

INSULINA GLARGINA E INSULINA DETEMIR NO CONTROLE DA DIABETES MELLITUS TIPO 1

RESUMO

A Diabetes mellitus Tipo 1 é uma doença metabólica caracterizada pela destruição das células do pâncreas responsáveis pela produção de insulina. A redução da insulina tem como principal consequência o aumento da glicose sanguínea e, dentre os sintomas da DM1, podem ser citados a poliúria, visão turva, emagrecimento, cegueira, nefropatia e neuropatia.

A reposição de insulina é sempre indicada para o controle da DM1 e deve ser feita com o uso de insulina de ação rápida associada à insulina de ação intermediária ou prolongada. A insulina isófana ou NPH, de ação intermediária, é a primeira escolha entre as insulinas para controle glicêmico basal e está disponível atualmente no SUS.

As insulinas glargina e detemir são análogas de insulina de ação prolongada, lançadas nos últimos anos como alternativas à insulina NPH. O presente boletim tem como objetivo avaliar se essas novas insulinas são mais eficazes que a insulina NPH em relação ao controle glicêmico e à ocorrência de episódios de hipoglicemia, em adultos crianças e adolescentes.

Os resultados apresentados e os vieses metodológicos dos estudos clínicos disponíveis atualmente não permitem afirmar que haja diferença entre as insulinas detemir, glargina e NPH, no que se refere ao controle glicêmico. Apesar dos resultados indicarem superioridade das insulinas análogas quanto à redução do risco de hipoglicemia, os vieses identificados nos estudos podem comprometer a validade desses achados.

Estudo de custo-efetividade canadense apresentou custos incrementais por QALY de Can\$ 87.932 para a glargina, e de Can\$ 387.729,00 para a detemir, em relação à insulina NPH. No Brasil, as diferenças percentuais encontradas entre os custos de tratamento que utilizam as insulinas glargina e detemir, em relação à insulina NPH, foram de 536% e 377%, respectivamente.

Como as evidências clínicas atualmente disponíveis não suportam a superioridade clínica das insulinas análogas em relação à NPH, e como os custos associados às primeiras são superiores, os recursos financeiros devem ser direcionados para a estruturação de programas que visem a maximização dos benefícios do tratamento atualmente disponível no SUS para o controle da DM1.

ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (IDDM) is a metabolic disease characterized by the destruction of the insulin-producing cells of the pancreas. Insulin reduction causes an increase in blood glucose and symptoms such as polyuria, blurred vision, weight loss, blindness, nephropathy and neuropathy.

Insulin replacement is routinely indicated for controlling IDDM and should be carried out with a rapid-acting insulin in conjunction with an intermediate or long-acting insulin. Isophane insulin, or NPH, with an intermediate action, is the first choice among all insulins for glycemic control and is currently available through the Unified Health System (SUS).

Insulin glargine and insulin detemir are long-acting insulin analogues and were released in recent years as alternatives to NPH insulin. This bulletin's goal is to evaluate whether or not these new insulins are more effective than NPH insulin in relation to glycemic control and regarding the occurrence of hypoglycemic episodes in adults, adolescents and children.

The presented results and the methodological biases within the currently available clinical trials do not allow for the confirmation of any difference between the insulins glargine and detemir and NPH insulin regarding glycemic control. Despite studies indicating the superiority of insulin analogues in reducing the risk of hypoglycemia, the biases identified in the studies could compromise the validity of these findings.

A canadian study of cost-effectiveness showed incremental costs per QALY of C\$ 87,932 for glargine and of C\$ 387,729.00 for detemir compared to NPH insulin. In Brazil, the percentage differences found when comparing treatment costs where insulins glargine and detemir are used compared to NPH were 536% and 377% respectively.

Since the currently available clinical evidence does not uphold the clinical superiority of insulin analogs in relation to NPH, and since the costs associated to the former are greater, the financial resources should be directed towards structuring programs that aim to maximize the benefits of the treatment currently available through the SUS for controlling IDDM.

SITUAÇÃO CLÍNICA

A Diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crônica, caracterizada pela deficiência total (tipo 1) ou parcial (tipo 2) da produção de insulina pelo pâncreas, ou ainda pela resistência à insulina e à deficiência na ação deste hormônio (tipo 2).

A Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune órgão-específica caracterizada pela destruição seletiva das células-beta das ilhotas de Langerhans, no pâncreas¹. As células-beta pancreáticas produzem insulina, hormônio secretado em resposta ao aumento dos níveis circulantes de glicose e aminoácidos, após as refeições. Ela regula a homeostase de glicose em vários níveis, reduzindo sua produção hepática (via diminuição da gliconeogênese e glicogenólise) e aumentando a captação periférica de glicose, principalmente nos tecidos muscular e adiposo. A insulina estimula a lipogênese no fígado e nos adipócitos e reduz a lipólise. Este hormônio promove também o aumento da síntese e a inibição da degradação proteica².

A deficiência de insulina decorrente da destruição de suas células produtoras, leva ao estado hiperglicêmico. A doença pode apresentar-se com os sintomas característicos de poliúria, polidipsia, visão turva, polifagia e emagrecimento. Na DM1 a hiperglicemia crônica provoca lesão, disfunção e falência de vários órgãos. Nas suas formas mais agudas pode surgir um estado de cetoacidose ou de hiperosmolaridade não cetósica, conduzindo ao coma e, na ausência de tratamento eficaz, até mesmo à morte. Por vezes, os sintomas não são suficientemente intensos ou podem estar ausentes, levando a alterações patológicas ou funcionais antes mesmo do estabelecimento do diagnóstico³.

Os efeitos tardios da diabetes incluem o desenvolvimento progressivo das complicações específicas da

retinopatia, com potencial cegueira; nefropatia que pode conduzir à falência renal; neuropatia, com risco de úlceras dos pés, amputações, artropatia neuropática; e aspectos de disfunção autonômica, incluindo sintomas gastrointestinais, geniturinários, cardiovasculares e disfunção sexual³. Os indivíduos com DM1 têm um risco aumentado de doença cardiovascular, vascular periférica e cerebrovascular³.

A evolução da doença não é aguda, observa-se um processo de autoagressão lento, que provavelmente se desenvolve ao longo de anos, numa fase pré-clínica. No período de manifestação da doença, com a presença de hiperglicemia e cetose, as células secretoras de insulina já estão em número muito diminuído ou ausentes⁴.

A DM1 é uma doença multifatorial, dependente da interação entre fatores genéticos predisponentes, influência do meio-ambiente na destruição das células e resposta imunológica^{5,6}. Com relação aos fatores genéticos, a susceptibilidade ao desenvolvimento da DM1 está relacionada a determinados genes, contudo, a predisposição genética não é suficiente para causar a doença. Fatores ambientais podem dar início ao processo autoimune nas células. Os determinantes ambientais mais estudados na DM1 são classificados em três grupos: infecções virais (citomegalovírus, rubéola, caxumba, sarampo); dieta precoce na infância (amamentação *versus* introdução precoce de ingredientes do leite de vaca, cereais e glúten) e toxinas (por exemplo, derivados de N-nitroso). Outros fatores não-genéticos modificadores da DM1 atuam como “protetores” (administração de vacinas) ou “gatilhos” (estresse emocional, clima frio), modificando a patogênese da doença^{6,7,8}.

Na Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a patogênese é também complexa e associa fatores genéticos e ambientais. O estilo de vida sedentário, a alimentação desbalanceada e o excesso de peso estão fortemente relacionados ao desenvolvimento das formas mais comuns deste tipo de diabetes⁹.

EPIDEMIOLOGIA

Atualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que mais de 220 milhões de pessoas sejam diabéticas em todo o mundo¹⁰. O aumento da incidência e da prevalência da DM em todos os países, frequentemente associado a mudanças no estilo de vida e alteração do perfil demográfico da população, constitui-se grande desafio para os sistemas de saúde. Considerada uma das doenças crônicas mais comuns, estima-se que, até o ano de 2025, 350 milhões de pessoas sofrerão dessa patologia^{11,12}.

A maior parte dos portadores de diabetes possui entre 45 e 64 anos de idade¹³. A doença é responsável por

aproximadamente 5% das mortes a cada ano no mundo e essa taxa poderá aumentar em até 50% nos próximos 10 anos, se não forem tomadas medidas urgentes¹¹.

A DM já foi classificada em primeiro lugar na lista de alta carga de doença¹⁴, ou seja, a patologia que provoca maior perda de anos de vida devido à morte prematura ou a anos vividos com incapacidades, de acordo com o indicador DALY (*Disability Adjusted Life Years* – Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade). No Brasil, é a principal causa de cegueira¹⁵ e de amputação de membros inferiores¹⁶. Além disso, é responsável pelo aumento em três a quatro vezes do risco de ocorrência de doenças cardiovasculares e acidentes vasculares encefálicos¹⁷ e por provocar 30% das insuficiências renais e diálises do país¹⁶.

Cerca de 5,3% da população brasileira acima de 18 anos é portadora de diabetes, o que corresponde a um total de 6,4 milhões de pessoas¹⁸. Na população acima dos 40 anos, a diabetes atinge aproximadamente 11% das pessoas, o que evidencia o aumento da prevalência com o aumento da idade¹⁹.

Conforme dados de 2007, a DM1 já acometia 320.000 indivíduos no Brasil, totalmente dependentes de insulina exógena, que representavam aproximadamente 5% das pessoas com diabetes¹¹.

A DM tipo 1 acomete com maior frequência crianças e adultos jovens, frequentemente antes dos 20 anos de idade. No Reino Unido, em 2005, a prevalência estimada era de 0,42%, o que correspondia a 250.000 pessoas, sendo 18 a 20/100.000 crianças diagnosticadas todo ano²⁰.

INSULINOTERAPIA CONVENCIONAL NA DM1: INSULINAS DE AÇÃO RÁPIDA E AÇÃO INTERMEDIÁRIA

A insulinoterapia é sempre necessária no tratamento da DM1 e deve ser instituída assim que o diagnóstico for feito. O termo “insulinoterapia convencional” é usado para descrever esquemas simples de administração de insulina, com injeção diária única ou duas injeções por dia²¹. O tratamento é realizado com insulina regular (de ação rápida, utilizada para o controle glicêmico após as refeições) e insulina NPH (de ação intermediária, utilizada no controle glicêmico basal), ambas de origem humana (preferencialmente):

- Insulina Regular: insulina solúvel com início de ação em 30 minutos (via subcutânea) e imediata (intravenosa), pico de ação entre 2,5 e 5 horas e duração de efeito entre 4 e 12 horas²².

- Insulina NPH: as preparações de insulina NPH apresentam início de ação entre 1 e 2 horas, pico de ação entre 4 e 12 horas e duração de efeito entre 14 e 24 horas²³.

A Insulina isófana ou NPH (do inglês, “*Neutral Protamin Hagedorn*”) é a primeira escolha entre as insulinas para controle glicêmico basal²⁴. Está registrada no Brasil e se encontra disponível no Sistema Único de Saúde (SUS). É produzida pela cristalização de protaminas, insulina e zinco, em pH neutro²⁵. Normalmente é administrada em duas ou mais doses com o objetivo de se obter um nível plasmático basal de insulina ao longo das 24 horas, evitando flutuações glicêmicas nos períodos não relacionados com as refeições. Os principais inconvenientes são a absorção variável e errática, acarretando variações imprevisíveis na glicemia e um pico de ação mais pronunciado, que pode estar associado a episódios de hipoglicemia²⁶.

INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO PROLONGADA

Mudanças estruturais na molécula de insulina humana, utilizando a tecnologia do DNA-recombinante, foram feitas para desenvolver análogos de ação prolongada, representados pelas insulinas glargina e detemir, com o objetivo de estender a duração do efeito e diminuir a variação intra-individual²⁷. São consideradas alternativas terapêuticas para o controle glicêmico basal, possuindo o mesmo objetivo da insulina NPH.

A insulina glargina, registrada no Brasil sob o nome comercial Lantus®, é produzida pelo laboratório farmacêutico Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda, na forma farmacêutica solução injetável de concentração 100 UI/mL. É menos solúvel em pH fisiológico (neutro) do que a insulina humana nativa e se encontra completamente solúvel em pH 4 (correspondente ao pH ácido da solução injetável da insulina glargina). Após ser injetada no tecido subcutâneo, a solução ácida é neutralizada, levando à formação de micro-precipitados, dos quais pequenas quantidades de insulina glargina são liberadas continuamente, resultando em absorção retardada, sem picos de ação pronunciados e permitindo administração única ao dia²⁷.

A insulina detemir, registrada no Brasil sob o nome comercial Levemir®, é produzida pelo laboratório farmacêutico Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda, na forma farmacêutica solução injetável de concentração 100 UI/mL. É um derivado acetilado da insulina humana que, ao ser injetado, liga-se à albumina, prolongando sua duração. Diferentemente da insulina glargina, a detemir é um recombinante solúvel em pH fisiológico²⁷.

Quadro 1. Classificação das insulinas de ação rápida, intermediária e prolongada

Tipo	Início da ação (minutos)	Pico de ação (horas)	Duração (horas)
De ação rápida			
Regular	30	2,5 – 5	4 - 12
De ação intermediária			
NPH	1 – 2	4 – 12	14 - 24
De ação prolongada			
Detemir (ação intermediária a longa)	3-4	3-9	Dose-dependente: 6-23
Glargina	3-4 h	Pico não pronunciado	24 ou mais

Fonte: *UpToDate* 2010. Drug information. Disponível em <http://www.uptodate.com>. Acessado em 18 de novembro de 2010.

As evidências clínicas apresentadas a seguir têm como objetivo responder se as insulinas análogas de ação prolongada, glargina e detemir, são mais eficazes que a insulina NPH no controle da DM1, em pacientes adultos, jovens e crianças, em relação ao controle glicêmico basal e à ocorrência de episódios de hipoglicemia.

EVIDÊNCIA CLÍNICA

A busca por evidências sobre a eficácia das insulinas glargina e detemir em comparação à insulina NPH no controle da DM1 foi realizada nas bases de dados *MEDLINE* (via *Pubmed*), *EMBASE*, *Cochrane Library* (via *Bireme*) e *Centre for Reviews and Dissemination*. As estratégias de busca utilizadas encontram-se no [Anexo 1](#).

Os desfechos de eficácia e segurança analisados nos estudos selecionados foram: controle de hemoglobina glicada, eventos de hipoglicemia, eventos adversos (dentre os quais se destaca o ganho de peso), satisfação e qualidade de vida dos pacientes.

A estratégia de busca foi limitada para estudos de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, publicados em inglês, português e espanhol, até 29 de outubro de 2010. Foram excluídas as revisões narrativas, revisões de estudos observacionais, protocolos de revisões sistemáticas e estudos cujo texto completo não estava disponível.

Das 21 revisões sistemáticas encontradas, foram selecionadas três que possuíam data de busca mais recente: as revisões realizadas por Singh *et al* (2009)²⁸ e Vardi *et al* (2008)²⁹ incluíram estudos publicados até 2007, e a revisão realizada por Monami *et al* (2009)³⁰ incluiu estu-

dos publicados até 2008. As 18 revisões excluídas estão apresentadas no [Anexo 2](#).

As três meta-análises selecionadas foram realizadas a partir de revisão sistemática da literatura e tiveram semelhante qualidade metodológica ([Anexo 3](#)) CRIAR LINK. Os estudos incluídos nas revisões conduzidas por Singh *et al* (2009)²⁸ e Vardi *et al* (2008)²⁹ apresentavam maior coincidência entre si do que em relação aos estudos incluídos na revisão de Monami *et al* (2009)³⁰. Essa diferença pode ser atribuída aos seguintes fatores: Monami *et al* (2009)³⁰ realizaram a busca de evidência 1 ano após a busca das demais meta-análises, excluíram os estudos com menos de 12 semanas de seguimento e os estudos que não utilizaram o mesmo tipo de insulina de ação rápida nos grupos intervenção e controle.

Singh *et al* (2009)²⁸ e Vardi *et al* (2008)²⁹ utilizaram as bases de dados *MEDLINE*, *EMBASE* e *Cochrane Library* para a busca de evidências. Monami *et al* (2009)³⁰ conduziram a busca apenas na base *MEDLINE* e foi a única meta-análise que incluiu estudos não publicados.

São considerados neste boletim os resultados das três meta-análises referentes à comparação entre os análogos de insulina de ação prolongada, insulina detemir e insulina glargina, em relação à insulina NPH ou em comparação entre si, para o tratamento da diabetes tipo 1 em adultos. O tratamento realizado em crianças e adolescentes só foi abordado por Singh *et al* (2009)²⁸ e Vardi *et al* (2008)²⁹.

Os estudos apresentados se referem à utilização de insulinas de ação prolongada (NPH, glargina e detemir) sempre associadas a insulinas de ação rápida. São considerados apenas os resultados referentes aos estudos nos quais foram utilizadas as mesmas insulinas de ação rápida em ambos os braços do ensaio clínico.

Os desfechos de interesse avaliados nos estudos são: concentração de hemoglobina glicada (HbA1c), eventos de hipoglicemia e eventos adversos, dentre eles o ganho de peso (avaliado pelos estudos de Vardi *et al* (2008)²⁹ e de Monami *et al* (2009)³⁰). A qualidade de vida e a satisfação do paciente foram abordadas apenas nos estudos de Singh *et al* (2009)²⁸ e Vardi *et al* (2008)²⁹.

SINGH ET AL (2009)²⁸

A meta-análise realizada por Singh *et al* (2009)²⁸ foi baseada na atualização de dois estudos (Banerjee *et al* (2007)³¹ e Tran *et al* (2007)³²) sobre a eficácia dos análogos da insulina no tratamento de DM 1 e 2, realizados pela *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), em 2007.

Foram selecionados 32 estudos que comparavam o uso das insulinas de ação prolongada em relação à NPH, no tratamento da diabetes tipo 1. Desses, 25 se referiam ao tratamento de adultos, e 1 avaliou o uso da insulina em crianças e adolescentes. Todos os estudos eram abertos e o sigilo da alocação raramente descrito. Além disso, a qualidade metodológica da maioria dos estudos foi considerada de má qualidade, com valor 2 ou 3 na escala *Jadad* (Anexo 4).

Esse estudo avaliou os resultados referentes à ocorrência de episódios de hipoglicemia de acordo com o risco de ocorrência de 1 ou mais episódios de hipoglicemia durante o período de estudo.

VARDI ET AL (2008)²⁹

A meta-análise conduzida por Vardi *et al* (2008)²⁹ selecionou 19 estudos, dos quais 11 comparavam a insulina glargina à NPH, e 8 comparavam a insulina detemir à NPH. Esta meta-análise incluiu apenas estudos realizados em adultos.

Os estudos incluídos foram avaliados de acordo com os critérios de qualidade metodológica de Jadad e Schulz. As características dos estudos estão apresentadas no Anexo 5. Todos os estudos foram abertos, o sigilo da alocação estava descrito em apenas metade deles e foram todos financiados pela Indústria.

MONAMI ET AL (2009)³⁰

Monami *et al* (2009)³⁰ conduziram uma meta-análise que incluiu ensaios clínicos randomizados e controlados, com seguimento mínimo de 12 semanas e que tinham como intervenção a insulina glargina ou detemir em comparação à NPH. Foram excluídos os estudos cuja insulina rápida não era a mesma no grupo intervenção e controle.

A busca por estudos publicados até abril de 2008 foi realizada apenas no MEDLINE e por estudos não publicados foi realizada no sítio eletrônico *clinicaltrials.gov*. Foram incluídos 8 estudos que avaliavam a insulina glargina e 12 sobre a insulina detemir, dentre os quais 4 não haviam sido publicados.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada de acordo com a escala de Jadad. Contudo, os autores não mencionaram a pontuação que cada estudo obteve nessa escala, apenas apresentaram as características de cada estudo (Anexo 6). Todos os estudos foram abertos e o sigilo da alocação estava descrito em apenas metade deles. Apenas 2 estudos não foram financiados pela indústria.

Os dados de eficácia e segurança considerados pelos autores foram a redução na hemoglobina glicada e o número de participantes que apresentaram pelo menos 1 episódio de hipoglicemia. As análises foram realizadas para as insulinas análogas em conjunto ou em separado, em comparação à NPH. Entretanto, os resultados observados para cada uma das insulinas foram apresentados somente por meio do gráfico *forest plot* (Anexo 7), os valores numéricos não estão disponíveis.

Apesar de os autores não terem realizado teste de heterogeneidade, por meio da visualização do gráfico da meta-análise foram observadas diferenças consideráveis entre os estudos. Essa heterogeneidade também foi observada com relação à definição de hipoglicemia, que variou muito entre os estudos considerados.

RESULTADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA EM PACIENTES ADULTOS

Insulina Glargina x NPH

- HEMOGLOBINA GLICADA

Tanto na revisão de Vardi *et al* (2008)²⁹ quanto na de Singh *et al* (2009)²⁸ a insulina glargina mostrou maior redução nos níveis de HbA1c do que a NPH, diferença média ponderada de -0,07% (IC95% -0,13% a -0,01%) e -0,11% (IC95% -0,21% a -0,02%), respectivamente. Entretanto, os 12 estudos dos quais foram obtidos esses resultados apresentaram alto grau de heterogeneidade (77%).

No estudo de Monami *et al* (2009)³⁰, a diferença de controle glicêmico foi avaliada por meio de 7 estudos e não houve diferença significativa entre as duas insulinas (Anexo 7).

- HIPOGLICEMIA TOTAL (Qualquer episódio de hipoglicemia)

O estudo de Singh *et al* (2009)²⁸ não apresentou a análise que considerasse os episódios totais de hipoglicemia. Já Vardi *et al* (2008)²⁹ apresentaram dados que mostraram não haver diferença na chance de ocorrência desses eventos ao comparar a insulina glargina com a NPH (OR 0,96; IC95% 0,79 a 1,17).

Também não houve redução significativa do risco de ocorrência de episódio de hipoglicemia favorável a nenhum dos análogos de insulina, segundo estudo de Monami *et al* (2009)³⁰ (Anexo 7).

- HIPOGLICEMIA NOTURNA

Ao se avaliar o risco de ocorrência de eventos de hipoglicemia noturna no estudo de Singh *et al* (2009)²⁸, não houve diferença significativa entre as insulinas (RR 0,97; IC95% 0,87 a 1,09). No estudo de Vardi *et al* (2008)²⁹, não foi encontrada diferença significativa entre as insulinas em relação à chance de ocorrência de episódios de hipoglicemia noturna (OR 0,84; IC95% 0,70 a 1,00).

No estudo de Monami *et al* (2009)³⁰, a incidência dos episódios de hipoglicemia noturna foi reportada por 4 estudos e não houve diferença significativa entre as insulinas em relação ao risco de ocorrência de episódios de hipoglicemia noturna (Anexo 7).

- HIPOGLICEMIA GRAVE

Ao se avaliar o risco de ocorrência de eventos de hipoglicemia grave no estudo de Singh *et al* (2009)²⁸, não houve diferença significativa entre as insulinas (RR 0,82; IC95% 0,52 a 1,29). Buscou-se avaliar se o desfecho observado poderia ter sido influenciado pelo alto grau de heterogeneidade entre os estudos (I^2 de 65,6%). Ao se realizar a análise de sensibilidade, quando excluído o estudo de menor duração (4 semanas) e que havia demonstrado maior redução de risco de ocorrência de episódios de hipoglicemia noturna com o uso da insulina glargina (RR 0,64; IC95% 0,47 a 0,87), verificou-se substancial redução do grau de heterogeneidade, entretanto, o resultado da análise se manteve inalterado.

O estudo de Vardi *et al* (2008)²⁹ revelou menor chance de ocorrência de episódios de hipoglicemia grave entre os pacientes que receberam insulina glargina (OR 0,76; IC95% 0,58 a 0,98). No estudo de Monami *et al* (2009)³⁰, a incidência de episódios de hipoglicemia grave foi reportada em 5 estudos. Não houve diferença significativa entre as insulinas em relação ao risco de ocorrência de episódios de hipoglicemia grave (Anexo 7).

Detemir x NPH

- HEMOGLOBINA GLICADA

A diferença média ponderada na redução da hemoglobina glicada foi -0,11% (IC95% -0,19% a -0,04%) para a insulina detemir em comparação à NPH no estudo de Vardi *et al* (2008)²⁹. Já os resultados da mesma comparação realizada por Singh *et al* (2009)²⁸ não mostrou diferença significativa (WMD -0,06; IC95% -0,13 a 0,02).

No estudo de Monami *et al* (2009)³⁰, a diferença de controle glicêmico foi avaliada por meio de 11 estudos e não houve diferença significativa (Anexo 7).

- HIPOGLICEMIA TOTAL (Qualquer episódio de hipoglicemia)

O estudo de Singh *et al* (2009)²⁸ não apresentou a análise que considerasse os episódios totais de hipoglicemia. Os resultados obtidos por Vardi *et al* (2008)²⁹ não mostraram diferença na chance de ocorrência desses eventos, ao se comparar a insulina detemir com a NPH (OR 0,87; IC95% 0,69 a 1,11). Essa diferença também não foi encontrada no estudo Monami *et al* (2009)³⁰ (Anexo 7).

- HIPOGLICEMIA NOTURNA

Singh *et al* (2009)²⁸ mostraram que, em relação à ocorrência de episódios de hipoglicemia noturna, houve pequena vantagem a favor da insulina detemir (RR 0,92; IC95% 0,85 a 0,98). Vardi *et al* (2008)²⁹ evidenciaram menor chance de ocorrência de eventos de hipoglicemia noturna com o uso da insulina detemir (OR 0,61; IC95% 0,52 a 0,72).

No estudo de Monami *et al* (2009)³⁰, a incidência de episódios de hipoglicemia noturna foi reportada por 9 estudos selecionados por essa meta-análise. Houve diferença significativa que beneficiou a insulina detemir (Anexo 7).

- HIPOGLICEMIA GRAVE

Singh *et al* (2009)²⁸ mostraram que, em relação à ocorrência de episódios de hipoglicemia grave, o risco é menor para o grupo de pacientes que usaram detemir (RR 0,74; IC95% 0,58 a 0,96). Vardi *et al* (2008)²⁹ apresentaram dados que mostraram haver menor chance de ocorrência desses eventos com o uso da insulina detemir (OR 0,70; 0,54 a 0,90).

No estudo de Monami *et al* (2009)³⁰, a incidência de episódios de hipoglicemia grave foi reportada por 11 estudos selecionados por essa meta-análise. Houve diferença pequena, porém significativa, que beneficiou a insulina detemir (Anexo 7).

Glargina x Detemir

Singh *et al* (2009)²⁸ identificaram somente um estudo (Pieber *et al*, 2007)³³ que comparou diretamente esses dois análogos de insulina. Não houve diferença em relação ao controle glicêmico e o risco de apresentar episódios de hipoglicemia grave foi menor com o uso da insulina detemir (RR 0,25; IC95% 0,07 a 0,86). Em relação aos episódios de hipoglicemia noturna, não houve diferença significativa entre os grupos (RR 0,94; IC95% 0,75 a 1,17). Vardi *et al* (2008)²⁹ e Monami *et al* (2009)³⁰ não identificaram estudo que comparasse essas insulinas.

SATISFAÇÃO E QUALIDADE DE VIDA

Somente os estudos de Singh *et al* (2009)²⁸ e Vardi *et al* (2008)²⁹ avaliaram esses desfechos.

Na meta-análise de Singh *et al* (2009)²⁸, somente um estudo avaliou a influência do uso da insulina glargina em relação à NPH na qualidade de vida dos pacientes. Não houve diferença significativa entre ambas, em relação a esse desfecho. Os autores reportaram maior satisfação dos pacientes que receberam insulina glargina, entretanto esses dados não foram disponibilizados (Witthaus E *et al*, 2001)³⁴.

Vardi *et al* (2008)²⁹ identificaram dois estudos que avaliaram a qualidade de vida dos pacientes que utilizaram a insulina glargina em comparação à NPH. Um desses estudos é um ensaio clínico cruzado que mostrou maior satisfação dos pacientes com relação à insulina glargina na escala DTSQ, no entanto, não houve diferença significativa entre as duas insulinas quando a satisfação dos pacientes foi avaliada por meio da escala ADDQoL (Chatterjee S *et al*, 2007)³⁵. O segundo estudo utilizou apenas a escala DTSQ e também mostrou maior satisfação dos pacientes que utilizaram a insulina glargina (Witthaus E *et al*, 2001)³⁴.

Não foram identificados estudos que avaliassem qualidade de vida e satisfação do paciente em relação ao uso da insulina detemir.

EVENTOS ADVERSOS

Os eventos adversos mais comuns reportados no estudo de Singh *et al* (2009)²⁸ se referiam a infecções respiratórias, reações locais à aplicação da insulina e ao ganho de peso. A incidência desses eventos foi similar entre os pacientes que receberam os análogos de insulina e a insulina NPH.

Vardi *et al* (2008)²⁹ não reportaram diferença significativa na incidência de eventos graves entre os pacientes que utilizaram os análogos de insulinas quando comparados à insulina NPH [NPH VS Glargina: OR 0,69 (IC95% 0,46 a 1,04); NPH VS detemir: OR 1,27 (IC95% 0,78 a 2,05)]

Ganho de peso

Segundo o estudo de Monami *et al* (2009)³⁰, o índice de massa corporal (IMC) identificado ao final do estudo foi reportado em 8 estudos que avaliavam o uso da detemir. Ao combinar os resultados desses estudos, houve redução pequena e significativa de ganho de peso em

relação à NPH [Redução de 0,26 kg/m² (IC95% 0,06 a 0,47), p=0,012]. Não foi possível realizar essa análise em relação ao uso de insulina glargina, pois o IMC ao final do estudo só foi mencionado em 2 ensaios clínicos.

Os Quadros de 2 e 3, a seguir, apresentam os resultados das três meta-análises para o tratamento de pacientes adultos.

Quadro 2. Controle glicêmico em adultos

Estudo	Hemoglobina glicada		
	Nº de estudos (amostra)	WMD (IC95%)	Heterogeneidade I ² %
GLARGINA X NPH			
Vardi M, 2008	12 (3249)	-0,07 (-0,13 a -0,01)	77,0
Singh SR, 2009	11 (2728)	-0,11 (-0,21 a -0,02)	38,8
DETEMIR X NPH			
Vardi M, 2008	7 (3095)	-0,11 (-0,19 a -0,04)	23,0
Singh SR, 2009	7 (2558)	-0,06 (-0,13 a 0,02)	0,0
DETEMIR X GLARGINA			
Singh SR, 2009	1 (320)	-0,03 (-0,26 a 0,20)	NA

NA = Não se Aplica

WMD = Diferença média ponderada

IC = Intervalo de Confiança

I² < 50% representa baixo nível de heterogeneidade, 50% < I² < 75% representa moderado grau de heterogeneidade e I² > 75% representa elevado grau de heterogeneidade.

Quadro 3. Hipoglicemia em adultos

Estudo	Qualquer evento de Hipoglicemia		
	Nº estudos (amostra)	OR / RR (IC95%)	Heterogeneidade I ² %
GLARGINA X NPH			
Vardi M, 2008	8 (2918)	OR 0,96 (0,79 a 1,17)	53,0
DETEMIR X NPH			
Vardi M, 2008	8 (3213)	OR 0,87 (0,69 a 1,11)	0,0
Hipoglicemia grave			
GLARGINA X NPH			
Vardi M, 2008	10 (2871)	OR 0,76 (0,58 a 0,98)	0,0
Singh SR, 2009	7 (2227)	RR 0,82 (0,52 a 1,29)	33,0
DETEMIR X NPH			
Vardi M, 2008	7 (2956)	OR 0,70 (0,54 a 0,90)	0,0
Singh SR, 2009	7 (2442)	RR 0,74 (0,58 a 0,96)	0,0
DETEMIR X GLARGINA			
Singh SR, 2009	1 (320)	RR 0,25 (0,07 a 0,86)	NA

Continua >>

Estudo	Qualquer evento de Hipoglicemia		Heterogeneidade I ² %
	Nº estudos (amostra)	OR / RR (IC95%)	
GLARGINA X NPH			
Vardi M, 2008	6 (2311)	OR 0,84 (0,70 a 1,00)	73,0
Singh SR, 2009	5 (1943)	RR 0,97 (0,87 a 1,09)	65,6
DETEMIR X NPH			
Vardi M, 2008	7 (3095)	OR 0,61 (0,52 a 0,72)	53,0
Singh SR, 2009	6 (2311)	RR 0,92 (0,85 a 0,98)	32,2
DETEMIR X GLARGINA			
Singh SR, 2009	1 (320)	RR 0,94 (0,75 a 1,17)	NA

NA = Não se Aplica

OR = Odds Ratio

RR = Risco Relativo

IC = Intervalo de Confiança

I² < 50% representa baixo nível de heterogeneidade, 50% < I² < 75% representa moderado grau de heterogeneidade e I² > 75% representa elevado grau de heterogeneidade.

NS = Não significativo. Os autores da revisão sistemática apenas citam que não houve diferença significativa mas não fornecem os valores de OR.

RESULTADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Glargina x NPH

Singh *et al* (2009)²⁸ e Vardi *et al* (2008)²⁹ fizeram a análise do controle glicêmico em crianças e adolescentes e não encontraram diferença significativa entre essas insulinas.

Na análise de Vardi *et al* (2008)²⁹, dois ensaios clínicos que compararam a insulina glargina com a NPH foram incluídos (WMD -0,07%; IC95% -0,29% a 0,15%). No estudo de Singh *et al* (2009)²⁸, a análise referente à essa comparação ocorreu por meio da análise de quatro estudos entre as insulinas de ação intermediária - NPH ou insulina lenta - e a insulina glargina (WMD -0,24%; IC95% -0,55% a -0,05%).

Foi observado alto grau de heterogeneidade (61,8%) entre os estudos utilizados por Singh *et al* (2009)²⁸. Isso ocorreu, em parte, devido aos diferentes tipos de intervenções e em parte por causa de um estudo que reportou

a maior vantagem relativa ao controle glicêmico para a insulina glargina. Esse estudo se diferenciou dos demais analisados principalmente por dois aspectos: foram alocados pacientes japoneses, entre os quais, os mais velhos tinham 21 anos de idade; e a insulina aspart foi a insulina de ação rápida utilizada.

Detemir x NPH

O único estudo (Robertson KJ *et al*, 2007)³⁶, incluído na revisão de Singh *et al* (2009)²⁸, com crianças e adolescentes não demonstrou diferença significativa entre o uso de insulina detemir e NPH em relação ao controle glicêmico (WMD 0,10%; IC95% -0,10% a 0,30%), nem em relação à ocorrência de episódios de hipoglicemia grave (RR 0,80; IC95% 0,50 a 1,28). Em relação à ocorrência de episódios de hipoglicemia noturna, houve pequena e significativa diferença que favoreceu a insulina detemir (RR 0,85; IC95% 0,77 a 0,94). Além disso, a ocorrência de eventos adversos foi similar entre as diferentes insulinas. Em relação aos eventos de hipoglicemia em crianças, Vardi *et al* (2008)²⁹ não realizaram essa análise.

Não houve estudo, em ambas as meta-análises Singh *et al* (2009)²⁸ e Vardi *et al* (2008)²⁹, que compasse as insulinas glargina à detemir em crianças e adolescentes. Além disso, não foi identificado estudo que avaliasse qualidade de vida e satisfação de crianças e adolescentes.

Quadro 4. Controle glicêmico em crianças

Estudo	Hemoglobina glicada		Heterogeneidade I ² %
	Nº estudos (amostra)	WMD (IC95%)	
GLARGINA X NPH			
Vardi M, 2008	2 (399)	-0,07 (-0,29 a 0,15)	ND
Singh SR, 2009*	4 (680)	-0,24 (-0,55 a -0,05)	61,8
DETEMIR X NPH			
Singh SR, 2009	1 (347)	0,10 (-0,10 a 0,30)	NA

ND = Não Disponível

NA = Não se Aplica

WMD = Diferença média ponderada

IC = Intervalo de Confiança

I² < 50% representa baixo nível de heterogeneidade, 50% < I² < 75% representa moderado grau de heterogeneidade e I² > 75% representa elevado grau de heterogeneidade.

*Nessa análise, a insulina glargina foi comparada à insulina NPH ou lenta.

Quadro 5. Hipoglicemia em crianças

Estudo	Hipoglicemia grave		
	Nº estudos (amostra)	RR (IC95%)	Heterogeneidade I ² %
GLARGINA X NPH			
Singh SR, 2009*	4 (727)	1,18 (0,59 a 2,35)	48,9
DETEMIR X NPH			
Singh SR, 2009	1 (347)	0,80 (0,50 a 1,28)	NA
Estudo	Hipoglicemia noturna		
GLARGINA X NPH			
Singh SR, 2009	1 (349)	0,71 (0,43 a 1,18)	NA
DETEMIR X NPH			
Singh SR, 2009	1 (347)	0,85 (0,77 a 0,94)	NA

NA = Não se Aplica

RR = Risco Relativo

IC = Intervalo de Confiança

I² < 50% representa baixo nível de heterogeneidade, 50% < I² < 75% representa moderado grau de heterogeneidade e I² > 75% representa elevado grau de heterogeneidade.

* Nessa análise, a insulina glargina foi comparada à insulina NPH ou lenta.

bem como dos custos de tratamento para cada uma das insulinas, levando-se em consideração a realidade no Brasil.

A busca na literatura foi realizada na base de dados MEDLINE (via *Pubmed*) e teve por finalidade identificar estudos que analisaram a relação de custo-efetividade entre as insulinas detemir e glargina, em comparação à insulina NPH, e estudos que analisaram a insulina detemir em comparação à insulina glargina, em pacientes com DM1.

Dos sete estudos identificados, dois foram excluídos devido à impossibilidade de se comparar a insulina detemir com a NPH, uma vez que as insulinas de ação rápida usadas não foram iguais nos dois braços dos estudos. As palavras-chave e a estratégia de busca utilizada encontram-se no [Anexo 8](#).

Dos cinco estudos selecionados³⁷⁻⁴¹, quatro foram patrocinados pela indústria e um foi realizado pela Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologia em Saúde (CADTH). Os resultados dos estudos patrocinados pela indústria apontam para uma melhor relação de custo-efetividade para a insulina detemir ou glargina (Quadro 6), resultado diferente daquele encontrado pela agência canadense. Esse fato, aliado a melhor descrição do estudo, embasaram a decisão de analisar mais detalhadamente, neste boletim, o estudo de custo-efetividade realizado pela CADTH.

AVALIAÇÃO ECONÔMICA

As insulinas NPH, detemir e glargina possuem custos de tratamento bastante diferenciados, motivo pelo qual estudos econômicos foram realizados em vários países para avaliar a relação de custo-efetividade entre essas substâncias. A seguir será apresentada uma análise dos estudos de custo-efetividade identificados na literatura,

Quadro 6. Características e resultados dos estudos de custo-efetividade com as insulinas detemir, glargina e NPH selecionados.

Estudo	Tratamento	Custos	Efetividades	Resultados
Valentine WJ et al. Cost-effectiveness of basal insulin from a US health system perspective: comparative analyses of detemir, glargine, and NPH. <i>Adv Ther.</i> 2006 Mar-Apr;23(2):191-207.	Insulina Detemir + insulina aspart <i>versus</i> Insulina Glargina + insulina aspart	<u>Custos diretos:</u> total dos custos relacionados ao tratamento, complicações da diabetes e custos dos medicamentos (presentes na lista do Medicare). <u>Custos indiretos:</u> oriundos da perda de produtividade (idade de aposentadoria e dias de trabalho perdidos devido às complicações da diabetes). D	Expectativa de vida não descontada Expectativa de vida descontada Expectativa de vida ajustada à qualidade QALY	<u>Detemir em relação à Glargina:</u> Aumento do QALY: 0.063 Redução dos custos diretos por paciente: US\$2072 Redução dos custos indiretos: US\$3103 Devido ao aumento do QALY e à redução dos custos, o resultado foi dominante para a insulina detemir em relação à glargina Detemir representa uma intervenção clínica e econômica atrativa para o sistema de saúde dos EUA comparada com a insulina NPH e glargina.

Continua >>

Estudo	Tratamento	Custos	Efetividades	Resultados
Tunis SL et al. Cost effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. <i>Curr Med Res Ppin.</i> 2009 May; 25(5):1273-84.	Detemir + aspart <i>versus</i> NPH + aspart	Custo dos medicamentos e das complicações relacionadas à diabetes	Expectativa de vida QALY Valor de inutilidade para eventos de hipoglicemia maior e para hipoglicemia moderada a severa.	<u>Detemir em relação à NPH:</u> Custo total médio: Detemir: CAN\$ 83.622 NPH: CAN\$ 72.016 Aumento de QALY (detemir em relação à NPH): 0.475 Razão de custo-efetividade incremental: CAN\$ 24.389 Os resultados fornecem evidência para uma melhor relação de custo-efetividade da detemir versus a NPH no tratamento da T1 e D2M no Canadá e indica uma melhora da redução dos episódios de hipoglicemia com o uso da detemir.
Gschwend MH et al. Cost-effectiveness of insulin detemir compared with neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a basal-bolus regimen in five European countries. <i>J Med Econ.</i> 2009 Jun; 12(2):114-23.	Detemir + aspart <i>versus</i> NPH + aspart	Custos das complicações associadas à diabetes Custo de aquisição das insulinas e dos produtos para monitoramento dos níveis de glicose no sangue	Expectativa de vida Expectativa de vida ajustada à qualidade (QALY)	<u>Detemir em relação à NPH:</u> Aumento do QALY (nos 5 países: Alemanha, Itália, França, Bélgica e Espanha): 0,45 O resultado de custo-efetividade foi dominante para a insulina detemir em relação à NPH na Bélgica, Alemanha e Espanha. Na França e na Itália foram mais custo-efetivas com as seguintes razões de custo-efetividade incremental, respectivamente: 519 Euros/QALY e 3.256 Euros/QALY.
Grima DT et al. Modeling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2007;25(3):253-66.	Glargina + insulina lispro <i>versus</i> NPH + lispro	Custo de internação, custo do tratamento em domicílio, medicamentos (ambulatoriais), visita do médico, procedimentos terapêuticos e diagnósticos. Custos das complicações da diabetes Custos das insulinas	Anos de vida QALY	<u>Glargina em relação à NPH:</u> Custo incremental por ano de vida ganho: CAN\$ 18.661 Custo incremental por QALY: CAN\$ 20.799 As taxas de custo-efetividade para a insulina glargina no tratamento do tipo 1 e 2 de diabetes, promove evidências de que a glargina poderia ser adotada no sistema de saúde do Canadá.

Obs: Os resultados apresentados referem-se aos obtidos com os pacientes com DM1, apesar de alguns estudos terem também avaliado pacientes com DM2

O estudo realizado pela CADTH⁴¹ teve como um dos objetivos comparar as relações de custo-efetividade das insulinas detemir e glargina com a NPH em pacientes com diabetes tipo 1 e 2. Os desfechos considerados na análise foram os níveis de hemoglobina glicada, episódios de hipoglicemia leve a moderada, e grave. A perspectiva do estudo foi voltada para o contexto do Canadá. Foram considerados os custos diretos relacionados aos serviços hospitalares e ambulatoriais, ao atendimento de emergência, às prescrições, dentre outros. Custos relacionados às complicações da diabetes (infarto do miocárdio, angina, amputação, episódios de hipoglicemia grave) também foram considerados.

Utilizou-se a medida QALY (anos de vida ajustados pela qualidade) baseada no questionário denominado EuroQol-5D, no qual foi atribuído um valor de 0,783 de utilidade (de uma escala que varia de 0 a 1) para os pacientes com DM1. Com relação aos episódios de hipoglicemia, assumiu-se que a perda de utilidade foi decorrente da redução do desempenho dos pacientes na realização das atividades cotidianas e do aumento da ansiedade e da depressão.

A análise de sensibilidade feita no estudo utilizou simulações de Monte Carlo para avaliar os efeitos das incertezas das variáveis consideradas. A partir disso, curvas de aceitabilidades foram construídas com o objetivo de demonstrar a probabilidade de um tratamento ser custo-efetivo para um determinado limite aceitável de custo-efetividade por QALY. Considerando um limite de Can\$ 50.000,00, as probabilidades das insulinas análogas serem mais custo-efetivas em relação à NPH foram as seguintes: 42,5% para a insulina glargina e 29,2% para insulina detemir.

Os resultados do estudo apontaram um maior aumento de QALY com as insulinas glargina e detemir em relação à NPH, atribuído à redução das complicações de-

correntes da diabetes, estimada no modelo. Porém, esse aumento do QALY é obtido a um custo elevado: custo incremental por QALY de Can\$ 87.932 para a glargina e de Can\$ 387.729,00 para a detemir.

Os autores concluíram que o benefício do ganho de QALY não é compensado pelos altos custos das insulinas análogas e que a substituição da NPH pela detemir e glargina, em pacientes com DM1, seria dispendioso para o sistema de saúde canadense. Destacam, entretanto, que para os pacientes com alto risco de episódio de hipoglicemia as insulinas análogas podem ser custo-efetivas e que mais estudos seriam necessários para avaliar melhor essa relação.

Quanto às limitações do estudo, os autores destacam a estimação dos efeitos de longo prazo decorrentes da DM1 (horizonte de tempo de 60 anos), baseada em variáveis oriundas de ensaios clínicos de curta duração. Além disso, os participantes dos estudos possuem características que podem diferir da vida real, especialmente no que se refere à idade, comorbidades, adesão ao tratamento e uso concomitante de outros medicamentos. Os autores afirmam que os resultados das curvas de aceitabilidade devem ser interpretados com cautela, uma vez que, na própria análise de sensibilidade foi apontada a existência de um nível de incerteza considerável.

No Brasil, a insulina NPH é comercializada com os seguintes nomes de marca: Insunorm N, Novolin, Insuneo N e Humolin N. As insulinas detemir e glargina possuem os nomes de marca Levemir e Lantus, respectivamente. No Quadro 7 são apresentados os custos de tratamento mensal para cada uma dessas insulinas, onde foram considerados: os preços fábrica aprovados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED); as doses médias diárias das insulinas (extraídas do estudo de custo-efetividade canadense) e um paciente com 70 kg de peso.

Quadro 7. Custos de tratamento com as insulinas NPH, Detemir e Glargina.

NPH						
Insulinas	Empresa	Apresentação	Preço PF (ICMS 18%)	Preço por UI	Dose média diária	Custo tratamento mensal
INSUNORM N	CELOFARM LTDA	100 UI/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML	R\$ 30,13	R\$ 0,03	0,34/UI/kg	R\$ 21,51
NOVOLIN	NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA	N 100 UI/ML SUSP INJ CX 1 FR AMP (100 UI 10ML)	R\$ 33,35	R\$ 0,03	0,34/UI/kg	R\$ 23,81
INSUNEO N	LABORATÓRIO NEOQUÍMICA COMÉRCIO E INDÚSTRIA LTDA	100 UI/ML SUSP INJ CT FR AMP INC X 10 ML	R\$ 33,49	R\$ 0,03	0,34/UI/kg	R\$ 23,91
HUMOLIN N	ELI LILLY DO BRASIL LTDA	100 UI/ML SUS INJ CT FA VD INC X 10 ML	R\$ 33,58	R\$ 0,03	0,34/UI/kg	R\$ 23,98

Continua >>

DETEMIR						
Insulinas	Empresa	Apresentação	Preço PF (ICMS 18%)	Preço por UI	Dose média diária	Custo tratamento mensal
LEVEMIR	NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BASIL LTDA	100 U/ML SOL INJ CX 5 CARP X 3 ML (PENFILL)	R\$ 261,53	R\$ 0,17	0,28/UI/kg	R\$ 102,52
GLARGINA						
Insulinas	Empresa	Apresentação	Preço PF (ICMS 18%)	Preço por UI	Dose média diária	Custo tratamento mensal
LANTUS	SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA	100 UI/ML SOL INJ CT FA VD INC X 10 ML	R\$ 232,79	R\$ 0,23	0,28/UI/kg	R\$ 136,88

No Quadro 8 a seguir, tem-se um pequeno resumo das diferenças, em termos percentuais, dos custos de tratamento mensais das insulinas.

Quadro 8. Diferenças entre os custos de tratamento com as insulinas

Diferenças entre os custos de tratamento	
Glargina x NPH (menor preço)	536%
Detemir x NPH (menor preço)	377%
Glargina x Detemir	34%

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Diabetes mellitus pode causar complicações a curto e longo prazos, desta forma, um controle adequado da doença é de extrema importância para retardar e até mesmo evitar o surgimento dessas complicações. Os ensaios clínicos que avaliam os análogos de insulina, atualmente disponíveis, não apresentam o tempo de seguimento adequado para observar diferenças relativas aos índices de mortalidade e às complicações decorrentes do controle inadequado da diabetes.

Os ensaios clínicos incluídos nas meta-análises descritas nesse boletim apresentam limitações metodológicas que precisam ser consideradas, como por exemplo, as fontes de financiamento que não são independentes. Singh *et al* (2009)²⁸ destacam que em alguns ensaios clínicos foram realizadas avaliações subjetivas de determinados desfechos, como aqueles relacionados à melhoria da qualidade de vida e à ocorrência de episódios de hipoglicemia, identificados segundo relatos dos pacientes; em outros estudos, a identificação dos episódios de hipoglicemia não estava clara. Monami *et al* (2009)³⁰ alertam também para o fato dos ensaios clínicos terem adotado diferentes definições para os episódios de hipoglicemia. Destaque importante deve ser dado ao fato de que todos os ensaios clínicos incluídos nas meta-análises foram abertos e que o fator psicológico pode influenciar o controle glicêmico e, conseqüentemente, a ocorrência de eventos de hipoglicemia. Além disso, em menos da metade dos estudos clínicos o sigilo na alocação ocorreu de forma adequada e, no restante, a descrição da alocação não ocorreu de maneira clara.

Tais vieses metodológicos podem ter significativo impacto nos resultados obtidos, conforme já descrito por Schulz *et al* (1995)⁴² e Kuns & Oxman (1998)⁴³. Estudos cujos critérios de sigilo na alocação foram inadequados ou não relatados de forma clara apresentaram uma superestimação do efeito do tratamento. Quando o sigilo na alocação ocorreu de maneira inadequada, o resultado foi superestimado em cerca de 40%, e quando esse critério não era descrito de forma clara, os resultados eram superestimados em 30%. Estudos abertos podem apresentar um efeito superestimado em 17% (Schulz *et al*, 1995)⁴².

As três meta-análises apresentadas neste boletim, apesar de incluírem diferentes ensaios clínicos, reportaram resultados semelhantes. Tanto as insulinas análogas de ação prolongada quanto a NPH diminuíram os níveis de hemoglobina glicada. As insulinas glargina e detemir promoveram maior redução nos níveis de HbA1c que a insulina NPH, no entanto, o limite superior do intervalo de confiança para essa diferença foi sempre muito próximo de zero (limite referente à diferença não significativa) em todas as meta-análises. Os autores destacam ainda que, apesar de essa diferença ter sido significativa, ela é menor que a diferença mínima clinicamente relevante descrita na literatura (Singh *et al*, 2009)²⁸.

É importante salientar que, para o controle da diabetes, mais importante do que reduzir entre 0,07 e 0,08 ng/dl o nível da HbA1c, segundo reportam os estudos de Vardi *et al* (2008)²⁹ e Singh *et al* (2009)²⁸, é manter esse valor dentro dos níveis considerados ideais (< 6,5 ng/dl). Entretanto, essa questão não foi suficientemente discutida pelos autores dos estudos apresentados.

Em relação ao controle dos episódios de hipoglicemia total (qualquer episódio de hipoglicemia), a meta-análise de Monami *et al* (2009)³⁰ mostrou que a incidência de qualquer evento de hipoglicemia foi igual entre as insulinas análogas de ação prolongada e a NPH. Quando as insulinas glargina e detemir foram avaliadas em conjunto, promoveram maior redução no risco de ocorrência de hipoglicemia grave e noturna, em relação à NPH. Quando avaliadas separadamente, foram reportados diferentes resultados pelos estudos. Singh *et al* (2009)²⁸ mostraram

que a insulina detemir reduziu o risco de ocorrência de episódios de hipoglicemia grave e noturna em relação à NPH, vantagem não observada em relação à insulina glargina. Já o estudo de Vardi *et al* (2008)²⁹ mostrou menor chance de ocorrência de hipoglicemia grave apenas com o uso da insulina glargina, em comparação à NPH. No entanto, o limite superior do intervalo de confiança foi de 0,98, muito próximo do limite relativo à diferença não significativa. Além disso, os autores comentam que alguns ensaios clínicos excluíram indivíduos com história de recorrência de episódios de hipoglicemia, e que tal exclusão ocorreu principalmente nos estudos que comparavam a insulina detemir à NPH. Sendo assim, o benefício dos análogos de insulina para esse grupo de pacientes é incerto.

A comparação entre as insulinas detemir e glargina foi realizada apenas em um estudo, mencionado por Singh *et al* (2009)²⁸. A insulina detemir apresentou maior redução no risco de hipoglicemia grave que a insulina glargina (Pieber *et al*, 2007)³³.

Poucos estudos foram realizados em crianças e adolescentes e os resultados não foram diferentes daqueles obtidos com pacientes adultos. As insulinas glargina, detemir e a NPH reduziram igualmente a hemoglobina glicada neste grupo de pacientes. Apenas a insulina detemir reduziu o risco de hipoglicemia noturna: RR 0,85 (0,77 a 0,94).

As evidências clínicas apresentadas neste boletim e os vieses metodológicos identificados nos estudos não permitem afirmar que haja diferença entre as insulinas detemir, glargina e NPH, referente ao controle glicêmico. Quanto à redução do risco de hipoglicemia, apesar dos resultados apontarem superioridade das insulinas análogas, os vieses descritos pelos próprios autores podem comprometer a validade desses achados. Além disso, é importante salientar que os ensaios clínicos foram conduzidos em um ambiente controlado, com redução de adversidades que poderiam influenciar a adesão do paciente ao tratamento e, conseqüentemente, o controle da doença. O benefício clínico das insulinas análogas na vida real pode ser diferente, tanto em relação ao controle glicêmico, cuja diferença observada não foi considerada tão relevante, quanto à ocorrência de episódios de hipoglicemias.

Nos três estudos patrocinados pela indústria farmacêutica, os autores apontam uma melhor relação de custo-efetividade para a insulina detemir ou glargina. Por outro lado, o estudo de custo-efetividade realizado pela agência canadense aponta que as insulinas detemir e glargina promovem um maior aumento de QALY, mas que esse benefício não é compensado pelos altos custos

dessas insulinas. Os autores desse estudo concluem que a substituição da insulina NPH no tratamento da DM1 pelas insulinas detemir e glargina seria dispendioso para o sistema de saúde canadense.

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.

De acordo com os estudos apresentados, o benefício clínico associado ao uso das insulinas análogas é ainda discreto diante dos custos relacionados ao tratamento. Siebenhofer-Kroitzsch *et al* (2009)⁴⁴ apontam maior relevância no uso das insulinas análogas apenas para determinados pacientes com DM1, como por exemplo, os que apresentam maior ocorrência de episódios de hipoglicemia noturna. Destacam ainda que o investimento em programas de auto-gerenciamento 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. Dessa forma, até que sejam realizados estudos com tempo de seguimento e delineamento adequados, os recursos financeiros devem ser direcionados para a estruturação dos programas que visam a maximização dos benefícios do tratamento atualmente disponível para o controle da DM1.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 A diabetes mellitus associated autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002; 31:391-410.
2. Patti ME, Kahn CR. The insulin receptor — a critical link in glucose homeostasis and insulin action. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1998; 9:89-109.
3. American Diabetes Association: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197
4. Balda CA, Pacheco-Silva A. Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1. *Rev Assoc Med Bras.* 1999; 45:175-80.
5. Milech A, Oliveira JEP. Diabetes mellitus: clínica, diagnóstico, tratamento multidisciplinar. São Paulo: Atheneu; 2004.
6. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ.* 2004; 328:750-4.
7. Rasack N, Wherrett D. Type 1 diabetes: New horizons in prediction and prevention. *Paediatr Child Health* 2005, 10: 35-7.

8. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001;358:221-9.
- 9- Reis, AF, Velho, G. Bases Genéticas do Diabetes Mellitus Tipo 2 Arq Bras Endocrinol Metab 2002, 46/4:426-432
10. World Health Organization. Diabetes. Key facts Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>. Acesso em 05/11/2010.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. 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. Ministério da Saúde, Brasília. 2009.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Cadernos de Atenção Básica – Diabetes. Ministério da Saúde, Brasília. 2006. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcad16.pdf. Acesso em: 05/11/2010.
13. World Health Organization. Diabetes. Quick diabetes facts Disponível em: <http://www.who.int/diabetes/en/>. Acesso em 05/11/2010.
14. Schramm J. et al. Perfil Epidemiológico segundo os resultados do estudo de carga de doença do Brasil- 1998. Disponível em: http://www4.ensp.fiocruz.br/biblioteca/dados/txt_211277812.pdf. Acesso em: 05/11/2020.
15. Malerbi D. et al. Posição de Consenso da Sociedade Brasileira de Diabetes – Insulinoterapia Intensiva e Terapêutica com Bombas de Insulina. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v. 50, n° 1, 2006.
16. Sociedade Brasileira de Diabetes, 2000. Consenso Brasileiro sobre Diabetes Diagnóstico e Classificação do Diabetes Mellitus e Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/Consenso_atual_2002.pdf. Acesso em: 05/11/2010.
17. DCCT Research Group, The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes*, v.329: 977-986, 1993.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Estimativa da Secretaria de Vigilância em Saúde por meio do Sistema de Monitoramento de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas não Transmissíveis por Inquérito Telefônico – VIGITEL em 2007. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/vigitel2007_final_web.pdf. Acesso em: 05/11/2010.
19. Barbosa RB, Barceló A, Machado CA. Campanha Nacional de detecção de casos suspeitos de diabetes mellitus no Brasil: relatório preliminar. *Rev Panam Salud Publica*, 10:324-7, 2001.
20. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus: Review of technology appraisal guidance 57 (2008). Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA151Guidance.pdf>. Acesso em: 05/11/2010.
21. (UpToDate 2010. Drug information. Disponível em www.uptodate.com. Acessado em: 18 de novembro de 2010).
22. (UpToDate 2010. Insulin regular: Drug information. Disponível em www.uptodate.com. Acessado em: 18 de novembro de 2010).
23. (UpToDate 2010. Insulin NPH: Drug information. Disponível em <http://www.uptodate.com>. Acessado em 18 de novembro de 2010).
24. (Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2008. Disponível em http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/Diretrizes_SBD_2008_MAR_12. Acessado em 10 de novembro de 2010).
25. (Descritores em Saúde – BVS - Disponível em <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>. Acessado em 10 de novembro de 2010)
26. Scholtz HE et al. *Diabetologia*. 2005; 48:1988.
27. Micromedex® Healthcare Series. Drugdex® Evaluations. Disponível em: <http://www.periodicos.capes.gov.br>. Acessado em: 10 de novembro de 2010.
28. Singh SR *et al*. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 2009;180(4) :385-397.
29. Vardi M *et al*. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008
30. Monami M *et al*. Long-acting insulin analogues vs NPH human insulin in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2009;11(4) :372-378.
31. Banerjee *et al*. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness [report]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
32. Tran K *et al*. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness [report]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
33. Pieber TR *et al*. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *DiabetMed* 2007;24:635-42.

34. Witthaus E *et al.* Treatment satisfaction and psychological wellbeing with insulin glargine compared with NPH in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2001;18:619-25.

35. Chatterjee S *et al.* Glargine versus NPH insulin: Efficacy in comparison with insulin aspart in a basal bolus regimen in type 1 diabetes – The glargine and aspart study (GLASS). A randomised cross-over study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006;77:215-22.

36. Robertson KJ *et al.* Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007;24:27-34

37. Valentine WJ *et al.* Cost-effectiveness of basal insulin from a US health system perspective: comparative analyses of detemir, glargine, and NPH. *Adv Ther.* 2006 Mar-Apr;23(2):191-207.

38. Tunis SL *et al.* Cost effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. *Curr Med Res Ppin.* 2009 May; 25(5):1273-84.

39. Gschwend MH *et al.* Cost-effectiveness of insulin detemir compared with neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a basal-bolus regimen in five European countries. *J Med Econ.* 2009 Jun; 12(2):114-23.

40. Grima DT *et al.* Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(3):253-66.

41. Cameron CG & Bennett HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ* 2009; 180 (4): 400-7.

42. Schulz KF *et al.* Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *J Am Med Assoc* 1995;/273:/408_12.

43. Kunz R & Oxman AD. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. *BMJ* 1998;317:1185–90.

44. Siebenhofer-Kroitzsch *et al.* Insulin analogues: too much noise about small benefits. *CMAJ.* February 17, 2009.180(4):369-370.

GLOSSÁRIO

Em destaque

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

A necessidade de estabelecer, no processo de avaliação das tecnologias em saúde, uma etapa de identificação de tecnologias novas ou emergentes, bem como de novas utilizações das tecnologias de saúde já existentes, foi percebida por algumas agências de ATS nos anos 90. Esta etapa deveria identificar as novas tecnologias que tenham custo financeiro viável para o sistema de saúde, mas também impacto favorável na prática clínica, na organização dos serviços e nos aspectos sociais e éticos associados a sua utilização.

Na literatura internacional passou a ser denominado Monitoramento do Horizonte Tecnológico – MHT (do inglês, *Horizon Scanning*), sendo também conhecido como alerta precoce, do inglês – *early warning*. Como parte de um sistema de ATS, o MHT deve ser suficientemente oportuno para fazer a diferença na formulação de políticas de saúde, particularmente em relação às questões relativas ao reembolso ou financiamento da tecnologia. Além disso, o MHT pode fornecer informações importantes para gestores de outras esferas do complexo produtivo da saúde, permitindo alinhamento entre a política de saúde, política de ciência e tecnologia em saúde e política de desenvolvimento econômico.

No Brasil, desde a sua criação, a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) se preocupou com o tema e estabeleceu um grupo de trabalho. Este grupo teve, de início, a missão de definir uma proposta de metodologia para desenvolver as ações de MHT no âmbito da REBRATS. Assim, o GT-MHT produziu documento sobre a experiência de MHT no mundo e realizou uma oficina de trabalho sobre o tema em 09 de julho de 2010, no âmbito do III Seminário de Gestão de Tecnologias em Saúde, em Salvador, Bahia. No evento, se buscou apresentar os achados desta revisão, visando a discussão de pontos básicos para a definição de uma metodologia de Monitoramento do Horizonte Tecnológico. Estavam presentes membros da REBRATS (Coordenação e GT-MHT); gestores dos órgãos do MS e das agências reguladoras (ANS e ANVISA); provedores de serviços de saúde; e pesquisadores e especialistas em tecnologias em saúde.

Na última reunião do GT-MHT, foram definidas algumas ações entre elas esta a realização de um estudo piloto sobre Cirurgia Robótica. O estudo será realizado pelos Hospitais de Excelência a Serviço do SUS de São Paulo e INCOR, que já utilizam a tecnologia, sob a coordenação da equipe do GT-MHT. Visando a divulgação dos conceitos básicos sobre MHT, o GT espera realizar um minicurso sobre o tema no 8º Encontro da HTAi-2011, no Rio de Janeiro. Este curso será ministrado pela equipe da EUROSCAN *International Network*, rede das agências de avaliação de tecnologia que atua no tema. Está será uma excelente oportunidade de troca de informação e colaboração com especialistas no assunto.

Expediente

Redação

Aline Silveira Silva
Cíntia Maria Gava
Flávia Helena Cosmo Vieira da Silva
Jeane Regina Machado
Priscila Gebrim Louly
Renata Faria Pereira
Symone Oliveira Lima

Núcleo Editorial

Alexandre Lemgruber Portugal
d'Oliveira
Clarice Alegre Petramale
Flávia Tavares Silva Elias
Kylza Aquino Estrella

Conselho Consultivo

Afrânio Lineu Kritsky
Andres Pichon-Riviere
Carlos José Coelho de Andrade
Cid Manso de Mello Vianna
Cláudia Garcia Serpa Osório
Giácomo Balbinotto Neto
Hillegonda Maria Dutilh Novaes
Lenita Wannmacher
Luis Guilherme Costa Lyra
Margareth Crisóstomo Portela
Marisa Santos
Otávio Berwanger
Ronir Raggio Luiz
Rosimary Terezinha de Almeida
Sebastião Loureiro
Suzana Alves
Thais Queluz

Projeto gráfico e diagramação

Assessoria de Divulgação e Comunicação
Institucional da Anvisa

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa
SIA Trecho 5, Área Especial 57
CEP: 71205-050
Brasília – DF

Anvisa Atende 0800 642 9782
Disque Saúde 0800 61 1997
Disque Intoxicação 0800 722 6001

E-mail: brats@anvisa.gov.br

www.anvisa.gov.br
www.ans.gov.br
www.saude.gov.br/sctie

Apoio
Organização Pan-Americana da Saúde – OPAS

Envie sugestões de temas, críticas e questionamentos sobre o BRATS para o e-mail: brats@anvisa.gov.br

Secretaria de Ciência, Tecnologia
e Insumos Estratégicos



Ministério
da Saúde



GLOSSÁRIO

ADDQoL (Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life): este instrumento foi desenvolvido por Bradley et al. em 1999 para medir a percepção individual do impacto do diabetes e de seu tratamento na qualidade de vida. A população alvo é composta de adultos portadores de diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2. Contém 13 itens de domínio específico relacionados à funcionalidade física, bem estar. As variáveis clínicas e sócio-demográficas do ADDQoL apresentam escores significativamente correlacionados com percepções de hipoglicemia ($r = 0,32$) e com o número de complicações ($r = 0,23$)¹.

Cetose: condição caracterizada por uma concentração elevada de corpos cetônicos nos tecidos e líquidos do organismo. É uma complicação de diabetes melito, inanição e alcoolismo².

Derivados de N-nitroso: compostos sintetizados durante o processamento de alimentos, a partir de duas principais fontes, óxidos de azoto e aminas ou amidas³.

DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction): é um instrumento criado por Bradley em 1994, cuja população alvo são adultos e adolescentes maiores de 16 anos com diabetes tipo 1 ou tipo 2. É amplamente utilizado para medir a satisfação do paciente com o tratamento, após a realização de intervenções. É composto por dois questionários: o DTSQs (status version) e o DTSQc (change version), ambos auto administrados com 8 questões que compreendem seis questões que avaliam aspectos da satisfação com o tratamento, uma questão que aborda a frequência de percepção à hipoglicemia e uma que mede a frequência de percepção à hiperglicemia⁴.

Ensaio clínico cruzado (ou crossover): é o estudo onde os participantes recebem os dois tipos de tratamento (experimental e controle), em tempos diferentes. Os participantes são divididos em dois grupos, o primeiro recebe o tratamento experimental e o segundo recebe o controle, por um determinado período de tempo. Após decorrido esse tempo, ocorre a inversão dos tratamentos: o primeiro grupo passa a receber o controle e o segundo grupo recebe o tratamento experimental, por igual período de tempo. Uma das vantagens é que ao se comparar os dois tratamentos no mesmo indivíduo, elimina-se as diferenças inter-individuais, e a desvantagem é que há a possibilidade do tratamento recebido no primeiro período interferir no segundo período.

Escala de Jadad: a escala de Jadad é utilizada para avaliar o risco de vieses em ensaios clínicos. A escala vai de 0 a 5 pontos, quanto menos pontos, maiores são os vieses do

estudo. Para a pontuação são avaliados três parâmetros: randomização, avaliação duplo-cega e perdas no acompanhamento. Se estiver evidente no texto que a escolha dos grupos foi randomizada, marca-se 1 ponto. Um ponto extra é marcado se o método da randomização for descrito. Se estiver citado no texto que o estudo foi duplo-cego, marca-se mais 1 ponto. Um ponto extra é marcado se o método estiver descrito e adequado. Se no texto houver explicação de que todos os pacientes incluídos foram analisados ou se o número e as razões das perdas forem citados, marca-se mais 1 ponto⁵.

Forest plot: É uma representação gráfica dos resultados individuais de cada estudo incluído numa meta-análise, juntamente com o resultado combinado da meta-análise. O gráfico também permite ao leitor observar a heterogeneidade entre os resultados dos estudos. Os resultados dos estudos individuais são representados por um quadrado centrado na estimativa pontual de cada estudo. Uma linha horizontal atravessa cada quadrado para mostrar o intervalo de confiança de cada estudo – geralmente, mas nem sempre, um intervalo de confiança de 95%. A estimativa global da meta-análise e seu intervalo de confiança são apresentados abaixo, na forma de um diamante. O centro do diamante representa a estimativa pontual combinada e suas pontas laterais representam o intervalo de confiança⁶.

Glicogenólise: liberação de glicose a partir do glicogênio pela glicogênio-fosforilase (fosforólise)⁷.

Gliconeogênese: biosíntese de glicose a partir de precursores que não são hexose ou carboidrato, como lactato, piruvato, alanina e glicerol⁸.

Insulite: processo de destruição das células-beta pancreáticas produtoras da insulina⁹.

Lipogênese: síntese de novo de gordura corporal¹⁰.

Lipólise: processo metabólico de degradação dos lipídeos, que libera ácidos graxos livres¹¹.

Protamina: um grupo de proteínas simples que liberam aminoácidos básicos na sua hidrólise e que aparecem combinadas com ácido nucleico no esperma do peixe. as protaminas contêm muito poucos tipos de aminoácidos. O sulfato de protamina combina-se com a heparina para formar um complexo inativo estável; é utilizado para neutralizar a ação anticoagulante da heparina no tratamento da superdosagem de heparina¹².

Proteólise: processo metabólico de degradação de proteínas, que são degradadas parcialmente, em peptídeos, ou completamente, em aminoácidos, por enzimas proteolíticas presentes em bactérias, plantas e, mais abundantemente, em animais¹³.

Polidipsia: condição sintomatológica que leva o paciente a apresentar sensação de sede em demasia¹⁴.

Polifagia: fome excessiva e ingestão anormalmente alta de sólidos pela boca¹⁵.

Poliúria: micção de um grande volume de urina com aumento na frequência urinária, geralmente observada em diabetes (diabetes mellitus, diabetes insipidus)¹⁶.

Retinopatia: doença da retina resultante de uma complicação de diabetes mellitus. Caracteriza-se por complicações microvasculares progressivas, como aneurisma, edema interretiniano e neovascularização patológica intra-ocular¹⁷.

Simulação de Monte Carlo: tipo de simulação de modelagem que utiliza números randômicos para capturar os efeitos da incerteza; múltiplas simulações são executadas, com o valor de cada parâmetro incerto na análise selecionado randomicamente a partir da distribuição de probabilidades de cada simulação¹⁸.

Varição intra-individual: refere-se ao indivíduo de per si e suas peculiaridades orgânicas e funcionais¹⁹.

REFERÊNCIAS DO GLOSSÁRIO

1. Bradley C, Todd C, Gorton T, Symonds E, Martin A. The development of an individualized questionnaire measure of perceived impact of diabetes on quality of life: the ADDQoL. *Quality of Life Research* 1999;8:79-91
2. Biblioteca Virtual em saúde. DeCS - Descritores em ciência da Saúde. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em 08/11/2010.
3. Calmels S, Bereziat JC, Bartsch H. Bacterial formation of N-nitroso compound from administered precursors in the rat stomach after omeprazole-induced achlorhydria. *Carcinogenesis* 1991;12:435-9.
4. Bradley C. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire: DTSQ. In Bradley C (Ed) *Handbook of psychology and diabetes: A guide to psychological measurement in diabetes research and practice*. Chur, Switzerland: Harwood Academic Publishers; 1994.
5. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12
6. The Cochrane Collaboration. Glossário de termos de La Colaboración Cochrane. Versión 4.2.5. Actualizado em mayo de 2005. Disponível em: http://www.cochrane.es/files/handbookcast/Glosario_Manual_Cochrane_425.pdf
7. Biblioteca Virtual em saúde. DeCS - Descritores em ciência da Saúde. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em 08/11/2010.
8. Biblioteca Virtual em saúde. DeCS - Descritores em ciência da Saúde. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em 08/11/2010.
9. Balda CA, Pacheco-Silva A. Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1. *Rev Assoc Med Bras*. 1999; 45:175-80.
10. Biblioteca Virtual em saúde. DeCS - Descritores em ciência da Saúde. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em 08/11/2010.
11. Biblioteca Virtual em saúde. DeCS - Descritores em ciência da Saúde. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em 08/11/2010.
12. (DeCS. Descritores em Saúde - BVS. Acessado em 18 de novembro de 2010)
13. Encyclopedia Britannica - Academic Edition. <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/479816/teolysis>.
14. <http://pt.wikipedia.org/wiki/Polidipsia>
15. <http://pt.wikipedia.org/wiki/Polifagia>
16. Biblioteca Virtual em saúde. DeCS - Descritores em ciência da Saúde. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em 08/11/2010.
17. Biblioteca Virtual em saúde. DeCS - Descritores em ciência da Saúde. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em 08/11/2010.
18. Diretrizes Metodológicas - Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília - DF. 2009. Ministério da Saúde.
19. http://www.laboratoriodombosco.com.br/exames/endo-crinologia_quimica.htm

ANEXO 1: ESTRATÉGIAS DE BUSCA

GLARGINA

Base	Termos	Resultados
<i>The Cochrane Library</i> ¹⁹	((glargine or lantus or (long and acting and insulin)):ti)	17 revisões sistemáticas cochrane 16 resumos de RS com qualidade avaliada 19 resumos INAHTA
<i>Medline (via Pubmed)</i> ²⁰	systematic[<i>sb</i>] AND ((“glargine “[<i>Substance Name</i>] OR “insulin analogues”[<i>All Fields</i>] OR “Long-acting insulin analogues”[<i>All Fields</i>] OR (“glargine”[<i>Substance Name</i>] OR “glargine”[<i>All Fields</i>]) OR (“glargine”[<i>Substance Name</i>] OR “glargine”[<i>All Fields</i>]) OR (“glargine”[<i>Substance Name</i>] OR “glargine”[<i>All Fields</i>]) OR “insulin glargine”[<i>All Fields</i>] OR “Lantus”[<i>All Fields</i>] OR “HOE 901”[<i>All Fields</i>] OR “HOE-901”[<i>All Fields</i>]) AND (“Diabetes Mellitus, Type 1”[<i>Mesh</i>] OR “Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent”[<i>All Fields</i>] OR “Diabetes Mellitus, Insulin Dependent”[<i>All Fields</i>] OR “Insulin-Dependent Diabetes Mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes mellitus, type 1”[<i>MeSH Terms</i>] OR “type 1 diabetes mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes”[<i>All Fields</i>] AND “mellitus”[<i>All Fields</i>] AND “juvenile”[<i>All Fields</i>] AND “onset”[<i>All Fields</i>])) OR (“diabetes mellitus, type 1”[<i>MeSH Terms</i>] OR “type 1 diabetes mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes”[<i>All Fields</i>] AND “mellitus”[<i>All Fields</i>] AND “juvenile”[<i>All Fields</i>] AND “onset”[<i>All Fields</i>])) OR “Juvenile-Onset Diabetes Mellitus”[<i>All Fields</i>] OR “Type 1 Diabetes Mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes mellitus, type 1”[<i>MeSH Terms</i>] OR “type 1 diabetes mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes”[<i>All Fields</i>] AND “mellitus”[<i>All Fields</i>] AND “sudden”[<i>All Fields</i>] AND “onset”[<i>All Fields</i>])) OR (“diabetes mellitus, type 1”[<i>MeSH Terms</i>] OR “type 1 diabetes mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes”[<i>All Fields</i>] AND “mellitus”[<i>All Fields</i>] AND “sudden”[<i>All Fields</i>] AND “onset”[<i>All Fields</i>])) OR (“diabetes mellitus, type 1”[<i>MeSH Terms</i>] OR “type 1 diabetes mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes”[<i>All Fields</i>] AND “mellitus”[<i>All Fields</i>] AND “sudden”[<i>All Fields</i>] AND “onset”[<i>All Fields</i>] AND “diabetes”[<i>All Fields</i>])) OR “Sudden-Onset Diabetes Mellitus”[<i>All Fields</i>] OR “Diabetes Mellitus, Type I”[<i>All Fields</i>] OR “IDDM”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes mellitus, type 1”[<i>MeSH Terms</i>] OR “type 1 diabetes mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes”[<i>All Fields</i>] AND “mellitus”[<i>All Fields</i>] AND “brittle”[<i>All Fields</i>])) OR “Brittle Diabetes Mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes mellitus, type 1”[<i>MeSH Terms</i>] OR “type 1 diabetes mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes”[<i>All Fields</i>] AND “mellitus”[<i>All Fields</i>] AND “ketosis”[<i>All Fields</i>] AND “prone”[<i>All Fields</i>])) OR (“diabetes mellitus, type 1”[<i>MeSH Terms</i>] OR “type 1 diabetes mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes”[<i>All Fields</i>] AND “mellitus”[<i>All Fields</i>] AND “ketosis”[<i>All Fields</i>] AND “prone”[<i>All Fields</i>])) OR “Ketosis-Prone Diabetes Mellitus”[<i>All Fields</i>] OR “Diabetes, Autoimmune”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes mellitus, type 1”[<i>MeSH Terms</i>] OR “type 1 diabetes mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“autoimmune”[<i>All Fields</i>] AND “diabete”[<i>All Fields</i>])) OR (“diabetes mellitus, type 1”[<i>MeSH Terms</i>] OR “type 1 diabetes mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabete”[<i>All Fields</i>] AND “autoimmune”[<i>All Fields</i>])) OR “Autoimmune Diabetes”[<i>All Fields</i>]))	25
<i>Embase</i>	‘insulin dependent diabetes mellitus’/exp AND (‘insulin glargine’/exp OR ‘long acting insulin’/exp) AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim	56
<i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ²¹	(glargine OR lantus or (long acting insulin)) AND (diabetes or (insulin dependent diabetes mellitus))	81

DETEMIR

Base	Termos	Resultados
<i>The Cochrane Library</i> ¹⁹	((detemir or levemir or (long and acting and insulin)):ti)	11 revisões sistemáticas cochrane 13 resumos de RS com qualidade avaliada 16 resumos INAHTA
<i>Medline (via Pubmed)</i> ²⁰	systematic[<i>sb</i>] AND ((“insulin detemir “[<i>Substance Name</i>] OR (“insulin detemir”[<i>Substance Name</i>] OR “insulin detemir”[<i>All Fields</i>]) OR “basal insulin detemir”[<i>All Fields</i>] OR (“insulin detemir”[<i>Substance Name</i>] OR “insulin detemir”[<i>All Fields</i>]) OR (“insulin detemir”[<i>Substance Name</i>] OR “insulin detemir”[<i>All Fields</i>]) OR (“insulin detemir”[<i>Substance Name</i>] OR “insulin detemir”[<i>All Fields</i>]) OR (“insulin detemir”[<i>Substance Name</i>] OR “insulin detemir”[<i>All Fields</i>]) OR “NN304”[<i>All Fields</i>] OR “NN-304”[<i>All Fields</i>] OR “NN 304”[<i>All Fields</i>] OR “Levemir”[<i>All Fields</i>]) AND (“Diabetes Mellitus, Type 1”[<i>Mesh</i>] OR “Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent”[<i>All Fields</i>] OR “Diabetes Mellitus, Insulin Dependent”[<i>All Fields</i>] OR “Insulin-Dependent Diabetes Mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes mellitus, type 1”[<i>MeSH Terms</i>] OR “type 1 diabetes mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes”[<i>All Fields</i>] AND “mellitus”[<i>All Fields</i>] AND “juvenile”[<i>All Fields</i>] AND “onset”[<i>All Fields</i>])) OR (“diabetes mellitus, type 1”[<i>MeSH Terms</i>] OR “type 1 diabetes mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes”[<i>All Fields</i>] AND “mellitus”[<i>All Fields</i>] AND “juvenile”[<i>All Fields</i>] AND “onset”[<i>All Fields</i>])) OR “Juvenile-Onset Diabetes Mellitus”[<i>All Fields</i>] OR “Type 1 Diabetes Mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes mellitus, type 1”[<i>MeSH Terms</i>] OR “type 1 diabetes mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes”[<i>All Fields</i>] AND “mellitus”[<i>All Fields</i>] AND “sudden”[<i>All Fields</i>] AND “onset”[<i>All Fields</i>])) OR (“diabetes mellitus, type 1”[<i>MeSH Terms</i>] OR “type 1 diabetes mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes”[<i>All Fields</i>] AND “mellitus”[<i>All Fields</i>] AND “sudden”[<i>All Fields</i>] AND “onset”[<i>All Fields</i>] AND “diabetes”[<i>All Fields</i>])) OR “Sudden-Onset Diabetes Mellitus”[<i>All Fields</i>] OR “Diabetes Mellitus, Type I”[<i>All Fields</i>] OR “IDDM”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes mellitus, type 1”[<i>MeSH Terms</i>] OR “type 1 diabetes mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes”[<i>All Fields</i>] AND “mellitus”[<i>All Fields</i>] AND “brittle”[<i>All Fields</i>])) OR “Brittle Diabetes Mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes mellitus, type 1”[<i>MeSH Terms</i>] OR “type 1 diabetes mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes”[<i>All Fields</i>] AND “mellitus”[<i>All Fields</i>] AND “ketosis”[<i>All Fields</i>] AND “prone”[<i>All Fields</i>])) OR (“diabetes mellitus, type 1”[<i>MeSH Terms</i>] OR “type 1 diabetes mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes”[<i>All Fields</i>] AND “mellitus”[<i>All Fields</i>] AND “ketosis”[<i>All Fields</i>] AND “prone”[<i>All Fields</i>])) OR “Ketosis-Prone Diabetes Mellitus”[<i>All Fields</i>] OR “Diabetes, Autoimmune”[<i>All Fields</i>] OR (“diabetes mellitus, type 1”[<i>MeSH Terms</i>] OR “type 1 diabetes mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“autoimmune”[<i>All Fields</i>] AND “diabete”[<i>All Fields</i>])) OR (“diabetes mellitus, type 1”[<i>MeSH Terms</i>] OR “type 1 diabetes mellitus”[<i>All Fields</i>] OR (“diabete”[<i>All Fields</i>] AND “autoimmune”[<i>All Fields</i>])) OR “Autoimmune Diabetes”[<i>All Fields</i>]))	8
<i>Embase</i>	‘insulin dependent diabetes mellitus’/exp AND (‘insulin detemir’/exp OR ‘long acting insulin’/exp) AND ((cochrane review)/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim	36
<i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ²¹	(detemir OR levemir or (long acting insulin)) AND (diabetes or (insulin dependent diabetes mellitus))	60

ANEXO 2

ESTUDOS SELECIONADOS

Revisões Incluídas	Data da busca	
Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. Vardi Moshe, Jacobson Eyal, Nini Asaph, Bitterman Haim. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Issue 3. 2008	2007	
Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. Singh S R, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. CMAJ: Canadian Medical Association Journal 2009;180(4) :385-397.	Abr/07	
Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes: a meta-analysis. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Diabetes Obesity and Metabolism 2009;11(4) :372-378.	Abr/08	
Revisões Excluídas		Motivo da Exclusão
A review of human and analogue insulin trials. Gough S C, Diabetes Research and Clinical Practice 2007;77(1) :1-15.	Dez/05	Data da busca antiga
Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C, . Health Technology Assessment 2004;8(45) :1-72.		Data de publicação
Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes insulin glargine – NICE_TA53 _2002		Data de publicação
No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. Dejgaard A, Lynggaard H, Råstam J, Krosgaard Thomsen M. Diabetologia. 2009 Dec;52(12):2507-12		Estudo realizado pela Novo Nordisk com base nas informações dos pacientes contidas em uma base de dados própria.
Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Clin Ther. 2003 Jun;25(6):1541-77		Data de publicação
Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. DeWitt DE, Hirsch IB. JAMA. 2003 May 7;289(17):2254-64.		Data de publicação
A review of types 1 and 2 diabetes mellitus and their treatment with insulin. Salsali A., Nathan M. American Journal of Therapeutics 2006 13:4 (349-361)		Data de publicação
An update on the long-acting insulin analogue glargine. Thisted H., Johnsen S.P., Rungby J. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology 2006 99:1 (1-11)		Data de publicação
The use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes - insulin glargine. Health Technology Board for Scotland (HTBS)		Texto completo não encontrado
Glargine insulin for the treatment of type 1 and type 2 diabetes. Pichon Riviere A, Augustovski F, Ciapponi A, et al. Ciudad de Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) 2003		Texto completo não encontrado
Insulin detemir for the management of patients with diabetes. Pichon-Riviere A, et al. IECS. 2007		Texto completo não encontrado
Hermansen K, Dornhorst A, Sreenan S. Observational, open-label study of type 1 and type 2 diabetes patients switching from human insulin to insulin analogue basal-bolus regimens: insights from the PREDICTIVE study. Curr Med Res Opin. 2009 Nov;25(11):2601-8.		Texto completo não encontrado

Continua >>

Revisões Excluídas		Motivo da Exclusão
Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Smith I, Wittrup-Jensen KU. Cost-effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH-based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on meta-analysis results of four clinical trials. Curr Med Res Opin. 2004 Nov;20(11):1729-46.		Texto completo não encontrado
The clinical effectiveness and cost effectiveness of long acting insulin analogues for diabetes. Health Technology Assessment 2002		Texto completo não encontrado
Evidence-based insulin treatment in type 1 diabetes mellitus. Jacobsen IB, Henriksen JE, Hother-Nielsen O, Vach W, Beck-Nielsen H. Diabetes Res Clin Pract. 2009 Oct;86(1):1-10.		Estudo compara esquema de doses entre as mais diversas insulinas e não informa quais são as insulinas de longa duração pesquisadas
Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness - CADTH Issue 92. 2007		Este estudo foi a base do estudo do CADTH de 2009 já incluído
Insulin detemir for diabetes mellitus CCOHTA 2004		Atualizado pelo estudo do CADTH de 2009 já incluído
Insulin glargine: a long-acting insulin for diabetes mellitus - CCOHTA – 2003		Atualizado pelo estudo do CADTH de 2009 já incluído

ANEXO 3

QUALIDADE DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS SELECIONADAS

Parâmetros	Vardi M. <i>et al</i> , 2008	Monami M. <i>et al</i> , 2009	Singh SR. <i>et al</i> , 2009
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	S	S	S
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa*?	S	N	S
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	P ¹	P ¹	P ⁶
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	S	S	S
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	N ²	N ⁴	P ⁷
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento / exposição?	S	P ⁵	S
O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente?	S	S	S
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	N	N	N

Fonte: Adaptado de GUYATT, G., RENNIE, D. Diretrizes para Utilização de Literatura Médica - Fundamentos para a Prática Clínica da Medicina Baseada em Evidências. Ed. Artmed, 1ª edição, Porto Alegre, 2006.

S = Sim; N = Não; P = Parcialmente; ND = Não descrito

* Para uma revisão sistemática entende-se por busca completa a busca sensibilizada, ou seja, que tenha utilizado o vocabulário Oficial (termos Mesh, para o PubMed/Medline; Emtree, para o Embase e Decs para o Lilacs) somados ao vocabulário Não Oficial (sinônimos); e que tenha mapeado no mínimo as seguintes bases: Pubmed, Lilacs, Embase e Central da Cochrane.

1 Nenhum estudo foi duplo-cego e raramente havia descrição do sigilo da alocação.

2 Foi observada alta heterogeneidade entre os estudos.

3 A busca foi realizada apenas no Medline e no clinical trials, para estudos não publicados. A estratégia de busca não está descrita.

4 Os autores não fizeram teste de heterogeneidade, mas foi possível observá-la, visualmente, pelo florest plot.

5 O estudo apresentou o florest plot, mas descreveu apenas alguns resultados e seus Intervalos de Confiança.

6 Segundo avaliação da escala Jadad, a qualidade dos estudos era ruim, mas são esses estudos que representam a evidência disponível.

7 A maior parte a heterogeneidade foi baixa a moderada.

ANEXO 4

QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS QUE AVALIARAM O USO DE INSULINAS ANÁLOGAS DE
AÇÃO PROLONGADA NO TRATAMENTO DE DIABETES TIPO 1

Estudo	Escala Jadad			Total Escala Jadad	Cegamento da alocação	Cegamento do avaliador do desfecho	Análise por intenção de tratamento	Número de pacientes	Perdas
	Randomização	Duplo cegamento	Perdas						
Ashwell <i>et al.</i> , 2006	2	0	1	3	Adequado	Não	Não	54	3 (5,6)
De Leeuw <i>et al.</i> , 2005	1	0	1	2	Não claro	NR	Sim	315	8 (2,53)
Fulcher <i>et al.</i> , 2005	1	0	1	2	Não claro	Parcialmente	Sim	125	18 (14,4)
Hermansen <i>et al.</i> , 2001	1	0	1	2	Não claro	Parcialmente	Não	59	3 (5,1)
Hermansen <i>et al.</i> , 2004	1	0	1	2	Não claro	Não	Sim	595	23 (3,87)
Hershon <i>et al.</i> , 2004	1	0	1	2	Não claro	NR	Sim	394	40 (10,2)
Home <i>et al.</i> , 2005	2	0	1	3	Não claro	NR	Sim	585	37 (6,32)
Home <i>et al.</i> , 2004	2	0	1	3	Não claro	NR	Sim	408	17 (4,2)
Kolendorf <i>et al.</i> , 2006	1	0	1	2	Não claro	Não	Não	131	7 (5,34)
Kudva <i>et al.</i> , 2005	2	0	1	3	Adequado	Parcialmente	Não	24	2 (8,33)
Murphy <i>et al.</i> , 2003	1	0	1	2	Não claro	Não	Não	26	1 (3,85)
Pieber <i>et al.</i> , 2000	1	0	1	2	Não claro	NR	NR	333	0 (0)
Pieber <i>et al.</i> , 2005	2	0	1	3	Não claro	NR	Sim	400	21 (5,25)
Pieber <i>et al.</i> , 2007	1	0	1	2	Adequado	Não	Não	320	29 (9,0)
Porcellati <i>et al.</i> , 2004	2	0	0	2	Adequado	NR	Sim	121	0 (0)
Raskin <i>et al.</i> , 2000	2	0	1	3	Não claro	NR	NR	619	31 (5)
Ratner <i>et al.</i> , 2000	1	0	1	2	Não claro	NR	Sim	534	53 (9,93)
Robertson <i>et al.</i> , 2007	1	0	1	2	Adequado	Não	Sim	347	12 (3,46)
Rosenstock <i>et al.</i> , 2000	1	0	1	2	Não claro	NR	Sim	256	2 (0,78)
Rossetti <i>et al.</i> , 2003	1	0	0	1	Não claro	NR	NR	51	NR
Russell-Jones <i>et al.</i> , 2004	2	0	1	3	Não claro	NR	Sim	749	49 (6,54)
Schober <i>et al.</i> , 2002	1	0	0	1	Não claro	NR	Sim	361	12 (3,32)
Standl <i>et al.</i> , 2004	1	0	1	2	Não claro	NR	Sim	289	37 (12,8)
Vague <i>et al.</i> , 2003	2	0	1	3	Não claro	NR	Sim	447	22 (4,92)
Witthaus <i>et al.</i> , 2001	2	0	0	2	Não claro	NR	Sim	517	NR

NR: Não reportado

ANEXO 5

CARACTERÍSTICAS DOS ENSAIOS CLÍNICOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE DE Vardi *et al* (2008)

Estudo	Viés de seleção	Cegamento dos pacientes	Cegamento do cuidador	Perdas	Viés de aferição	Classificação da qualidade	Classificação da qualidade desconsiderando o viés de performance*
Aswell 2006	+	-	-	+	Desconhecido	C	B
De Leeuw 2005	Desconhecido	-	-	+	Desconhecido	C	B
Francis 1986	Desconhecido	-	-	Desconhecido	Desconhecido	C	B
Fulcher 2005	Desconhecido	-	+	+	Desconhecido	C	B
Hermansen 2001	- (blocos de 4)	-	-	-	+	C	C
Hermansen 2004	+	-	-	+	Desconhecido	C	B
Home 2004	+	-	-	+	Desconhecido	C	B
Home 2005	+	-	-	Desconhecido	Desconhecido	C	B
Kolendorf 2006	Desconhecido	-	-	Desconhecido	Desconhecido	C	B
Murphy 2003	Desconhecido	-	-	-	Desconhecido	C	C
Pieber 2000	Desconhecido	-	-	-	Desconhecido	C	C
Porcellati 2004	+	-	-	-	Desconhecido	C	C
Raskin 2000	+	-	-	Desconhecido	Desconhecido	C	B
Ratner 2000	Desconhecido	-	-	+	Desconhecido	C	B
Rosenstock 2000	Desconhecido	-	-	Desconhecido	Desconhecido	C	B
Russel-Jones 2004	Desconhecido	-	-	+	Desconhecido	C	B
Schober 2001	Desconhecido	-	-	-	Desconhecido	C	C
Tunbridge 1989	+	+	+	+	Desconhecido	B	B
Zinman 1999	Desconhecido	+	+	+	Desconhecido	B	B
Chatterjee 2007	+	-	-	-	Desconhecido	C	C
Robertson 2007	+	-	-	+	Desconhecido	C	B
Rossetti 2003	Desconhecido	-	-	-	Desconhecido	C	C
Vague 2003	+	-	-	+	Desconhecido	C	B

Fonte: Vardi M., Jacobson E., Nini A., Bitterman H. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008

*Classificação da qualidade dos estudos sem considerar o viés de performance. Esta análise foi realizada pelo fato da intervenção e controle possuírem diferentes posologias e não ser possível o cegamento.

Viés de performance = diferenças sistemáticas entre os grupos de comparação, além da intervenção que se está avaliando. Por exemplo, se os participantes sabem que estão no grupo controle, é provável que busquem alternativas assistenciais. E os profissionais de saúde podem se comportar de maneira diferente se souberem em qual grupo o participante está. O cegamento, tanto dos que recebem quanto dos que aplicam o tratamento, é utilizado para evitar esse tipo de viés.

Foram utilizados os critérios de qualidade metodológica de Jadad e Schulz. Particularmente, os seguintes fatores foram estudados:

- 1) minimização do viés de seleção: a randomização foi adequada? O sigilo da alocação foi adequado?
- 2) minimização do viés de performance: tanto os pacientes quanto as pessoas que administravam o tratamento estavam cegas para a intervenção?
- 3) minimização do viés de seguimento: as perdas foram descritas? Foi feita análise por intenção de tratar?
- 4) minimização do viés de aferição: o avaliador dos desfechos estava cego?

Baseado nos critérios acima, os estudos foram posteriormente classificados como:

- A) todos os critérios de qualidade preenchidos: baixo risco de viés;
- B) um ou mais critérios de qualidade parcialmente preenchidos: moderado risco de viés;
- C) um ou mais critérios de qualidade não preenchidos: alto risco de viés.

ANEXO 6

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE MONAMI *ET AL* (2009)

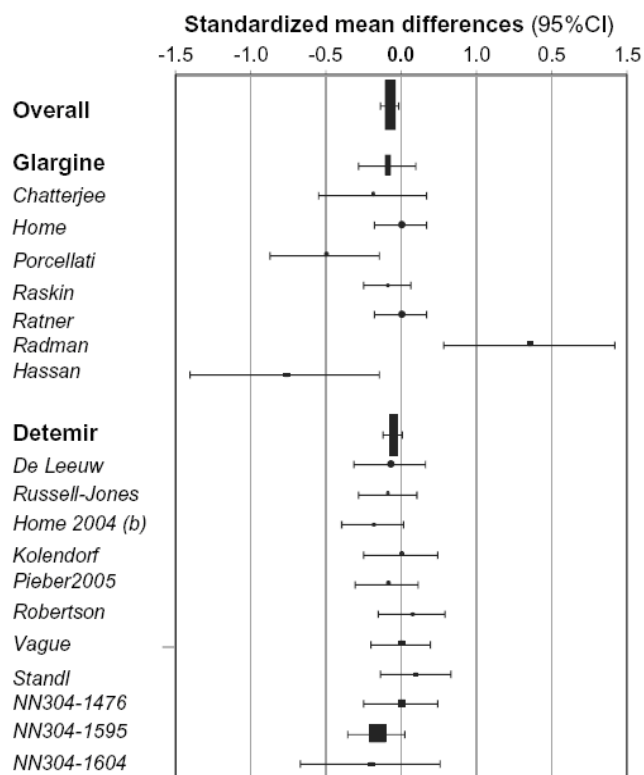
Estudos	Tipo de insulina	Duração do estudo (semanas)	nº de pacientes (análogos/ NPH)	#Admin	Abrangência	Randomização	Perdas	Definição de hipoglicemia	ITT	Patrocinador
Kalendorf	DT	16	130/130	2	MC	NA	NA	<3.1mmol/l	Sim	NN
Pieber <i>et al</i>	DT	16	271/129	2	MC	A	A	<2.8 mmol/l	Sim	NN
Home <i>et al</i>	DT	16	276/132	2	MC	A	A	<2.8 mmol/l	Sim	NN
NN304-1604	DT	24	56/27	1 ou 2	MC	NR	A	<3.1mmol/l	Sim	NN
Standl <i>et al</i>	DT	26	154/134	2	MC	NA	A	<2.8 mmol/l	Sim	NN
Robertson <i>et al</i>	DT	26	232/115	1 ou 2	MC	A	A	<3.1mmol/l	Sim	NN
Russell-Jones <i>et al</i>	DT	26	275/157	2	MC	A	A	<2.8 mmol/l	Sim	NN
Vague <i>et al</i>	DT	26	301/146	2	MC	A	A	<2.8 mmol/l	Sim	NN
NN304-1582	DT	26	75/38	1 ou 2	MC	NR	A	NR	Sim	NN
NN304-1476	DT	48	196/98	1 ou 2	MC	NR	A	<3.1mmol/l	Sim	NN
De Leeuw	DT	52	216/99	2	MC	A	A	<2.8 mmol/l	Sim	NN
NN304-1595	DT	104	331/164	1 ou 2	MC	NR	A	NR	Sim	NN
Hassan <i>et al</i>	GL	12	23/19	1 ou 2	SC	A	A	<2.7 mmol/l	Sim	SA
Radman <i>et al</i>	GL	12	26/26	1	SC	NA	A	<3.9 mmol/l	NR	Nenhum
Chatterjee <i>et al</i>	GL	16	60/60	1	SC	NA	A	<2.8 mmol/l	Não	NN/SA
Raskin <i>et al</i>	GL	16	174/114	1	MC	A	A	NR	NR	SA
Schober <i>et al</i>	GL	26	262/258	1	MC	NA	NA	<2.8 mmol/l	NR	SA
Home <i>et al</i>	GL	28	264/270	1	MC	A	A	<2.8 mmol/l	NR	SA
Ratner <i>et al</i>	GL	28	214/208	1	MC	NA	A	<2.0 mmol/l	Sim	SA
Porcellati <i>et al</i>	GL	52	61/60	1	SC	A	A	<4.0 mmol/l	Sim	Nenhum
Total	—	30.0	3693/2485	—	—	—	—	—	—	—

#Admin: número de administrações diárias dos análogos de insulina; ITT: análise por intenção de tratar; DT: detemir; GL: glargina; MC: multicêntrico; SC: centro único; NA: não adequado; A: adequado; NR: não informado; NN: Novo Nordisk; SA: Sanofi-Aventis.

ANEXO 7

GRÁFICOS APRESENTADOS NA META-ANÁLISE DE MONAMI ET AL (2009)

CONTROLE GLICÊMICO:



HIPOGLICEMIA:

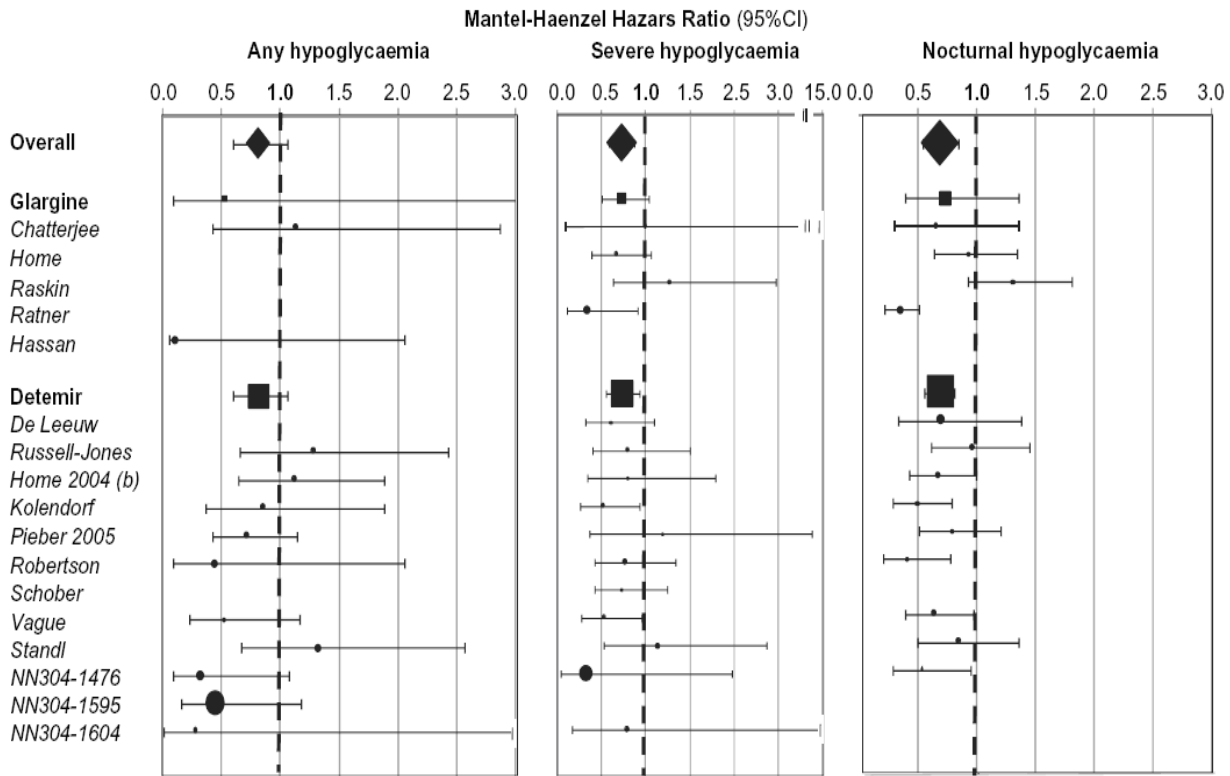


Fig. 3 Differences (with 95% CI, Confidence Intervals) between long-acting analogues and NPH (Neutral Protamine Hagedorn) insulin in the incidence of any, severe, and nocturnal hypoglycaemia.

Fonte: 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* 2009;11(4) :372-378.

ESTRATÉGIA DE BUSCA DOS ESTUDOS DE CUSTO-EFETIVIDADE
DATA DA PESQUISA: 18/10/2010

Base	Termos (estratégia sensibilizada)	Resultados
Medline (via Pubmed) ²⁰	((((("Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR (Analyses, Cost-Benefit) OR (Analysis, Cost-Benefit) OR (Cost-Benefit Analyses) OR (Cost Benefit Analysis) OR (Analyses, Cost Benefit) OR (Analysis, Cost Benefit) OR (Cost Benefit Analyses) OR (Cost Effectiveness) OR (Effectiveness, Cost) OR (Cost-Benefit Data) OR (Cost Benefit Data) OR (Data, Cost-Benefit) OR (Cost Benefit) OR (Benefits and Costs) OR (Costs and Benefits))) AND (("glargine "[Substance Name]) OR (insulin, glycy AND (A21) AND -arginyl AND (B31, B32)) OR (insulin, Gly AND (A21) AND -Arg AND (B31, B32)) OR (A21-Gly-B31-Arg-B32-Arg-insulin) OR (insulin glargine) OR (Lantus) OR (HOE 901) OR (HOE-901))) OR (("insulin detemir "[Substance Name]) OR (B29-tetradecanoyl-Lys-B30-des-Ala-insulin) OR (basal insulin detemir) OR (insulin, tetradecanoyl-Lys AND (B29) AND -des-Ala AND (B30)) OR (insulin, tetradecanoyllysyl AND (B29) AND -desalanyl AND (B30)) OR (12C-Lys AND (B29) AND -DB30I) OR (des- AND (B30) AND -insulin, Lys AND (B29) AND -tetradecanoyl-) OR (NN304) OR (NN-304) OR (NN 304) OR (Levemir))) AND (("Insulin, NPH"[Mesh]) OR (Protamine Hagedorn Insulin) OR (Hagedorn Insulin, Protamine) OR (Neutral Protamine Hagedorn Insulin) OR (NPH Insulin) OR (Insulin, Isophane) OR (Isophane Insulin) OR (Isophane Insulin, Regular) OR (Regular Isophane Insulin) OR (NPH Insulin, Beef-Pork) OR (Beef-Pork NPH Insulin) OR (NPH Insulin, Beef Pork) OR (Insulin, NPH, Beef-Pork) OR (Isophane Insulin, Beef-Pork) OR (Beef-Pork Isophane Insulin) OR (Isophane Insulin, Beef Pork) OR (Insulin, Isophane, Beef-Pork) OR (NPH Insulin, Pork) OR (Pork NPH Insulin) OR (Insulin, NPH, Pork) OR (Insulin, Isophane, Pork) OR (Isophane Insulin, Pork) OR (Pork Isophane Insulin) OR (NPH Insulin, Beef) OR (Beef NPH Insulin) OR (Isophane Insulin, Beef) OR (Beef Isophane Insulin) OR (Insulin, NPH, Beef) OR (NPH Insulin, Human) OR (Human NPH Insulin) OR (Isophane Insulin, Human) OR (Human Isophane Insulin) OR (Insulin, NPH, Human))) AND (("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]) OR (Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent) OR (Diabetes Mellitus, Insulin Dependent) OR (Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Juvenile-Onset) OR (Diabetes Mellitus, Juvenile Onset) OR (Juvenile-Onset Diabetes Mellitus) OR (Type 1 Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Sudden-Onset) OR (Diabetes Mellitus, Sudden Onset) OR (Mellitus, Sudden-Onset Diabetes) OR (Sudden-Onset Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Type I) OR (IDDM) OR (Diabetes Mellitus, Brittle) OR (Brittle Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Ketosis-Prone) OR (Diabetes Mellitus, Ketosis Prone) OR (Ketosis-Prone Diabetes Mellitus) OR (Diabetes, Autoimmune) OR (Autoimmune Diabete) OR (Diabete, Autoimmune) OR (Autoimmune Diabetes)))	71

SELEÇÃO DOS ESTUDOS:

Os estudos foram selecionados pelo título e segundo o objetivo de identificar estudos de custo-efetividade realizados com as insulinas glargina, detemir e NPH. Foram selecionados 7 estudos pelo título.

Os dois estudos abaixo foram excluídos pelos motivos expostos, restando os 5³⁶⁻⁴⁰ estudos de custo-efetividade apresentados no boletim.

Estudo excluído 1.

Palmer AJ *et al.* An economic assessment of analogue basal-bolus insulin versus human basal-bolus insulin in subjects with type 1 diabetes in the UK. *Curr Med Res Opin*. 2007 Apr;23(4):895-901.

Motivo da exclusão: os pacientes foram tratados com insulina detemir + insulina aspart ou insulina NPH + insulina regular. Desta forma, não seria possível comparar as insulinas detemir com a insulina NPH, pois as insulinas rápidas associadas não foram iguais nos dois braços.

Estudo excluído 2.

Palmer AJ *et al.* Cost-effectiveness of detemir- based basal/bolus therapy versus NPH-based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on meta-analysis results of four clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2004 Nov; 20(11): 1729-46.

Motivo da exclusão: em um dos estudos incluídos na meta-análise, usada como base para o estudo de custo-efetividade, os pacientes foram tratados com insulina detemir + insulina aspart ou insulina NPH + insulina regular. Desta forma, não seria possível comparar as insulinas detemir com a insulina NPH, pois as insulinas rápidas associadas não foram iguais nos dois braços.