

INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO PROLONGADA COMPARADAS À INSULINA NPH PARA TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM ADULTOS: REVISÃO RÁPIDA

LONG-ACTING BASAL INSULIN ANALOGUES COMPARED TO NPH INSULIN FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN ADULTS: RAPID REVIEW

ARAÚJO, Wattusy Estefane Cunha de¹
BARBOSA, Aurélio de Melo²
FERNANDES NASCIMENTO, Maria Helha³

1. Médica, especialista em clínica médica e cardiologia, pesquisadora de ATS na Escola de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, servidora pública da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Goiânia-GO, docente na Universidade Alfredo Nascier (UNIFAN), Goiânia, Goiás, Brasil, wattusy.araujo@goias.gov.br.
2. Fisioterapeuta, Mestre, doutorando na Universidade Federal de Minas Gerais, professor na Universidade Estadual de Goiás, pesquisador de ATS na Escola de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil, aurelio.barbosa@goias.gov.br ou aurelio.barbosa@ueg.br.
3. Terapeuta Ocupacional, doutoranda na Universidade de São Paulo, pesquisadora de ATS na Escola de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil, maria.helha@goias.gov.br.

RESUMO

Tecnologia: Insulinas análogas de liberação prolongada versus insulina NPH (protamina neutra de Hagedorn). **Indicação:** Tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2. **Pergunta:** Há diferenças de efeito nos principais desfechos de eficácia e segurança entre insulinas análogas de liberação prolongada versus insulina NPH no tratamento de pacientes com DM2? **Métodos:** Revisão rápida de evidências (*overview*) de revisões sistemáticas, com levantamento bibliográfico realizado na base de dados PUBMED, utilizando estratégia estruturada de busca. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada com AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*). **Resultados:** Foi selecionada e incluída uma revisão sistemática. **Conclusão:** As insulinas análogas (glargina e detemir) não demonstraram superioridade nos desfechos de eficácia e segurança quando comparadas à insulina NPH, não demonstraram redução significativa em relação à mortalidade por todas as causas e complicações secundárias ao DM2. Quando comparadas à insulina NPH, foi observado redução na hipoglicemia confirmada e hipoglicemia noturna a favor das insulinas análogas e na hipoglicemia grave a favor da insulina detemir.

PALAVRAS CHAVE: Diabetes Mellitus Tipo 2; Insulina Glargina; Insulina Detemir; Resultado do tratamento; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Technology: Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin). **Indication:** Treatment of adults with type 2 diabetes mellitus. **Question:** Are there effect differences in key efficacy and safety outcomes between long-acting insulin analogues versus NPH insulin in the treatment of DM2 patients? **Methods:** Rapid review of evidence (overview) of systematic reviews, with a bibliographic survey carried out in the PUBMED database, using a structured search strategy. The methodological quality of systematic reviews was assessed with AMSTAR-2 (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews). **Results:** A systematic review was selected and included. **Conclusion:** Analog insulins (glargine and detemir) did not demonstrate superiority in efficacy and safety outcomes when compared to NPH insulin, did not demonstrate a significant reduction in all-cause mortality and complications secondary to DM2. When compared to NPH insulin, a reduction in confirmed hypoglycemia and nocturnal hypoglycemia in favor of analogue insulins and in severe hypoglycemia in favor of insulin detemir was observed.

KEYWORDS: Diabetes Mellitus, Type 2; Insulin Glargine; Insulin Detemir; Treatment Outcome; Systematic Review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AMSTAR-2: escala *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2, para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

AVC: Acidente Vascular Cerebral

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

DM2: Diabetes *mellitus* tipo 2

DCV: doenças cardiovasculares

EA: eventos adversos.

EAG: eventos adversos graves.

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde, para desfechos em meta-análise com comparações diretas de tratamentos.

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio.

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

ISGLT2: Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2.

Insulina NPH: *human isophane insulin* ou insulina humana isofana.

OR: *odds ratio* ou razão de chances.

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

PUBMED: Versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*).

RA: Risco absoluto.

RD: *Risk difference* ou diferença de risco (absoluto), também denominada redução do risco absoluta (redução absoluta de risco).

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

RoB: Ferramenta *Risk of Bias* da Colaboração Cochrane, para análise do risco de viés de um ensaio clínico randomizado.

RR: Razão de risco ou risco relativo.

RS: Revisão(ões) sistemática(s).

RT: Razão de taxas de incidência ou razão de densidades de incidência.

SES-GO: Secretaria de Estado da Saúde de Goiás.

SUS: Sistema Único de Saúde.

TI: taxa de incidência ou densidade de incidência.

INTRODUÇÃO

Contexto

O diabetes melito é um conjunto de alterações metabólicas caracterizado por níveis elevados sustentados de glicemia, decorrentes de deficiência na produção de insulina ou de sua ação^{1,2}. Pessoas com diabetes melito apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), oculares, renais e neurológicas, resultando em altos custos médicos associados, redução na qualidade de vida e aumento de mortalidade¹. O diabetes melito tipo 2 (DM2) é o tipo mais comum, frequentemente associado à obesidade e ao envelhecimento. O início é insidioso e caracterizado por resistência à insulina, e deficiência parcial de secreção

de insulina pelas células β pancreáticas, além de alterações na secreção de incretinas². De acordo com a International Diabete Federation (IDF) a prevalência mundial de DM é de 8,8% (415 milhões de pessoas) e o Brasil ocupa o quinto lugar neste ranking mundial com mais de 16,8 milhões de diabéticos com diagnóstico^{1,2}.

Para o diagnóstico de DM2 no indivíduo assintomático, é recomendado utilizar: glicemia plasmática de jejum (≥ 126 mg/dl), glicemia duas horas após uma sobrecarga de 75 g de glicose (≥ 200 mg/dl) ou hemoglobina glicada ($\geq 6,5\%$). É necessário que dois exames estejam alterados. Deve ser considerado estabelecer o diagnóstico de DM na presença de alterações na glicemia de jejum (≥ 126 mg/dl) e hemoglobina glicada ($\geq 6,5\%$) em uma mesma amostra de sangue. Na presença de sintomas inequívocos de hiperglicemia, é recomendado que o diagnóstico seja realizado se glicemia ao acaso (≥ 200 mg/dl)².

O tratamento em adultos não gestantes com diagnóstico recente de DM2, sem doença cardiovascular ou renal, e sem tratamento prévio, nos quais a hemoglobina glicada esteja $< 7,5\%$, a monoterapia com metformina está recomendada como terapia inicial. Se hemoglobina glicada estiver entre $6,5\%$ e $7,5\%$, a terapia inicial poderá ser dupla, incluindo metformina e um inibidor de dipeptidil peptidase-4 (gliptina) para atrasar a progressão do DM2. Os pacientes com hemoglobina glicada entre $7,5\%$ e $9,0\%$, recomenda-se a terapia dupla inicial (metformina associada a outro antidiabético) e se hemoglobina glicada for $> 9,0\%$, a terapia dupla com metformina associada à insulina deve ser considerada².

Para os casos com indicação de uso de insulina, o mercado farmacêutico oferece²: insulina regular, de ação rápida (5-8 horas), e insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn), de ação intermediária (10-18 horas), disponíveis no SUS; as insulinas análogas de ação ultra rápida, como asparte, lispro e glusilina (3-5 horas); análoga de ação prolongada, glargina 100 U/mL (20-24 horas); análoga de ação intermediária, detemir (18-22 horas); análogas de ação ultra longa, glargina 300 U/mL (36 horas) e degludeca (42 horas); além de insulinas pré-misturadas, que contêm associações entre uma insulina rápida (ou ultra rápida) e uma de ação intermediária.

O objetivo do tratamento é reduzir mortalidade, como também as lesões de órgãos alvos

secundárias ao diabetes e inclui educação do paciente a respeito da doença e modificações de estilo de vida associada à terapia farmacológica¹. As opções de tratamento são diversas e precisam ser individualizadas de acordo com o risco de hipoglicemia, a tolerabilidade, os efeitos adversos e o custo.

Registro da tecnologia na ANVISA

A insulina glargina (composição única) possui os seguintes registros na ANVISA e nomes comerciais³, conforme o quadro 1.

Quadro 1. Registros de insulina na ANVISA.

Nome comercial	Registro	Validade	Fabricante	PMVG sem impostos
Basaglar ⁴	112600194	05/2027	Eli Lilly do Brasil Ltda.	R\$ 31,90
Glargilin ⁵	133480001	07/2028	Biommm S.A.	R\$ 70,40
Lantus ⁶	183260348	11/2025	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda	R\$ 59,31
Toujeo ⁷	183260334	06/2030	Sanofi Medley Farmacêutica Ltda	R\$ 157,74

PMVG: preço máximo de venda ao governo

Fonte: os autores deste trabalho.

Todos os medicamentos supracitados são apresentados em solução injetável por via subcutânea em frasco de 3 mL com dose de 100 U/mL, exceto Toujeo, em frasco de 1,5 mL com dose de 300 U/mL. A posologia de uso é de uma injeção subcutânea por dia. A insulina detemir (Levemir®) tem registro 117660019, válido até 02/2030, e é produzida pela Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda⁸. Forma de apresentação em solução injetável por via subcutânea em frasco de 3 mL com dose de 100 U/mL. Seu preço máximo de venda ao governo sem impostos é R\$ 57,86. Os valores supracitados de PMVG sem impostos são referentes à lista⁹ de preços de medicamentos da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED) de 25 de outubro de 2022.

Estágio de incorporação ao SUS

A CONITEC, em 2019, avaliou as insulinas análogas de ação prolongada (detemir e glargina) e recomendou que o Ministério da Saúde não as padronizasse para o tratamento de DM2 no âmbito do SUS. A justificativa envolve a falta de diferença clinicamente significativa em relação à eficácia. Além disso, a avaliação da segurança ficou prejudicada devido à heterogeneidade presente entre os estudos. Por outro lado, desfechos importantes não foram avaliados em longo prazo, e há alto impacto econômico (orçamentário)”¹⁰.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O PCDT do Ministério da Saúde¹ incluiu pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de DM2, com ou sem complicações micro ou macrovasculares¹. Conforme este protocolo o tratamento inicial com metformina é o mais indicado para pacientes com DM2. Aos pacientes com necessidade de intensificação da terapia, devem ser oferecidos sulfaniluréias e insulinas. Os medicamentos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (glifozinas) possuem potencial de redução de desfechos macrovasculares (cardíacos e renais), sendo indicados para pacientes com idade superior ou igual a 65 anos e doença cardiovascular concomitante, devendo ser oferecido como terapia de segunda intensificação para esses pacientes¹.

A insulina é indicada para o tratamento da hiperglicemia quando houver falha no controle glicêmico com os antidiabéticos orais, caso haja hiperglicemia marcada (hemoglobina glicada > 10% ou glicemia jejum ≥ 300), sintomas de hiperglicemia aguda (poliúria, polidipsia, perda ponderal) ou na presença de intercorrências médicas e internações hospitalares. Inicia-se com insulina NPH. Já a associação de insulina regular à insulina basal (NPH) é indicada para pacientes sem controle glicêmico adequado com uma ou duas aplicações diárias de insulina NPH¹.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

Há diferenças de efeito entre as insulinas análogas de liberação prolongada comparadas à insulina NPH, disponibilizada pelo SUS, sobre os principais desfechos de eficácia e segurança no tratamento de pacientes adultos com DM2?

P: Pacientes adultos com DM2.

I: Insulinas análogas de liberação prolongada.

C: Insulina NPH.

O: Primário: controle glicêmico. Secundários: mortalidade, complicações secundárias ao diabetes mellitus, hipoglicemia, hipoglicemia noturna, outros eventos adversos e eventos adversos graves, qualidade de vida relacionada à saúde e efeitos socioeconômicos.

S: Revisões sistemáticas (RS).

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. Seguiu o protocolo proposto por Silva et al.¹¹

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: RS que avaliassem a eficácia e segurança da utilização de insulinas análogas de liberação prolongada comparada à insulina NPH, investigando os efeitos de curto, médio e longo prazo do tratamento de pacientes adultos com DM2 dependente de insulina.

A RS, para ser selecionada, deveria: ter sido publicada o mais recente possível; revisar o maior número de ensaios clínicos realizados até 2022; ter meta-análise, resumizando os dados dos desfechos. Na escolha das RS, foi feita a tentativa de cobrir o máximo das evidências existentes (incluir todos os ECR disponíveis na literatura).

Definição da estratégia e realização da busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados PUBMED e Cochrane Library, em maio de 2022, conforme o quadro 1.

Quadro 2. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base PUBMED e Cocharane (segunda linha)	Resultados
(("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] AND "insulin, long acting"[MeSH Terms]) OR "insulin glargine"[Supplementary Concept] OR "insulin detemir"[Supplementary Concept] OR "isophane insulin human"[Supplementary Concept]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])	125
("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] AND "Insulin, Long-Acting"[Mesh]) OR "insulin glargine" OR "insulin detemir" OR "isophane insulin, human")	8

Fonte: os autores deste trabalho.

Seleção das evidências

A busca recuperou 127 registros. Após exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, foi selecionada uma RS¹² para compor esta revisão rápida.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando-se a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2 (AMSTAR-2),¹³ para revisões sistemáticas. As evidências apresentadas na RS incluída foram classificadas em níveis de evidências pela classificação da tabela de 2011 do OCEBM.¹⁴

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise das evidências disponíveis

O quadro 3 apresenta os resumos analíticos da RS incluída. A avaliação da qualidade do estudo é apresentada no quadro 4.

Quadro 3. Características das revisões sistemáticas incluídas.

Estudo	Semlitsch <i>et al.</i> ¹²
Objetivo	Comparar os efeitos de análogos de insulina de ação (ultra) prolongada (glargina 100 U/mL, glargina 300 U/mL, detemir e degludeca) à insulina NPH em tratamento de longo prazo de adultos com diabetes melito tipo 2
Métodos	RS de 24 ECR (n= 8.767 participantes), com meta-análise e qualidade das evidências foi avaliada através do sistema GRADE. Análise do risco de viés através da ferramenta RoB da Colaboração Cochrane. A duração das intervenções e do seguimento variou de 24 semanas a cinco anos.
Conclusões	<p>Não houve diferença, entre análogos de insulina de ação prolongada e insulina NPH, de efeitos sobre a hemoglobina glicada e complicações relacionadas a DM2 (baixa e muito baixa certeza da evidência, respectivamente).</p> <p>O tratamento com detemir, comparado a NPH, reduziu a incidência de eventos hipoglicêmicos sérios, porém, esses eventos eram raros, e havia redução de risco absoluto com valor pequeno para detemir (redução de 7%) (baixa certeza da evidência). Quando comparados à insulina NPH, glargina 100 U/mL, e detemir eram mais eficazes para reduzir os eventos hipoglicêmicos confirmados ou de hipoglicemia noturna confirmada (muito baixa a moderada certeza da evidência, conforme o desfecho)</p>
Limitações	<p>Todos os ensaios tiveram um risco de viés incerto ou alto para vários domínios.</p> <p>Algumas evidências de baixa certeza e desenhos de ensaios não estavam em conformidade com a prática clínica atual.</p> <p>A maioria dos estudos não relataram resultados relevantes para o paciente (mortalidade por todas as causas, complicações relacionadas ao diabetes, qualidade de vida relacionada à saúde e os efeitos socioeconômicos).</p> <p>Os critérios de hipoglicemia variavam entre os estudos.</p> <p>O alvo de hemoglobina glicada e glicemia de jejum na prática clínica são ajustados de acordo com as condições clínicas do paciente, em alguns estudos o ponto de corte não foi individualizado.</p> <p>Não foram encontrados estudos comparando insulina glargina U300 de ação ultralonga ou insulina degludeca com insulina NPH.</p> <p>Alguns ensaios clínicos foram financiados por empresas farmacêuticas.</p>
Evidência	Resultados com confiabilidade ALTA (conforme AMSTAR-2 ¹¹)

Fonte: os autores deste trabalho.

Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas.

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2																Confia-bilidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Semlitsch <i>et al.</i> ¹²	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	ALTA

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.
 Fonte: os próprios autores deste trabalho.

Síntese dos resultados

A RS com meta-análise, de Semlitsch *et al.*,¹² incluiu 24 ECR que compararam insulinas análogas de liberação prolongada à insulina NPH. Destes, 16 estudos (n= 6.330 participantes) compararam a insulina glargina 100 U/ml com a insulina NPH e 8 ECR (n= 2.437 participantes) compararam a insulina detemir com a insulina NPH. Nesses ensaios, 3.419 pessoas (18 anos ou mais) com diabetes mellitus tipo 2 foram randomizadas para insulina glargina e 1.321 pessoas para insulina detemir. A duração das intervenções e do seguimento variou de 24 semanas a cinco anos.¹² As informações apresentadas na RS¹² são de nível 1 de evidências na classificação do OCEBM.¹⁴

Os desfechos primários considerados no estudo compreenderam complicações relacionadas ao DM2, episódios de hipoglicemia e qualidade de vida relacionada com a saúde. As complicações relacionadas foram: Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) fatal e não fatal, Acidente Vascular Cerebral (AVC) fatal, DRC estágio terminal, retinopatia, amputações. Os desfechos secundários foram: mortalidade por todas as causas, outros eventos adversos que hipoglicemia, efeitos socioeconômicos, hemoglobina glicada.¹²

A *insulina glargina* quando comparada à *insulina NPH* em relação às complicações secundárias ao diabetes, informações sobre infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, amputações e doença renal em estágio final estavam disponíveis em poucos ensaios, e com um pequeno número de eventos. Havia mais dados sobre retinopatia; no entanto, as meta-análises não resultaram em diferenças estatisticamente ou clinicamente relevantes (RR 1,03, [IC 95% 0,60 a 1,77] P = 0,90; 5 ensaios, 1974 participantes; GRADE: evidência de qualidade muito baixa). Episódios de hipoglicemia severa apresentou RR 0,68 [IC 95% 0,46 a

1,01] em meta-análise de efeitos aleatórios; $P = 0,06$; 14 ensaios, 6164 participantes; GRADE: evidência de qualidade muito baixa). O resultado para hipoglicemia grave apresentou RR 0,75 [IC 95% 0,52 a 1,09] $P = 0,54$; 10 ensaios, 4685 participantes; GRADE: evidência de qualidade baixa). O RR para hipoglicemia < 75 mg/dL foi de 0,92 [IC 95% 0,85 a 1,01] $P = 0,08$; 7 ensaios, 4115 participantes; GRADE: evidência de qualidade baixa), para hipoglicemia < 55 mg/dL RR foi de 0,88 [IC 95% 0,85 a 1,01] $P = 0,08$; 8 ensaios, 4115 participantes; GRADE: evidência de qualidade moderada). Hipoglicemia noturna < 75 mg/dL foi de 0,78 [IC 95% 0,68 a 0,89] $P < 0,001$; 8 ensaios, 4225 participantes; GRADE: evidência de qualidade baixa), para hipoglicemia noturna < 55 mg/dL RR foi de 0,85 [IC 95% 0,64 a 0,65] $P < 0,001$; 8 ensaios, 4759 participantes; GRADE: evidência de qualidade moderada).¹²

Em relação a mortalidade por todas as causas, a *insulina glargina* quando comparada à *insulina NPH* apresentou um OR de 1,06 [IC 95% 0,62 a 1,82] $P = 0,83$; 14 ensaios, 6173 participantes; GRADE: evidência de qualidade baixa). Para eventos adversos graves o RR foi de 0,98 [IC 95% 0,87 a 1,10] $P = 0,74$; 13 ensaios, 5499 participantes; GRADE: evidência de qualidade moderada). A DM para hemoglobina glicada foi de -0,07% (IC 95% -0,18 a 0,03; $P = 0,17$; 16 ensaios, 5.809 participantes; evidência de qualidade baixa). O intervalo de previsão de 95% variou entre -0,28% e 0,54%.¹²

A *insulina detemir* quando comparada à *insulina NPH* em relação às complicações secundárias ao diabetes, informações sobre infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, amputações e doença renal em estágio final estavam disponíveis em poucos ensaios, apenas com um pequeno número de eventos. Em relação às três etapas de progressão da retinopatia; RR foi de 1,50 [IC 95% 0,68 a 3,32] $P = 0,32$; 2 ensaios, 972 participantes; GRADE: evidência de qualidade muito baixa). O desfecho hipoglicemia severa apresentou RR 0,45 [IC 95% 0,17 a 1,20] $P = 0,63$; 5 ensaios, 1804 participantes; GRADE: evidência de qualidade muito baixa). Hipoglicemia grave apresentou RR 0,16 [IC 95% 0,04 a 0,61] $P = 0,007$; 5 ensaios, 1777 participantes; GRADE: evidência de qualidade baixa). O RR para hipoglicemia < 75 mg/dL foi de 0,73 a favor da detemir [IC 95% 0,61 a 0,86] $P < 0,001$; 4 ensaios, 1718 participantes; GRADE: evidência de qualidade muito baixa), para hipoglicemia < 55 mg/dL RR foi de 0,48 a favor da detemir [IC 95% 0,32 a 0,71] $P < 0,001$; 4 ensaios, 1718

participantes; GRADE: evidência de qualidade baixa). Hipoglicemia noturna < 75 mg/dL foi de 0,57 [IC 95% 0,447 a 0,68] $P < 0,001$; 4 ensaios, 1718 participantes; GRADE: evidência de qualidade baixa), para hipoglicemia noturna < 55 mg/dL RR foi de 0,32 [IC 95% 0,16 a 0,63] $P < 0,001$; 4 ensaios, 1718 participantes; GRADE: evidência de qualidade baixa).¹²

Em relação a mortalidade por todas as causas, a *insulina detemir* quando comparada à *insulina NPH* apresentou um OR de 1,06 [IC 95% 0,62 a 1,82] $P = 0,64$; 8 ensaios, 2328 participantes; GRADE: evidência de qualidade baixa). Eventos adversos graves RR foi de 0,88 [IC 95% 0,64 a 1,20] $P = 0,40$; 8 ensaios, 2328 participantes; GRADE: evidência de qualidade moderada). A MD para hemoglobina glicada foi de 0,13% [IC 95% -0,02 a 0,28] $P = 0,08$; 7 ensaios, 2.233 participantes; evidência de qualidade muito baixa).¹⁴

Semlitsch *et al.*¹², observaram em relação ao desfecho complicações do diabetes, que a quantidade de ensaios incluídos foi pequena. Assim, nenhuma inferência confiável pôde ser extraída desses resultados. A maioria dos dados eram sobre complicação de retinopatia. No entanto, as meta-análises não resultaram em diferenças estatisticamente ou clinicamente relevantes entre o tratamento com as insulinas glargina ou detemir e NPH. Também não houve diferenças claras na mortalidade por todas as causas.¹² Esse resultado coincide com o posicionamento da CONITEC em 2019¹⁴, que optou pela não incorporação das insulinas análogas em pacientes com DM2. A avaliação foi baseada em oito estudos de baixo risco de viés:

- Na comparação entre insulinas análogas de ação prolongada, as insulinas glargina e detemir se mostraram estatisticamente semelhantes tanto no controle glicêmico através dos níveis de hemoglobina glicada como para os episódios de hipoglicemia geral, sintomática, grave e noturna¹⁴.
- A insulina degludeca foi associada a um menor risco de hipoglicemia geral e noturna em relação à glargina. No entanto, não há diferença estatisticamente significativa em relação aos níveis de hemoglobina glicada. Há de se ponderar a fragilidade em avaliar os eventos de hipoglicemia, devido às divergências nas definições deste desfecho. Esta foi uma limitação

presente em todos os estudos incluídos e, por isso, os resultados apresentados devem ser tratados com cautela¹⁴.

- Desfechos importantes no DM2, como complicações diabéticas, presença de eventos adversos, medidas de qualidade de vida relacionada à saúde e mortalidade não foram relatados na grande maioria dos estudos¹⁴.

A análise de impacto orçamentário demonstra que o montante de recursos envolvido em potencial incorporação prejudicaria a sustentabilidade do SUS¹⁴. O controle glicêmico é decisivo para a prevenção das complicações micro e macrovasculares do DM2. Grandes ensaios clínicos randomizados (UKPDS, ADVANCE e DCCT) testaram a eficácia do controle glicêmico intensivo tanto no Diabetes tipo 1 (DM1) como no DM2, e mostraram que a redução da hemoglobina glicada para abaixo de 7% promove diminuição dos desfechos microvasculares (retinopatia, doença renal e neuropatia). Embora as evidências tenham sido menos robustas para a redução de desfechos macrovasculares. Os dados mais recentes da fase observacional do prolongamento do estudo UKPDS demonstraram que, para cada 1% de redução na hemoglobina glicada, há uma redução de 14% em desfechos como o IAM e de 12% nos AVCs fatais e não fatais. O estudo também reforçou a importância do controle glicêmico como preditor de IAM e de morte por todas as causas^{2,14}.

CONCLUSÃO

O estudo (RS) incluído nesta NTRR não demonstrou redução na mortalidade e nas complicações secundárias ao DM2. Foi observado que o tratamento com insulina detemir reduziu a incidência de hipoglicemia grave e tratamento com insulina glargina ou detemir reduziu a incidência de hipoglicemia confirmada e eventos hipoglicêmicos noturnos confirmados, em comparação com a insulina NPH. Esse resultado mostra ausência de diferença substancial na redução da hemoglobina glicada. No entanto, eventos hipoglicêmicos graves foram raros e o efeito de redução do risco absoluto foi baixo. Não foram evidenciados efeitos claros de glargina ou detemir em comparação com NPH em complicações relacionadas ao diabetes. Dados sobre qualidade de vida relacionada à saúde e efeitos socioeconômicos foram limitados ou não estavam disponíveis. Adicionalmente, uma análise do impacto

orçamentário no cenário do Estado de Goiás seria necessária para avaliar se a incorporação seria custo efetiva para os pacientes DM2 que apresentam hipoglicemia em uso de insulina NPH.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Wattusy não tem vínculo com a indústria farmacêutica. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Aurélio e Maria Helha não tem vínculo com a indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Aprovação Ética

Não aplicável.

Fontes de financiamento

Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Diabetes Mellito Tipo 2 [Internet]. Brasília; 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20201113_PCDT_Diabetes_Melito_Tipo_2_29_10_20_20_Final.pdf
2. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2022. São Paulo, 2022. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br>.
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas Medicamentos ANVISA. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=5536>.

4. Lilly France S.A.S. Basaglar®: bula do profissional [Internet]. Importado por São Paulo, SP: Eli Lilly do Brasil Ltda; 2020. 57 p. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=5536>.
5. Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda. Levemir®: bula do profissional [Internet]. Montes Claros, MG: Novo Nordisk; 2021. 30 p. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=23045>.
6. Gan & Lee Pharmaceuticals, Pequim, China. Glargin®: bula do profissional [Internet]. Importado por BIOMM S/A. Nova Lima, MG: BIOMM S/A; 2021. 90 p. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=133480001>.
7. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Alemanha. Glargin®: bula do profissional [Internet]. Importado por Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Suzano, SP: BIOMM S/A; 2021. 44 p. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=183260348>.
8. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Alemanha. Toujeo® Solostar®: bula do profissional [Internet]. Importado por Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Suzano, SP: BIOMM S/A; 2020. 33 p. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=183260334>.
9. CMED Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Listas de preços de medicamentos [Internet]. 2022 out 25 [cited 2022 nov 25]. p. 1. Available from:
<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>.
10. CONITEC Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo II. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde (BR); 2019. Disponível em:
http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_InsulinasAnalogas_AcaoProlongada_DM2.pdf
11. Silva MT, Silva EN, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a

Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2018 Jun 8 [cited 2020 Apr 20];18(1):51. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29884121>

12. Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K. (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 11. Art. No.: CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub4.

13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku1 M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 17];358:4008. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008>.

14. CONITEC. Relatório de recomendação. Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo II. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.

15. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence [Internet]. Oxford: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; 2011. p. 1. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebm-levels-of-evidence>