Médica do CEMEPAR e/ou Câmara Técnica para efeito de inclusão, manutenção ou suspensão de tratamento.

## 8 DISPONIBILIZAÇÃO DE INSUMOS

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) fez uma análise sobre a monitorização glicêmica com embasamento científico e dentro da realidade do país, o que resultou na publicação do Posicionamento Oficial SBD 2006 nº 1.

A automonitorização glicêmica (AMG) permite ao paciente avaliar se as metas glicêmicas recomendadas estão sendo efetivamente atingidas. Os resultados da AMG podem ser úteis na prevenção da hipoglicemia, na detecção de hipo e hiperglicemias não sintomáticas e no ajuste da conduta terapêutica medicamentosa e não medicamentosa.

A frequência recomendada de AMG deve ser definida pelas necessidades individuais e pelas metas de cada paciente. A AMG é uma ferramenta de auxílio para otimizar o controle glicêmico, complementando informações proporcionadas pela hemoglobina glicada, além de detectar excursões pós prandiais e padrões inaceitáveis de perfil glicêmico, ajudando os pacientes a avaliar a eficácia de suas ações relacionadas ao seu estilo de vida e de seu esquema terapêutico.

Seria quase impossível definir um esquema perfeito de monitorização domiciliar da glicemia que fosse 100% adequado a todos os pacientes diabéticos. Considerando o conceito atual de que tanto as glicemias de jejum como as pós-prandiais são determinantes importantes dos níveis de hemoglobina glicada, o Posicionamento Oficial SBD 2006 nº 1, sugere uma proposta de esquema de automonitorização glicêmica domiciliar.

Após estabilização glicêmica (baixa variabilidade dos resultados dos testes), sugere-se pelo menos a realização de pelo menos três testes por dia, em diferentes horários. Importante salientar que os parâmetros de frequência e horário deverão ser definidos com base nas condições clínicas, no grau de controle glicêmico e nas necessidades específicas de cada paciente, individualmente.

### Considerações importantes:

A AMG é um recurso diagnóstico essencial para o bom controle do DM-1, desde que utilizado de maneira inteligente, com efetividade de custo e com a frequência de testes especificamente indicada para cada condição clínica em especial. A principal crítica manifestada por alguns trabalhos de literatura internacional é a inércia do paciente em termos de não saber como proceder frente aos resultados da AMG. De fato, sem uma adequada educação em diabetes e sem uma orientação prática sobre o que fazer com os resultados dos testes, a AMG perde o seu sentido.

### Insumos:

Para que uma adequada AMG seja realizada, serão disponibilizados os seguintes insumos aos pacientes cadastrados neste protocolo:

- Agulha esterilizada descartável de 5 mm: indicada para crianças, adolescentes, adultos magros ou com tipo físico normal. Dispensa a realização da prega subcutânea.
- Agulha esterilizada descartável de 8 mm: indicada para crianças, adolescentes, adultos magros ou com tipo físico normal. Com a realização da prega subcutânea.
- Agulha esterilizada descartável de 12,7 mm: indicada para adultos que estão acima do peso e obesos.
- Caneta adequada para uso de refil.
- Lanceta.
- Lancetador compatível com as lancetas.
- Tira reagente para glicemia capilar.
- Glicosímetro compatível com a tira reagente.
- Seringa esterilizada descartável com agulha acoplada de 8 x 0,3 mm, com capacidade para até 100 unidades de insulina por aplicação: indicada para crianças, adolescentes, adultos magros ou com tipo físico normal. Com a realização da prega subcutânea.
- Seringa esterilizada descartável com agulha acoplada de 12,7 x 0,3 mm, com capacidade para até 100 unidades de insulina por aplicação: indicada para adultos que estão acima do peso e obesos.

## 9 FLUXO DE FORNECIMENTO DE ANÁLOGOS DE INSULINAS

### Atendimento ao Paciente Portador de Diabetes Tipo 1

1. O paciente com indicação de uso de Análogos de Insulina deve ser encaminhado às farmácias especiais das Regionais de Saúde (RS), de acordo com a localização de seu município de origem;
2. A farmácia especial da RS deve informar ao paciente a respeito dos documentos necessários, bem como disponibilizar o formulário Laudo de Medicamentos Excepcionais – LME e Relatório Específico;
3. O médico de referência deve preencher todos os campos do LME e Relatório Específico e orientar o paciente para que retorne à farmácia especial da RS com toda a documentação necessária;
4. A farmácia especial da RS cadastra o paciente no programa informatizado SISMEDEX - CMDE e encaminha o processo para avaliação da auditoria médica central;
5. Caso o paciente atenda aos critérios estabelecidos neste protocolo, será cadastrado no Programa de Análogos de Insulina;
6. Se o paciente não se enquadrar nos critérios deste protocolo, a auditoria médica emitirá um parecer do motivo do indeferimento e o processo será devolvido ao paciente;
7. Mensalmente o paciente cadastrado no programa deve retornar à farmácia especial da RS para a retirada do medicamento e insumos, trazendo a documentação exigida para manutenção no programa, de acordo com o estabelecido neste protocolo.

## 10 REFERÊNCIAS

1. The DCCT 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.*, 329:683-689, 1993.
2. The DCCT/EDIC Research Group: Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes *mellitus* on development and progression of diabetic nephropathy. *JAMA*, 290: 2159-2167, 2003.
3. Binder, C.; Lauritzen, T.; Faber, O.; Pramming, S. Insulin pharmacokinetics. *Diabetes Care*, 7:188-199, 1984.
4. 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*, 26: 1490-1496, 2003.
5. Ratner, R.E.; Hirsch, I.B.; Neifing, J.L. et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 23: 639-643, 2000.
6. Home, P.; Bartley, P.; Russell-Jones, D. et al. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*, 27(5): 1081-7, 2004.
7. Vague, P.; Selam, J.; Skeie, S. et al. Insulin Detemir Is Associated With More Predictable Glycemic Control and Reduced Risk of Hypoglycemia Than NPH Insulin in Patients With Type 1 Diabetes on a Basal-Bolus Regimen With Premeal Insulin Aspart. *Diabetes Care*, 26: 590-596, 2003.
9. Heller, S.R.; Amiel, S.A., Mansell, P. Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. U.K. Lispro Study Group. *Diabetes Care*, 22: 1607-1611, 1999.
10. Ahmed, A.B.; Home, P.D. Optimal provision of daytime NPH insulin in patients using the insulin analog lispro. *Diabetes Care*, 21:1707-1713, 1998.
11. Lindholm, A.; McEwen, J.; Riis, A.P. Improved postprandial glycemic control with insulin aspart. A randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 22: 801-805, 1999.

12. Danne, T.A. et al. Comparison of Postprandial and Preprandial Administration of Insulin aspart in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 26: 2359-2364, 2003.
13. Goldstein, D.E. et al. Tests of Glycemia in Diabetes. *Diabetes Care*, 27: 1761-1773, 2004.
14. Ebook da Sociedade Brasileira de Diabetes . [www.diabetes.org.br](http://www.diabetes.org.br)
15. Posicionamentos oficiais da Sociedade Brasileira de Diabetes . [www.diabetes.org.br](http://www.diabetes.org.br).
16. Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e acompanhamento do Diabetes *mellitus*. 2007. 168 p. Disponível em [http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/Diretrizes\\_SBD\\_2007.pdf](http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/Diretrizes_SBD_2007.pdf).



## RELATÓRIO MÉDICO ESPECÍFICO PARA DIABETES MELLITUS TIPO 1

ANÁLOGOS DE INSULINA ( ) Glargina ( ) Detemir ( ) Aspart ( ) Lispro

### 1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____	Sexo: Masc.( ) Fem. ( )
Data de Nascimento:    /    /	CARTÃO SUS: _____

### 2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Diabetes tipo: \_\_\_\_\_ CID: \_\_\_\_\_  
Data do Diagnóstico: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Histórico de Hipoglicemia? ( ) Sim ( ) Não Nº de Episódios/mês: \_\_\_\_\_  
Hipoglicemia Noturna Freqüente? ( ) Sim ( ) Não  
Hipoglicemia Severa? ( ) Sim ( ) Não  
Hipoglicemia Leve/Moderada Freqüente? ( ) Sim ( ) Não  
Falta da Percepção da Hipoglicemia? ( ) Sim ( ) Não  
Hiperglicemia Pós-Prandial? ( ) Sim ( ) Não  
Atividade Física Regular? ( ) Sim ( ) Não Peso: \_\_\_\_\_ Kg Altura: \_\_\_\_\_ m  
Hipertenso? ( ) Sim ( ) Não  
O Paciente faz auto monitorização atualmente? ( ) Sim ( ) Não

### 3. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA: histórico de uso anterior de insulinas

Nome Genérico	Dose	Início	Fim	Motivo da Suspensão
<b>Insulina NPH</b>				
<b>Insulina Regular</b>				

### 4. JUSTIFICATIVA PARA SOLICITAÇÃO: com base no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT): **descrever evolução e eventuais efeitos adversos**, usar o verso se necessário.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### 5. PARA 1ª SOLICITAÇÃO, TRANSCREVER OS RESULTADOS DOS EXAMES:

Exame	Data	Resultado	Data	Resultado
Glicemia de Jejum	/ /	mg/dL	/ /	mg/dL
Glicemia Pós-Prandial	/ /	mg/dL	/ /	mg/dL
Hemoglobina Glicada	/ /		/ /	

Médico Solicitante: \_\_\_\_\_ CRM: \_\_\_\_\_

Assinatura e Carimbo: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do Estabelecimento de Saúde: \_\_\_\_\_

Endereço do Estabelecimento: \_\_\_\_\_

ANEXO 5 – Artigo Publicado



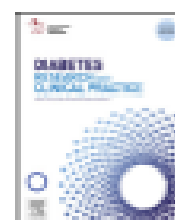
Contents available at ScienceDirect

Diabetes Research  
and Clinical Practice

Journal homepage: [www.elsevier.com/locate/diabres](http://www.elsevier.com/locate/diabres)



International  
Diabetes  
Federation



## Review

# Revisiting the efficacy of long-acting insulin analogues on adults with type 1 diabetes using mixed-treatment comparisons

Andréia Cristina Conegero Sanches<sup>a</sup>, Cassyano Januário Correr<sup>b</sup>, Rafael Venson<sup>a</sup>, Roberto Pontarolo<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Pharmaceutical Sciences Postgraduate Program, Federal University of Paraná, Brazil

<sup>b</sup> Pharmacy Department, Federal University of Paraná, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 11 August 2011

Accepted 5 September 2011

Published on line 11 October 2011

#### Keywords:

Diabetes mellitus

Type 1

Analogues insulin

Human insulin

Meta-analysis

### ABSTRACT

**Aim:** To perform a network meta-analysis between long-acting insulin analogues (glargine and detemir) and Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insulin on adults with type 1 diabetes. **Methods:** A systematic review of the literature was conducted according to the Cochrane Collaboration guidelines. The search for randomized controlled trials was performed in process databases, references and “gray literature” by 1995.

**Results:** We found 1051 citations comparing glargine or detemir with human insulin and 187 comparing long-acting insulin analogues. Data on Glycated Hemoglobin (HbA1c), hypoglycemia episodes, nocturnal hypoglycemia and withdrawal were meta-analyzed. After review, 8 studies comparing glargine and 9 comparing detemir with NPH and 3 comparing glargine with detemir were considered relevant. Were included 1508 patients that received glargine, 2020 detemir and 2054 NPH insulin. Efficacy data showed no significant differences in HbA1c change between glargine or detemir (once daily) and NPH insulin. Twice-daily regimen of detemir caused a difference in HbA1c that favored detemir (−0.14% [95%CI −0.21 to −0.08]). Direct comparisons showed no significant differences between glargine and detemir in safety or HbA1c mean change.

**Conclusion:** The long-acting insulin analogues offer little to no clinical advantages over NPH insulin, and there is no significant difference in the efficacy and safety.

© 2011 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### Contents

1. Research design and methods	334
1.1. Selection and quality assessment of trials	334
1.2. Outcomes	334
1.3. Statistical analysis	334
2. Results	335
2.1. Systematic review of the literature	335
2.2. Efficacy of long-acting insulin analogues	335

\* Corresponding author. Tel.: +55 413360 4034; fax: +55 413360 4034.

E-mail address: [pontarolo@ufpr.br](mailto:pontarolo@ufpr.br) (R. Pontarolo).