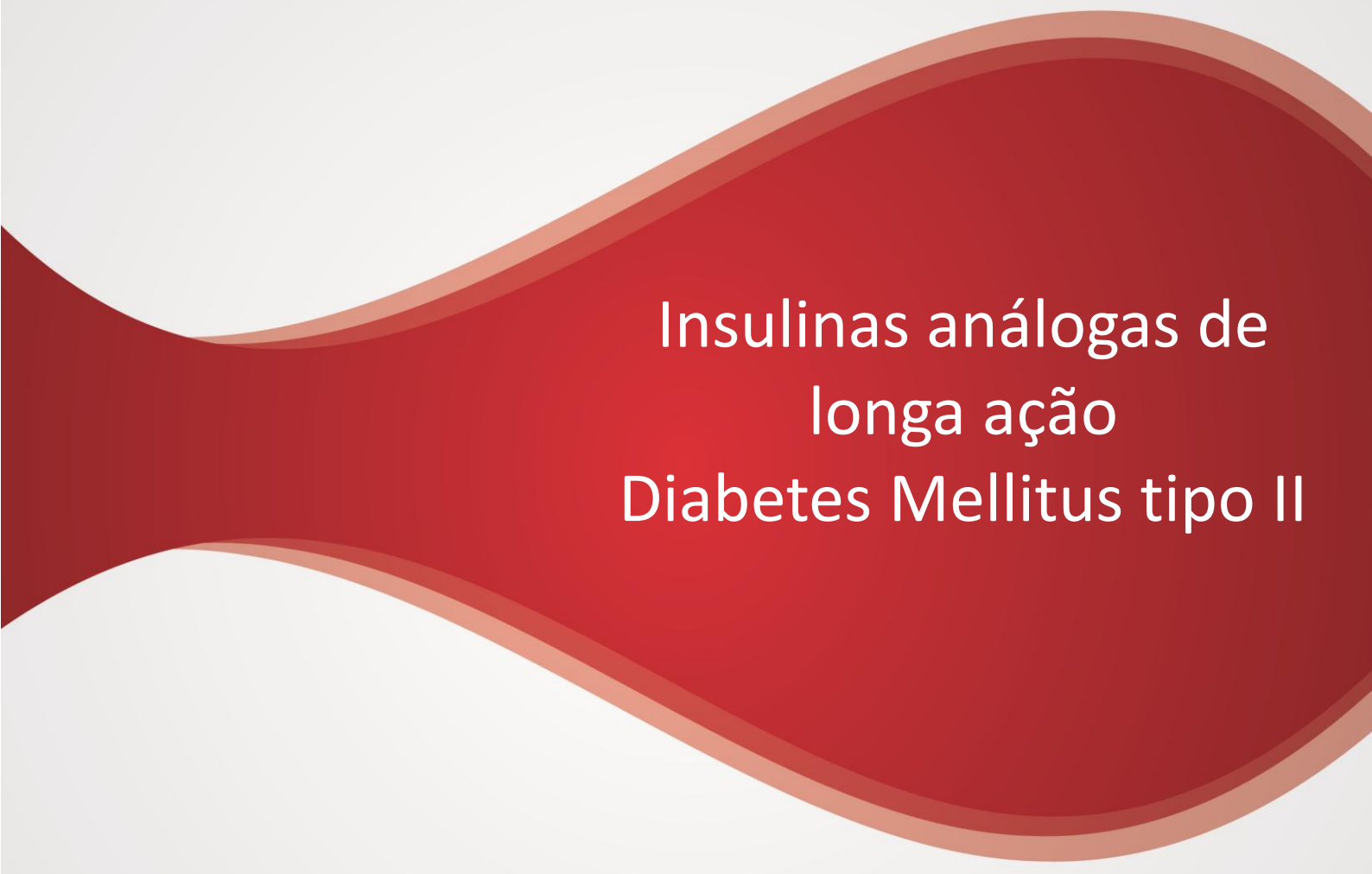


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



# Insulinas análogas de longa ação Diabetes Mellitus tipo II

Outubro de 2013

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de  
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 103

2013 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

Home Page: [www.saude.gov.br/sctie](http://www.saude.gov.br/sctie) -> Novas Tecnologias

## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da

CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO .....	2
2.	A DOENÇA .....	4
3.	A TECNOLOGIA .....	7
4.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	8
5.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	14
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.6	
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	17
8.	REFERÊNCIAS.....	168



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** INSULINAS ANÁLOGAS DE LONGA AÇÃO (INSULINAS DETEMIR E GLARGINA)

**Indicação:** DIABETES MELLITUS TIPO II

**Demandante:** SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE (SCTIE/MS)

**Contexto:** Diabetes Mellitus (DM), de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é o termo que descreve uma desordem metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicemia crônica e distúrbios no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas resultantes de defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina ou em ambos. O diabetes tipo 2 (DM2) é a forma mais presente destas manifestações, atingindo mais de 90% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e secreção de insulina. Desenvolve-se geralmente em adultos e tem sido relacionada à obesidade, falta de atividade física e hábitos alimentares não saudáveis. No Brasil, em 2012, a Sociedade Brasileira de Diabetes estimou mais de 12 milhões de diabéticos no país, atualizando os dados de acordo com o senso IBGE 2010. No tratamento do diabetes tipo 2, é recomendado um plano terapêutico que vise o controle glicêmico e a prevenção de complicações crônicas decorrentes da doença. Este plano deve englobar não apenas o tratamento farmacológico, mas também orientação nutricional e atividade física. Para o tratamento farmacológico, atualmente está disponível no SUS as insulinas de ação intermediária (insulina NPH) e de ação rápida (insulina regular), além de medicamentos hipoglicemiantes (biguanidas, derivados da uréia, sulfonamidas). Além das insulinas disponibilizadas pelo SUS, atualmente também se encontram disponíveis para o cuidado em diabetes as insulinas análogas de ação ultra-rápida (asparto, lispro e glulisina), longa ação (detemir e glargina), além de pré-misturas que contenham associações entre estas diversas opções. O presente relatório objetiva a avaliação de eficácia e custo das insulinas análogas de longa ação disponíveis no mercado brasileiro (insulina detemir e insulina glargina) frente à insulina NPH, para portadores de diabetes mellitus tipo 2.

**Pergunta:** As insulinas análogas de longa ação (insulina detemir e insulina glargina) são mais eficazes no controle do diabetes em relação à insulina NPH?

**Evidências científicas:** A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança das insulinas análogas de longa ação (glargina e detemir) no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 não se mostrou superior à insulina NPH em relação ao controle glicêmico, medido pela hemoglobina glicosilada (HbA1c), glicemia em jejum, redução da hipoglicemia severa e presença de efeitos adversos. No que diz respeito à menor ocorrência de hipoglicemia noturna, os resultados

favorecem as insulinas análogas, mas deve-se avaliar o real benefício clínico frente à diferença aferida nos estudos. Deve-se, também, considerar as limitações metodológicas dos estudos, como a avaliação subjetiva e as diferentes definições para o episódio de hipoglicemia, o desenho aberto dos estudos, o potencial conflito de interesse de alguns autores e estudos patrocinados pelo produtor farmacêutico. Além disso, o curto período de seguimento impede a mensuração de efeitos primordiais (morbidade, mortalidade, complicações em longo prazo), impossibilitando a medida da real relevância clínica das insulinas análogas de longa ação em relação ao tratamento convencional (insulina NPH).

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** Considerou-se na análise de impacto orçamentário a população estimada de diabéticos tipo 2, o percentual estimado deste grupo que faz uso de insulina, os preços médios de cada insulina obtido do Banco de Preços em saúde e o número frascos utilizados por paciente/ano. Considerando a prevalência da doença e a estimativa de crescimento populacional do IBGE para os próximos 5 anos, tem-se que o custo-incremental com a incorporação das insulinas análogas de longa duração para estes pacientes seria de mais de R\$ 14 bilhões ao longo de 5 anos.

**Discussão:** Observa-se que a literatura científica internacional aponta na direção de que não há evidências fortes de que as insulinas análogas trazem melhoras significativas nas condições de saúde dos pacientes em relação ao tratamento convencional, e que o benefício clínico associado ao uso das insulinas análogas é ainda discreto frente aos custos relacionados ao tratamento. As insulinas análogas (detemir e glargina) parecem não ser inferiores à insulina humana NPH, mas não está claro se apresentariam alguma superioridade em benefício clínico. Em um sistema de saúde com restrições orçamentárias, é de essencial importância a alocação de recursos de forma a maximizar o tratamento da população que recorre ao sistema. Mais estudos são necessários para elucidar se, em algum grupo específico, como para pacientes que estão em alto risco de hipoglicemia, a disponibilização dos análogos de insulina poderia ser custo-efetiva. Contudo, é certo que qualquer intervenção farmacêutica isolada para o controle do diabetes não será bem sucedida caso não seja acompanhada de intervenções educacionais contínuas e monitoramento glicêmico adequado.



## **Insulinas análogas de longa ação para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2**

### **2. A DOENÇA**

Diabetes Mellitus (DM), de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é o termo que descreve uma desordem metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicemia crônica e distúrbios no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas resultantes de defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina ou em ambos<sup>1</sup>.

Para a Sociedade Brasileira de Diabetes (SDB), a classificação atual do DM deve levar em conta a sua etiologia. Assim, convergente com associações internacionais e com a própria OMS, a Diabetes Mellitus é classificada em quatro classes clínicas: DM tipo 1, DM tipo 2, outros tipos específicos de DM e DM gestacional<sup>2</sup>.

A diabetes tipo 2 (DM2) é a forma mais presente destas manifestações, atingindo mais de 90% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e secreção de insulina. Desenvolve-se geralmente em adultos e tem sido relacionada à obesidade, falta de atividade física e hábitos alimentares não saudáveis<sup>1</sup>. Na DM2, os pacientes não dependem de insulina exógena para sobreviver, porém podem necessitar de tratamento com insulina para obter controle metabólico adequado<sup>2</sup>.

Trata-se de uma doença de grande relevância em todo o mundo, principalmente porque o não tratamento ou o seu agravamento pode levar a desfechos graves como doença cardiovascular e cerebrovascular, cegueira, dano renal e morte, já sendo atualmente a principal causa de cegueira, amputações e insuficiência renal<sup>3</sup>. Estima-se que, em 2004, 3,4 milhões de pessoas morreram em consequência da elevação de glicose no sangue<sup>3</sup>. Doenças cardiovasculares correspondem de 50-80% das mortes em pessoas com diabetes<sup>3</sup>. As complicações da DM2 geram também altos custos aos sistemas de saúde, além dos custos intangíveis (dor, ansiedade, perda na qualidade de vida) que afetam diretamente a qualidade de vida dos afetados pela doença e suas famílias, a perda de produtividade com limitações no seu desempenho profissional e social<sup>4,5</sup>.

Para a Organização Mundial de Saúde é 347 milhões o número de pessoas com diabetes no mundo, sendo que 80% delas vivem em países em desenvolvimento, sendo a prevalência bastante divergente entre as diversas regiões<sup>6</sup>. No Brasil, em 2012, a SDB estimou mais de 12 milhões de diabéticos no país, atualizando os dados de acordo com o senso IBGE 2010<sup>7</sup>. De acordo com os números do VIGITEL 2011<sup>8</sup>, no conjunto da população adulta das 27 cidades estudadas no Brasil, a frequência do diagnóstico médico prévio de diabetes foi de 5,6%, sendo de 5,2% entre homens e de 6,0% entre mulheres. Em ambos os sexos, o diagnóstico da doença se tornou mais comum com a idade, a partir dos 45 anos para homens e a partir de 35 anos para as mulheres. Mais de um quinto dos homens e das mulheres com 65 anos ou mais de idade referiram diagnóstico médico de diabetes. O envelhecimento da população, a urbanização crescente e a adoção de estilos de vida pouco saudáveis como sedentarismo, dieta inadequada e obesidade têm sido apontados como os grandes responsáveis pelo aumento da incidência e prevalência do diabetes tipo 2 em todo o mundo<sup>9</sup>. No caso do diabetes tipo 2, vale lembrar que há muitos casos não diagnosticados, seja pelo caráter silencioso da doença em sua fase inicial ou mesmo pela falta de assistência médica periódica de muitos grupos populacionais.

### **Tratamento**

No tratamento do diabetes tipo 2, é recomendado um plano terapêutico que vise o controle glicêmico e a prevenção de complicações crônicas decorrentes da doença. Para isso, este plano deve englobar não apenas o tratamento farmacológico, mas medidas que conduzam à mudança de estilo vida, com orientação nutricional e atividade física, pois existem comprovadas evidências do impacto do tratamento não farmacológico na melhoria de parâmetros importantes para a doença, como redução da hemoglobina glicada, sensibilidade à insulina, diminuição do colesterol, perda de peso e gordura visceral, diminuição do risco de doença cardiovascular e melhora da qualidade de vida<sup>10,11,12</sup>.

Em relação ao tratamento farmacológico, atualmente está disponível no SUS para o tratamento da DM2 as insulinas de ação intermediária (insulina NPH) e de ação rápida (insulina regular), além de medicamentos hipoglicemiantes (biguanidas, derivados da uréia, sulfonamidas). Embora não existam regras rígidas para a escolha da terapia antidiabética,

algumas recomendações podem auxiliar o médico a definir qual o tratamento mais apropriado e as mudanças progressivas com o avanço da doença. A Sociedade Brasileira de Diabetes, em 2011, divulgou um novo algoritmo<sup>13</sup> para o tratamento da diabetes tipo 2, considerando as diversas condutas iniciais de acordo com as manifestações do pacientes e parâmetros laboratoriais. Os manejos iniciais geralmente envolvem mudança de hábitos de vida e antidiabéticos orais, iniciando insulino terapia somente quando há manifestações severas já no diagnóstico ou situações especiais. Segundo este mesmo documento, na maior parte das vezes a permanência da insulino terapia só é indicada no DM2 quando não se consegue as metas laboratoriais adequadas com os agentes orais e/ou agonistas de GPL1 (peptídeo semelhante ao glucagon) e também, com hiperglicemia sintomática, fundamentalmente o emagrecimento<sup>13</sup>. Dentro do processo de insulinização no DM2, há diversas etapas, desde aquelas em que a insulina é associada aos antidiabéticos orais a fim de melhorar a glicemia, até a insulinização plena, em que uma ou duas doses de insulina intermediária ou de longa ação (insulina basal) é associada a três doses de insulina ou de análogo de curta duração (para cobertura prandial)<sup>13</sup>.

Além das insulinas disponibilizadas pelo SUS, atualmente também se encontram disponíveis para o cuidado em diabetes as insulinas análogas de ação ultra-rápida (asparto, lispro e glusilina), longa ação (detemir e glargina), além de pré-misturas que contenham associações entre estas diversas opções. Em relação à forma de administração, além da administração periódica das insulinas por injeção subcutânea (utilizando-se seringas), existem as canetas aplicadoras (sistemas multidoses) e também o sistema de infusão contínua de insulina, que é feito através do uso de bombas de infusão. Cada um destes sistemas apresenta suas particularidades, vantagens, desvantagens e limitações.

O presente relatório objetiva a avaliação de eficácia das insulinas análogas de longa ação disponíveis no mercado brasileiro (insulina detemir e insulina glargina) frente à insulina NPH, para portadores de diabetes mellitus tipo 2.

### 3. A TECNOLOGIA

#### Insulinas análogas de longa ação

As insulinas análogas de longa ação são resultantes de mudanças estruturais na molécula de insulina humana, utilizando a tecnologia do DNA-recombinante, com o objetivo de estender a duração do efeito e diminuir a variação intra-individual<sup>14</sup>. São consideradas alternativas terapêuticas para o controle glicêmico basal, possuindo o mesmo objetivo da insulina NPH neste sentido.

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 dia<sup>14</sup>.

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<sup>14</sup>.

Revisão Cochrane de Swinnen *et al.*, em 2011<sup>15</sup>, demonstrou não haver diferença clinicamente relevante na eficácia e segurança entre as insulinas detemir e glargina. Não foram encontradas diferenças no controle glicêmico (Hb1Ac), ocorrência de hipoglicemia e variabilidade da glicemia de jejum. Não houve dados para avaliação de desfechos em qualidade de vida, custos ou mortalidade.

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 DM2, em pessoas acometidas pelo diabetes mellitus tipo 2.

#### 4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

A Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar a melhor evidência científica disponível sobre o tema. Para isso, foi considerada a estratégia de busca descrita na **Tabela 1**. Considerando o grande número de publicações sobre o tema, restringiram-se os resultados apenas às revisões sistemáticas disponíveis, entendendo que esta é a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia para tratamento.

A busca por evidências sobre a eficácia das insulinas glargina e detemir em comparação à insulina NPH no controle da DM2 foi realizada nas bases de dados *MEDLINE* (via *Pubmed*), *Cochrane Library* (via Bireme) e *Centre for Reviews and Dissemination*, conforme estratégias de busca descritas abaixo:

**Tabela 1. Busca por revisões sistemáticas**

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
<b>Medline (via PubMed)</b>	((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] AND "Insulin, Long-Acting"[Mesh]) OR "glargine"[Supplementary Concept]) OR "insulin detemir"[Supplementary Concept]) OR "isophane insulin, human"[Supplementary Concept])	75	3
<b>Cochrane (via Bireme)</b>	((glargine or lantus or detemir or levemir or (long and acting and insulin)):ti)	23	1
<b>CRD</b>	detemir OR levemir OR glargine OR lantus OR (long acting insulin)	3	0

Outros critérios de exclusão foram estabelecidos: revisões narrativas, estudos sobre outros medicamentos que não o de interesse, estudos que incluam outras indicações do medicamento, estudos sem grupo comparador, duplicidade de estudo (já selecionado em outra base) e estudos escritos em outro idioma que não o inglês, português ou espanhol. Foram também excluídas as revisões onde não foi possível resgatar o seu conteúdo na íntegra. Não houve restrições com relação à data de publicação, sendo resgatados estudos até a data de 14/10/2013.

**Frier et al., 2013<sup>16</sup>**

Os critérios de inclusão da revisão foram: ensaios clínicos randomizados, controlados, com duração acima de 12 semanas, comparando insulina detemir com insulina NPH em pacientes adultos, não-hospitalizados com DM1 ou DM2. A maioria dos estudos se referiam ao diabetes tipo 1, com apenas 5 deles se referindo a pacientes DM2<sup>17,18,19,20,21</sup>. Assim, apesar de mais recente, esta revisão incluiu apenas artigos já citados em revisões anteriores. Os resultados foram exibidos de forma qualitativa, através de escores que traduziam a superioridade ou não em relação ao comparador. Na análise conjunta dos estudos envolvendo pacientes com DM2 os autores concluíram que o controle glicêmico e glicemia em jejum não diferiram entre os grupos, sendo um melhor resultado para a insulina detemir observado no menor ganho de peso, frequência de hipoglicemia total e variabilidade glicêmica intra-indivíduo. Houve suporte editorial da empresa produtora da insulina detemir (Novo Nordisk) nesta revisão, além da declaração de vínculos de consultoria com a empresa pelos autores.

**Waught et al., 2010<sup>22</sup>**

Conduziram um informe de avaliação tecnológica sobre o manejo do DM tipo 2 com o intuito de atualizar o informe do NICE (The National Institute for Health and Clinical Excellence), publicado em maio de 2008. Esse documento contemplou 14 ECR sobre insulina glargina e apenas 2 ECR sobre insulina detemir, abrangendo os estudos já identificados nas revisões sistemáticas de Wang et al.(2003)<sup>23</sup>, Warren et al.(2004)<sup>24</sup>, Horvath et al.(2007)<sup>25</sup>, Tran et al.(2007)<sup>26</sup>, e Duckworth et al.(2007)<sup>27</sup>. Os desfechos analisados foram: controle glicêmico, por meio da medida da hemoglobina glicada (HbA1c), episódios de hipoglicemia, alterações no peso, eventos adversos, a qualidade de vida e custos. Em relação ao controle glicêmico, não houve diferença no nível de HbA1c entre as insulina análogas e NPH, assim como em relação à frequência de hipoglicemia severa. No entanto, a hipoglicemia noturna foi menos frequente com as insulinas análogas de longa duração. As meta-análises mostraram que aqueles que utilizaram a insulina detemir tiveram ganho de peso menor do que aqueles em uso da insulina NPH (1,2 kg; 95% IC -1,6 a -0,8). Já em relação à insulina glargina, essa diferença não foi estatisticamente significativa.

Tabela 2. Desfechos da revisão de Waught et al.<sup>22</sup>, 2010.

Desfechos analisados	Resultados	Significância estatística
<b>Controle glicêmico (HbA1c)</b>	<u>Diferença (ponderada) entre as médias de HbA1c</u> Insulina Glargina x NPH= -0,00 (IC95% -0,11 a 0,10) Insulina Detemir x NPH= 0,07 (IC95% -0,03 a 0,18)	NS NS
<b>Hipoglicemia Severa</b>	<u>Risco Relativo</u> Insulina Glargina x NPH= 0,82 (IC95% 0,45 a 1,49) Insulina Detemir x NPH= 0,59 (IC95% 0,15 a 2,24)	NS NS
<b>Hipoglicemia sintomática</b>	<u>Risco Relativo</u> Insulina Glargina x NPH= 0,80 (IC95% 0,68 a 0,93) Insulina Detemir x NPH- não há dados	NR
<b>Hipoglicemia noturna</b>	<u>Risco Relativo</u> Insulina Glargina x NPH= 0,54 (IC95% 0,43 a 0,69) Insulina Detemir x NPH =0,54 (IC95% 0,24 a 0,68)	p<0.00001 p<0,00001
<b>Hipoglicemia total</b>	<u>Risco Relativo</u> Insulina Glargina x NPH= 0,89 (IC95% 0,83 a 0,96) Insulina Detemir x NPH =0,68 (IC95% 0,54 a 0,86)	p< 0,002 p< 0,001

NS= não significante. NR= não relatado.

**Monami et al., 2008<sup>28</sup>**

Esta revisão comparou os efeitos das insulinas análogas (glargina e detemir) com a insulina NPH, em estudos com mais de 12 semanas de seguimento com pacientes em uso destas insulinas associadas a medicamentos orais ou insulinas pré-prandiais. O principal desfecho avaliado foi a hemoglobina glicada, e secundariamente, a variação no índice de massa corpórea, e os diversos tipos de hipoglicemia (sintomática, noturna, severa). Foram incluídos 14 estudos, 11 deles comparando insulina glargina e NPH e 03 comparando insulina detemir e NPH. Os análogos de longa ação não demonstraram melhoras significativas na hemoglobina glicada em relação à insulina NPH. Quando analisados o efeito das insulinas



análogas em relação à ganho de peso, a insulina detemir foi associada a um menor ganho de peso, em relação à NPH e glargina. Ambas insulinas análogas foram associadas a um risco reduzido de hipoglicemia sintomática e hipoglicemia noturna (OR: 0.46[0.38–0.55] e 0.69[0.60–0.80]; com  $p < 0.01$ ), mas em relação à hipoglicemia total não houve diferença estatística entre os tratamentos. Os estudos da revisão foram, em sua maioria, patrocinados pelos produtores dos medicamentos.

**Tabela 3. Resumos das características dos estudos incluídos na revisão de Monami et al<sup>28</sup>, 2008.**

Estudo	Insulina	Tempo do estudo (semanas)	Idade média	Duração do diabetes em anos	Definição de hipoglicemia (m/mol)	Financiamento do estudo
Haak <sup>17</sup>	Detemir	26	60	13,0	< 2,8	Novo-Nordisk
Fritche <sup>29</sup>	Glargina	24	61	7,1	< 4,2	Sanofi-Aventis
Hermansen <sup>21</sup>	Detemir	26	61	9,7	< 3,0	Não reportado
Riddle <sup>30</sup>	Glargina	24	55	8,7	< 4,0	Sanofi-Aventis
Rosenstock <sup>31</sup>	Glargina	28	59	13,7	< 2,8	Não reportado
Eliaschewitz <sup>32</sup>	Glargina	24	56	10,0	2,8/4,2	Sanofi-Aventis
Massi <sup>33</sup>	Glargina	52	60	10,0	< 2,8	Sanofi-Aventis
Yki-Yarvinen <sup>34</sup>	Glargina	36	56	9,0	< 4,0	Sanofi-Aventis
Fonseca <sup>35</sup>	Glargina	28	58	12,5	< 2,8	Sanofi-Aventis
Pan <sup>36</sup>	Glargina	24	56	10,1	< 2,8	Sanofi-Aventis
Philis-Tsimikas <sup>19</sup>	Detemir	20	59	10,3	< 3,1	Novo-Nordisk
Wang <sup>37</sup>	Glargina	12	56	10,1	< 3,0	Não reportado
Yki-Yarvinen <sup>38</sup>	Glargina	52	59	10,0	< 2,8	Sanofi-Aventis
Yokoyama <sup>39</sup>	Glargina	26	61	13,0	Não reportado	Não reportado

**Tabela 4. Desfechos da revisão de Monami et al<sup>28</sup>, 2008.**

Desfechos analisados	Resultados	Significância estatística
Controle glicêmico (HbA1c)	Sem diferenças de HbA1c no final do seguimento entre análogas e NPH.	NS
Hipoglicemia noturna	Odds Ratio Insulinas Análogas x NPH= 0,46 (IC95% 0,38 a 0,55)	$p < 0,01$

NS= não significante.



**Busca Cochrane****Horvath et al., 2007<sup>40</sup>**

Esta revisão Cochrane comparou os efeitos das insulinas análogas de longa duração em relação à insulina NPH nos portadores de DM2. Os estudos foram obtidos das bases de dados MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library e publicações indicadas por especialistas e empresas produtoras das insulinas. Foram incluídos estudos randomizados controlados de no mínimo 24 semanas em adultos com DM2. Seis estudos compararam insulina glargina com NPH e dois estudos compararam insulina detemir e NPH. Um total de 1715 pacientes foram randomizados para insulina glargina e 578 para insulina detemir. A duração dos estudos variou de 24 a 52 semanas. Controle metabólico, medido pela hemoglobina glicada como um desfecho substituto, e efeitos adversos não diferiram de forma clinicamente relevante entre os grupos em tratamento. Apesar de não haver diferença estatisticamente significativa para hipoglicemia grave nos estudos avaliados, observou-se menor ocorrência de hipoglicemia noturna, sintomática e total nos pacientes em uso da insulina glargina ou detemir, porém, o benefício clínico da diferença observada é incerto. Nenhuma evidência de efeito benéfico em desfechos como mortalidade, morbidade e qualidade de vida foram obtidos. A qualidade metodológica dos estudos foi classificada como baixa.

**Tabela 5. Resumos dos desfechos dos estudos incluídos na revisão de Horvath et al., 2007<sup>40</sup>**

Hipoglicemia				
Desfecho	Nº de estudos	Nº de Participantes	Medida estatística	Resultado
Hipoglicemia severa Glargina x NPH	4	2207	Odds Ratio, IC 95%	0,70 [0,40; 1,23] p=0,18
Hipoglicemia severa Detemir x NPH	2	980	Odds Ratio, IC 95%	0,50 [0,18; 1,38] p=0,005
Hipoglicemia sintomática Glargina x NPH	3	1458	Risco Relativo, IC 95%	0,84 [0,75; 0,95] p<0,001
Hipoglicemia total Detemir x NPH	2	980	Risco Relativo, IC 95%	0,82 [0,74; 0,90] p < 0,0001
Hipoglicemia Noturna Glargina x NPH	3	1458	Risco Relativo, IC 95%	0,66 [0,55; 0,80] p<0,00001
Hipoglicemia Noturna Detemir x NPH	2	980	Risco Relativo, IC 95%	0,63 [0,52; 0,76] p<0,00001
Hemoglobina glicada				
Desfecho	Nº de estudos	Nº de Participantes	Medida estatística	Resultado
Mudança na HbA1c Glargina x NPH	4	1568	Diferença Média IC 95%	0,05 [-0,08; 0,17]
Mudança in HbA1c (Desvio padrão combinado) Glargina x NPH	6	2902	Diferença Média IC 95%	-0,00 [-0,10; 0,09]

<b>Mudança na HbA1c Detemir x NPH</b>	2	967	Diferença Média IC 95%	0,12 [0,01; 0,23]
<b>Mudança na HbA1c (Desvio Padrão combinado) Detemir x NPH</b>	2	967	Diferença Média IC 95%	0,15 [-0,02; 0,32]

**Considerações sobre a evidência científica disponível**

Foram identificadas também as revisões de Pontiroli<sup>41</sup>, Avendonk<sup>42</sup>, Tran<sup>43</sup>. Os resultados dos parâmetros clínicos nestes estudos foram semelhantes aos relatados nas revisões acima e por isso não serão descritos, principalmente por contemplarem essencialmente os mesmos estudos já contemplados nas revisões constantes deste relatório. A busca de uma forma geral evidenciou pequena quantidade de estudos comparando diretamente a insulina detemir e NPH em pacientes com diabetes tipo 2, com maior número de publicações se relacionando à insulina glargina, ou analisando os análogos de longa duração de forma geral. Foi destacado também em todas as revisões, a heterogeneidade e baixa qualidade dos estudos, as diferentes populações ou associações de tratamento no mesmo braço do estudo (ex: pacientes que já haviam feito uso prévio de insulina ou não, insulina análoga de longa ação + antidiabéticos orais, insulina análoga de longa ação + insulina rápida), as diferentes definições para o episódio de hipoglicemia, o patrocínio dos estudos e revisões pelo produtor dos medicamentos e a declaração de conflito de interesse de autores.

Assim, a literatura científica internacional aponta na direção de que não há evidências robustas que as insulinas análogas trazem melhoras significativas nas condições de saúde dos pacientes. Além disso, existe divergência na literatura médico-científica quanto à maior efetividade do tratamento com insulinas análogas. Alguns deles defendem que a maior conveniência das insulinas análogas, levaria a uma maior comodidade ao paciente e consequentemente a maior adesão, diminuindo a incidência de hipoglicemia e poupando recursos do sistema de saúde com eventos adversos relacionados ao diabetes<sup>44,45</sup>. Frente a tantas incertezas em relação ao real acréscimo de benefício das insulinas análogas de longa ação em relação à insulina NPH, e considerando que as insulinas análogas de longa duração são muito mais custosas que a insulina humana NPH, deve-se analisar criteriosamente a relevância de sua incorporação num sistema público de recursos limitados.

## 5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Considerando um possível cenário de incorporação de insulinas análogas no SUS em substituição à insulina NPH, teríamos:

- População Brasileira de 2013, segundo o IBGE: 201.032.714<sup>46</sup>
- Portadores de diabetes no Brasil: 12.054.827<sup>47</sup>
- Percentual de diabéticos com o tipo 2 da doença: 90%<sup>1</sup> : 10.849.344
- Proporção estimada de pacientes com DM2 que fazem uso de insulinas<sup>48, 49, 50</sup>:  
30% = 3.254.803 pacientes.
- Taxa de crescimento da população: 0,8143%<sup>i</sup>.
- População com DM2 elegível ao tratamento no 1º ano da análise: 3.254.803.

Para chegar ao número de novos pacientes elegíveis em cada ano, multiplicou-se a população do período anterior pela taxa de crescimento. Assim, se no primeiro ano tem-se 3.254.803 pacientes elegíveis, nos anos seguintes seriam somados a essa população 26.503, 26.719, 26.937 e 27.156 pacientes.

**Tabela 6. População em tratamento nos próximos 5 anos.**

	1º ano de tratamento	2º ano de tratamento	3º ano de tratamento	4º ano de tratamento	5º ano de tratamento	Total de pacientes
<b>1º ano do modelo</b>	3.254.803	0	0	0	0	3.254.803
<b>2º ano do modelo</b>	26.503	3.254.803	0	0	0	3.281.306
<b>3º ano do modelo</b>	26.719	26.503	3.254.803	0	0	3.308.025
<b>4º ano do modelo</b>	26.937	26.719	26.503	3.254.803	0	3.334.962
<b>5º ano do modelo</b>	27.156	26.937	26.719	26.503	3.254.803	3.362.118

A estimativa do gasto anual com o uso de frascos/refis de insulinas no paciente diabético, em especial do DM2, é dificultada principalmente pelo fato dos diferentes regimes de insulinoterapia em um paciente DM2: enquanto uma parte dos pacientes utiliza a insulina como uma complementação ao seu regime terapêutico com hipoglicemiantes orais, outros a utilizam em um regime de insulinização plena (estágios mais avançados do diabetes mellitus

<sup>i</sup> Na falta de dados sobre a incidência de DM2, assumiu-se que a população com diabetes crescerá na mesma taxa que a população brasileira nos próximos cinco anos. Taxa calculada a partir de IBGE (2013).

tipo 2). Além disso, sabe-se que grande parte dos pacientes DM2 é obesa, e, portanto, utilizam doses maiores de insulina para um bom controle metabólico. Assim, para estimar o impacto orçamentário com a introdução das insulinas análogas de longa ação foi considerado o melhor cenário, onde um paciente adulto (70 kg) utiliza uma dose padrão de 0,2UI/Kg ao dia <sup>2,51</sup>, ou seja 14 UI/dia, tanto para a insulinas análogas (detemir e glargina), quanto para a insulina NPH. Assim, considerando essa dose, cada paciente de insulina análoga utilizaria 1,4 refis/mês (apresentação de 3 mL - 100 UI/mL), ao passo que 1 frasco de insulina NPH (apresentação de 10 mL- 100 UI/mL) seria suficiente para um período de pelo menos 60 dias, já considerando as perdas na aplicação. Assim, teríamos anualmente uso de 6 frascos de insulina NPH para cada 17 refis de insulina análoga (glargina ou detemir). Considerando os preços médios obtidos no Banco de Preços em Saúde (BPS)<sup>52</sup> para as insulinas, conforme se segue:

- Preço médio da insulina glargina pelo BPS: R\$ 64,08
- Preço médio da insulina detemir pelo BPS: R\$ 56,54
- Preço médio da insulina NPH pelo BPS: R\$ 12,03 **Erro! Indicador não definido.**

E assumindo-se a incorporação da insulina análoga de menor valor em relação à insulina NPH, obtêm-se os seguintes valores para o custo de tratamento.

**Tabela 7. Custo de tratamento por anos de seguimento**

Ano de tratamento	Custo anual: Insulinas análogas	Custo anual: Insulina NPH
<b>1</b>	R\$ 3.128.451.547,54	R\$ 234.994.172,76
<b>2</b>	R\$ 3.153.925.701,08	R\$ 236.907.668,16
<b>3</b>	R\$ 3.179.607.469,50	R\$ 238.836.758,58
<b>4</b>	R\$ 3.205.498.775,16	R\$ 240.781.588,43
<b>5</b>	R\$ 3.231.600.579,24	R\$ 242.742.229,91
<b>TOTAL</b>	R\$ 15.899.084.072,52	R\$ 1.194.262.417,84
<b>Custo incremental</b>	R\$ 14.704.821.654,68	-----

A projeção ilustrada representa um custo adicional de mais de 14 bilhões de reais com a incorporação das insulinas análogas, em relação ao tratamento convencional já disponibilizado.

Consideram-se como principais limitações nesta avaliação de impacto orçamentário a imprecisão de dados de prevalência e incidência da doença no país e a falta de uma estimativa nacional do número de pacientes DM2 que utilizam insulina em seu tratamento. A estimativa utilizada para o cálculo referente ao número de pacientes DM2 que utilizam insulina no seu tratamento (30%) pode estar superestimada, pois provém de dados de países desenvolvidos, onde o acesso ao diagnóstico, ao tratamento e ao acompanhamento da doença pode ser diferenciado. Também não existem dados locais de quantos pacientes acometidos pela DM2, e que atualmente fazem uso de insulina NPH, necessitariam de uma opção ao tratamento então disponibilizado pelo SUS, por razões diversas.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança das insulinas análogas de longa ação (glargina e detemir) no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 não se mostrou superior à insulina NPH em relação ao controle glicêmico, medido pela hemoglobina glicosilada (HbA1c), glicemia em jejum, redução da hipoglicemia severa e presença de efeitos adversos (segurança). No que diz respeito à menor ocorrência de hipoglicemia noturna, os resultados tendem a favorecer as insulinas análogas, mas deve-se avaliar o real benefício clínico frente à diferença aferida nos estudos. Deve-se, também, considerar as limitações metodológicas dos estudos, como a avaliação subjetiva e as diferentes definições para o episódio de hipoglicemia, o desenho aberto dos estudos, o potencial conflito de interesse de alguns autores e estudos patrocinados pelo produtor farmacêutico. Além disso, o curto período de seguimento dos estudos impede a mensuração de efeitos primordiais (morbidade, mortalidade, complicações em longo prazo), impossibilitando a medida da real relevância clínica das insulinas análogas de longa ação em relação ao tratamento convencional (insulina NPH). Assim, observa-se que a literatura científica internacional aponta na direção de que não há evidências fortes de que as insulinas análogas trazem melhoras significativas nas condições de saúde dos pacientes e que o benefício clínico associado ao uso das insulinas análogas é ainda discreto frente aos custos relacionados ao tratamento. As insulinas análogas de longa ação (detemir e glargina) parecem não ser inferiores à insulina humana NPH, mas também não está claro se apresentariam alguma superioridade em benefício clínico.

O impacto orçamentário também se apresentou como um obstáculo na incorporação destas insulinas análogas, quando consideramos o grande aporte de recursos necessários para a sua introdução e o seu benefício clínico incerto frente à insulina NPH. Em um sistema de saúde com restrições orçamentárias, é de essencial importância a alocação de recursos de forma a maximizar o tratamento da população que recorre ao sistema. Considerando o aumento crescente na prevalência do diabetes tipo 2 e dos crescentes custos envolvidos na possível aquisição de análogos de insulina de longa ação, deve-se considerar as consequências econômicas em longo prazo de fornecer estes agentes de forma eficiente a uma população crescente em um sistema de recursos finitos. Mais estudos são necessários para elucidar se, em algum grupo específico, como para pacientes que estão em alto risco de hipoglicemia, a disponibilização destes análogos de insulina poderia ser custo-efetiva, ou seja, os benefícios advindos da sua inclusão superariam os custos. Hoje não existe no país nenhuma estimativa de quantos pacientes com DM2 fazem parte deste subgrupo com hipoglicemia recorrente ou mal controlada. Contudo, é certo que qualquer intervenção farmacêutica isolada para o controle do diabetes não será bem sucedida caso não seja acompanhada de intervenções educacionais contínuas e monitoramento glicêmico adequado. Essa relação entre acompanhamento do tratamento, educação continuada e melhores resultados clínicos tem sido mais bem estudada com resultados importantes publicados<sup>53,54,55</sup>, mostrando uma melhora sustentada do controle glicêmico e redução do risco de hipoglicemia nos grupos submetidos a esse seguimento.

## 7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 20ª reunião ordinária, realizada nos dias 06 e 07/11/2013, recomendou a não incorporação no SUS das insulinas análogas de longa ação (glargina e detemir) para o diabetes mellitus tipo 2. Considerou-se que os estudos não comprovaram a superioridade do tratamento com estes agentes em relação ao tratamento com insulina NPH, nas medidas principais de controle da doença. Além do alto custo destas insulinas análogas, as diferenças observadas mostraram-se incertas quanto à sua relevância clínica, e a falta de estudos mais robustos corroboram para a recomendação supracitada.

## 8. REFERÊNCIAS

- <sup>1</sup> World Health Organization. About Diabetes. Disponível em: [http://www.who.int/diabetes/action\\_online/basics/en/index.html](http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index.html). Acesso em 17/06/2013.
- <sup>2</sup> Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes SDB 2009. Disponível em: [http://www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09\\_final.pdf](http://www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09_final.pdf). Acesso em 17/06/2013.
- <sup>3</sup> World Health Organization. 10 facts about Diabetes. Disponível em: <http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/facts/en>. Acesso em 17/06/2013.
- <sup>4</sup> American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the USA in 2007. Diabetes Care. 2008; 31(3):1-20.
- <sup>5</sup> Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. Bull World Health Organ. 2003; 81(1): 19-27.
- <sup>6</sup> World Health Organization. Diabetes Programme. Disponível em: <http://www.who.int/diabetes/en/index.html>. Acesso em 17/06/2013.
- <sup>7</sup> Sociedade Brasileira de Diabetes. Sala de notícias. <http://www.diabetes.org.br/sala-de-noticias/2116-sao-12-milhoes-de-diabeticos-no-brasil>. Acesso em 20/06/2013.
- <sup>8</sup> Vigitel Brasil 2011: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: [http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Ago/22/vigitel\\_2011\\_final\\_0812.pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Ago/22/vigitel_2011_final_0812.pdf)
- <sup>9</sup> Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes\\_mellitus.PDF](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes_mellitus.PDF). Acesso em 22/06/2013.
- <sup>10</sup> Klein S, Sheard F, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, et al. Weight management through lifestyle medication for the prevention and management of type 2 DM: rationale and strategies: a statement of the American DM Association, the North American Association for the Study of Obesity and the American Society for Clinical Nutrition. Diabetes Care. 2004; 27(8): 2067-73.
- <sup>11</sup> Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002;25:2335-41.



---

<sup>12</sup> American Diabetes Association. Standards of care for diabetes. Diabetes Care. 2009;32(suppl. 1): S13-S61.

<sup>13</sup> Sociedade Brasileira de Diabetes. Algoritmo para o tratamento do Diabetes tipo 2: atualização 2011. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/attachments/posicionamento/posicionamento-sbd-n-03-2011.pdf>. Acesso em 25/06/2013.

<sup>14</sup> Micromedex® Healthcare Series. Drugdex® Evaluations. Disponível em: <http://www.periodicos.capes.gov.br>. Acessado em: 10 de agosto de 2013.

<sup>15</sup> Swinnen SG, Simon ACR, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 7. Art. No.: CD006383. DOI: 10.1002/14651858.CD006383.pub2.

<sup>16</sup> Frier, B. M., Russell-Jones, D. and Heise, T. (2013), A comparison of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review. Diabetes, Obesity and Metabolism. doi: 10.1111/dom.12106 (Versão online). Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.12106/references>. Acesso em 20/06/2013.

<sup>17</sup> Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhauser W. Lower withinsubject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2005; 7: 56–64.

<sup>18</sup> Fajardo Montaña C, Hernández Herrero C, Rivas FM. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight type 2 diabetes patients: the PREDICTIVE BMI clinical trial. Diabet Med 2008; 25: 916–923.

<sup>19</sup> Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. Clin Ther 2006; 28: 1569–1581.

<sup>20</sup> Raslová K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hâncu N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2004; 66: 193–201.

<sup>21</sup> Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucoselowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; 29: 1269–1274.

<sup>22</sup> Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. Health Technol



---

Assess. 2010 Jul;14(36):1-248.

<sup>23</sup> Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin Glargine: a systematic review of a long acting insulin analogue. *Clinical Therapeutics*. 2003; 25(6): 1541–1577.

<sup>24</sup> Warren E, Weartheley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of long acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess*. 2004; 8(45): 1-57.

<sup>25</sup> Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 18 (2): CD005613.

<sup>26</sup> Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, Campbell K. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness [Technology Report number 92]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.

<sup>27</sup> Duckworth W, Davis SN. Comparison of insulin glargine and NPH insulin in the treatment of type 2 diabetes: a review of clinical studies. *J Diabetes Complications*. 2007;21:196–204.

<sup>28</sup> Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Longacting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:184–9.

<sup>29</sup> Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial, *Ann. Intern. Med*. 2003;138:952–959.

<sup>30</sup> Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients, *Diabetes Care* 2003; 26: 3080–3086.

<sup>31</sup> Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes, *Diabetologia* 2008; 51:408–416.

<sup>32</sup> Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J, et al., Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride, *Arch. Med. Res*. 2006; 37:495–501.

<sup>33</sup> Massi BM, Humburg E, Dressler A, Ziemen M. A oneyear, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes, *Horm. Metab. Res*. 2003;35:189–196.

<sup>34</sup> Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemien M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group, Diabetes Care 2000; 23:1130–1136.

<sup>35</sup> Fonseca V, Bell DS, Berger S, Thomson S, Mecca TE. A comparison of bedtime insulin glargine with bedtime neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of patients taking once-daily insulin in a multicenter, randomized, parallel group study, Am. J. Med. Sci. 2004; 328:274–280.

<sup>36</sup> Pan CY, Sinnassamy P, Chung KD, Kim KW. Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian Type 2 diabetes patients, Diabetes Res. Clin. Pract. 2007; 76:111–118.

<sup>37</sup> Wang XL, Lu JM, Pan CY, Mu YM, Dou JT, Ba JM, et al. Evaluation of the superiority of insulin glargine as basal insulin replacement by continuous glucose monitoring system, Diabetes Res. Clin. Pract. 2007; 76: 30–36.

<sup>38</sup> Yki-Jarvinen H, Juurinen L, Alvarsson M, Bystedt T, Caldwell I, Davies M, et al. Initiate insulin by aggressive titration and education (INITIATE): a randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups, Diabetes Care 2007; 30:1364–1369.

<sup>39</sup> Yokoyama H, Tada J, Kamikawa F, Kanno S, Yokota Y, Kuramitsu M. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin to morning insulin glargine in type 2 diabetic patients on basal-prandial insulin therapy, Diabetes Res. Clin. Pract. 2006;73:35–40.

<sup>40</sup> Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD005613.

<sup>41</sup> Pontiroli AE, Miele L, Morabito A. Metabolic control and risk of hypoglycaemia during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2012;14:433-446.

<sup>42</sup> Avendonk MJP, Rutten GEHM. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? Diabetes, Obesity and Metabolism. 2009;11:415-432.

<sup>43</sup> Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, Campbell K. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of costeffectiveness [Technology Report number 92]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.

<sup>44</sup> Leichter S. Is the use of insulin analogues cost-effective? Advances in therapy. 2008;25(4):285-299.

---

<sup>45</sup> Brunton S. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: benefits of insulin analogs and insulin pens. *Diabetes Technology & therapeutics*. 2008;10(4):247-256.

<sup>46</sup> IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população 2013. Disponível em: [http://downloads.ibge.gov.br/downloads\\_estatisticas.htm?caminho=Projecao\\_da\\_Populacao/Projecao\\_da\\_Populacao\\_2013/](http://downloads.ibge.gov.br/downloads_estatisticas.htm?caminho=Projecao_da_Populacao/Projecao_da_Populacao_2013/). Acesso em 07/10/2013.

<sup>47</sup> Sociedade Brasileira de Diabetes. Sala de notícias. <http://www.diabetes.org.br/sala-de-noticias/2116-sao-12-milhoes-de-diabeticos-no-brasil>. Acesso em 20/06/2013.

<sup>48</sup> NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes – insulin glargine. Disponível em: <http://publications.nice.org.uk/guidance-on-the-use-of-long-acting-insulin-analogues-for-the-treatment-of-diabetes-insulin-ta53/implications-for-the-nhs>. Acesso em 10/09/2013.

<sup>49</sup> Diabetic Living. Disponível em: <http://www.diabeticlivingonline.com/medication/insulin/insulin-and-type-2-diabetes-what-you-should-know>. Acesso em 15/09/2013.

<sup>50</sup> Mayfield JA, White RD. Insulin Therapy for type 2 Diabetes: rescue, augmentation, and replacement of Beta-Cell function. *American Family Physician*. 2004;70(3):489-500.

<sup>51</sup> Silvio E. Inzucchi, Richard M. Bergenstal, John B. Buse, Michaela Diamant, Ele Ferrannini, Michael Nauck, Anne L. Peters, Apostolos Tsapas, Richard Wender, and David R. Matthews. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Diabetes Care* June 2012 35:1364-1379; published ahead of print April 19, 2012.

<sup>52</sup> Banco de Preços em Saúde. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/visao/relatorios/geral.cfm>. Acessado em: 10 de Setembro de 2013.

<sup>53</sup> Mohamed H, Al-Lenjawi B, Amuna P, Zotor F, Elmahdi H. Culturally sensitive patient-centred educational programme for self-management of type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Primary Diabetes Care*. 2013 Oct;7(3):199-206.

<sup>54</sup> Van der Does AM, Mash R. Evaluation of the Take Five School: An education programme for people with Type 2 Diabetes in the Western Cape, South Africa. *Primary Care Diabetes* 2013 Aug 7.

<sup>55</sup> Deakin TA, McShane CE, Cade JE, Williams R. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD003417. DOI: 10.1002/14651858.CD003417.pub2.