



Brasília, DF | agosto de 2024

## Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº XXX

**Insulinas análogas de ação rápida para tratamento do diabetes mellitus tipo 2**

2024 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.

**Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

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

Relatório preliminar

## Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

## Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Preços unitários estimados para as insulina NPH e análogos de insulina de ação prolongada. ....	33
<b>Tabela 2.</b> Custos médios anuais por paciente.....	34
<b>Tabela 3.</b> Resultados da análise de custo-minimização .....	34
<b>Tabela 4.</b> População elegível ao uso de insulinas no horizonte temporal da análise (2025 a 2029).....	35
<b>Tabela 5.</b> Preços unitários estimados para as insulina regular e análogos de insulina de ação rápida.....	36
<b>Tabela 6.</b> Custos médios anuais por paciente.....	36
<b>Tabela 7.</b> Impacto orçamentário total nos cenários com e sem análogos de insulina. ....	36
<b>Tabela 8.</b> Impacto orçamentário incremental total em cinco anos por tipo de análogo de insulina. ....	37
<b>Tabela 9.</b> Impacto orçamentário incremental total em cinco anos por tipo de análogo de insulina no cenário alternativo. ....	37

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Principais diferenças das insulinas análogas de ação rápida.....	16
<b>Quadro 1.</b> Acrônimo PICOT da pergunta de pesquisa. ....	21
<b>Quadro 2.</b> Estratégias de busca.....	22
<b>Quadro 3.</b> Características do modelo de análise de custo-minimização. ....	31

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Projeção da prevalência global de diabetes mellitus tipos 1 e 2 até o ano de 2050. ....	12
<b>Figura 2.</b> Fluxograma para uso de insulinas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 de acordo com o PCDT do Ministério da Saúde.....	14
<b>Figura 3.</b> Tipos de insulinas e análogos de insulina de acordo com a sua duração de ação.....	15
<b>Figura 4.</b> Estrutura de aminoácidos dos análogos de insulina de ação rápida .....	16
<b>Figura 5.</b> Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos. ....	23
<b>Figura 6.</b> Forest plot da comparação dos análogos de insulina de ação rápida versus insulina regular para o desfecho mudança nos níveis de hemoglobina glicada. ....	25
<b>Figura 7.</b> Forest plot da comparação dos análogos de insulina de ação rápida versus insulina regular para o desfecho episódios de hipoglicemia não grave.....	26
<b>Figura 8.</b> Forest plot da comparação dos análogos de insulina de ação rápida versus insulina regular para o desfecho morte por qualquer causa. ....	28
<b>Figura 9.</b> Forest plot da comparação direta entre análogos de insulina de ação rápida e insulina regular para o desfecho mudanças nos níveis de hemoglobina glicada.....	29
<b>Figura 10.</b> Forest plot da comparação direta entre análogos de insulina de ação rápida e insulina regular para o desfecho de hipoglicemia total. ....	30



**Figura 11.** Forest plot da comparação direta entre análogos de insulina de ação rápida e insulina regular para o desfecho de hipoglicemia noturna..... 30

**Figura 12.** Forest plot da comparação direta entre análogos de insulina de ação rápida e insulina regular para o desfecho de hipoglicemia grave..... 31

**Figura 13.** Árvore de decisão representando os desfechos de hipoglicemia grave para os tratamentos em comparação..... 33

Relatório preliminar

## Sumário

1 APRESENTAÇÃO .....	8
2 CONFLITOS DE INTERESSE .....	8
3 RESUMO EXECUTIVO .....	9
4 INTRODUÇÃO.....	11
4.1 Diabetes mellitus tipo 2 .....	11
4.2 Tratamento do diabetes mellitus tipo 2.....	12
5 TECNOLOGIA.....	14
5.1.1 Ficha técnica – Insulina asparte.....	17
5.1.2 Ficha técnica – Insulina lispro.....	18
5.1.3 Ficha técnica – Insulina glulisina.....	19
6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	21
6.1 Resultados da busca.....	23
6.3 Descrição dos estudos selecionados .....	24
7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	31
7.1 Avaliação econômica.....	31
7.1.1 População-alvo.....	32
7.1.2 Perspectiva.....	32
7.1.3 Horizonte temporal.....	32
7.1.4 Taxa de desconto .....	32
7.1.5 Abordagem analítica.....	32
7.1.6 Medidas de eficácia .....	33
7.1.8 Estimativa de recursos e custos.....	33
7.1.10 Resultados.....	34
7.2 Impacto Orçamentário .....	34
7.2.1 População elegível .....	35
7.2.2 <i>Market share</i> .....	35
7.2.3 Custos.....	35
7.2.4 Resultados.....	36
8 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE .....	37
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	38
10 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR .....	39
REFERÊNCIAS .....	39

## 1 APRESENTAÇÃO

O presente relatório foi elaborado com o objetivo de analisar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e análise de impacto orçamentário sobre insulinas análogas de ação prolongada para tratamento da diabetes mellitus tipo 2 para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Esta foi uma demanda proveniente Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SECTICS/MS) que surgiu a partir da necessidade de se ampliar as opções terapêuticas para pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Esta análise foi elaborada por pareceristas do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS - INC), com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e a eficiência da tecnologia, na perspectiva do SUS.

## 2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

### 3 RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Insulinas análogas de ação rápida (asparte, lispro e glulisina)

**Indicação:** Diabetes mellitus tipo 2

**Demandante:** Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (DAF/SECTICS/MS).

**Introdução:** O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma desordem metabólica crônica caracterizada por hiperglicemia persistente. A etiologia da doença envolve um conjunto de alterações metabólicas em que ocorre a perda progressiva da capacidade de secretar insulina, resistência insulínica ou ambos. As complicações do diabetes incluem distúrbios microvasculares e macrovasculares que levam ao desenvolvimento de morbidades como retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica. No Brasil, a prevalência de DM2 é estimada em 5,8% com taxa anual de incidência de 304,5 casos a cada 100.000 habitantes. O tratamento da DM2 inclui estratégias não medicamentosas e medicamentosas. A insulino-terapia é recomendada para pacientes que não atingem controle glicêmico adequado apenas com mudança de estilo de vida e hipoglicemiantes orais. Atualmente, encontram-se disponíveis no SUS para pacientes com DM2 a insulina humana regular (de ação rápida) e NPH (de ação prolongada), mas tem sido observada dificuldade na aquisição do medicamento devido à falta de capacidade produtiva das empresas para atendimento da demanda do SUS, dentre outros fatores. Além destas, existem também disponíveis no mercado os análogos de insulina de ação rápida como a asparte, lispro e glulisina.

**Pergunta:** As insulinas análogas de ação rápida (asparte, lispro e glulisina) são eficazes, seguras e custo-efetivas para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2, quando comparadas à insulina humana regular?

**Evidências clínicas:** Foi realizada busca na literatura a fim de identificar revisões sistemáticas com metanálise comparando a eficácia da insulina regular humana às insulinas de ação rápida. Foram selecionadas duas revisões sistemáticas com metanálise, uma da Cochrane, publicada em 2018, e outra mais recente publicada em 2021. Não foi verificada diferença entre os análogos de insulina de ação rápida e a insulina regular quanto à mudança nos níveis de hemoglobina glicada, ocorrência de hipoglicemia total, grave ou noturna. A avaliação da qualidade da evidência foi classificada como moderada para o desfecho morte por todas as causas, baixa para os desfechos hipoglicemia grave e hemoglobina glicada e muito baixa para os eventos adversos.

**Avaliação econômica:** Frente a ausência de benefícios adicionais em relação à insulina regular, foi realizada análise de custo-minimização sobre a incorporação das insulinas análogas asparte, lispro e glulisina. As insulinas análogas apresentam maior custo comparativamente à regular (R\$ 191,87 por paciente/ano).

**Análise de impacto orçamentário:** A análise de impacto orçamentário foi realizada considerando-se um *market share* de 30% no primeiro ano de incorporação, 50% no segundo ano e 85% a partir do terceiro ano de incorporação. O impacto orçamentário incremental total em cinco anos considerando a insulina regular como cenário referência foi cerca de R\$ 676 milhões. Considerando-se um cenário alternativo em que o *market share* dos análogos seria de 90% no primeiro ano e 100% nos demais, o impacto orçamentário incremental seria de R\$ 977 milhões.

**Considerações finais:** Os análogos de insulina apresentam mesma eficácia e maior custo comparados à insulina regular. No entanto, ressalta-se que, de acordo com os dados fornecidos pelo Ministério da Saúde, os análogos de insulina na apresentação 100 UI/ml tubete 3 ml possuem o mesmo preço unitário da insulina regular na mesma apresentação. O maior custo observado resultou do fato de que no cálculo do custo do tratamento com a insulina regular considerou-se que 30% das dispensações seriam de apresentação 100 UI/ml frasco 10 ml, cujo preço por UI é inferior ao da apresentação de 3 ml.



**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do comitê de medicamentos presentes na 132ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 08 de agosto de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação dos análogos de insulina de ação rápida asparte, lispro e glulisina para o tratamento de pacientes adultos com DM2. A inclusão de análogos de insulina de ação rápida tem como objetivo ampliar as opções disponíveis para o tratamento da DM2 a fim de reduzir os riscos potenciais de desabastecimento de insulina regular humana no SUS.

Relatório preliminar

## 4 INTRODUÇÃO

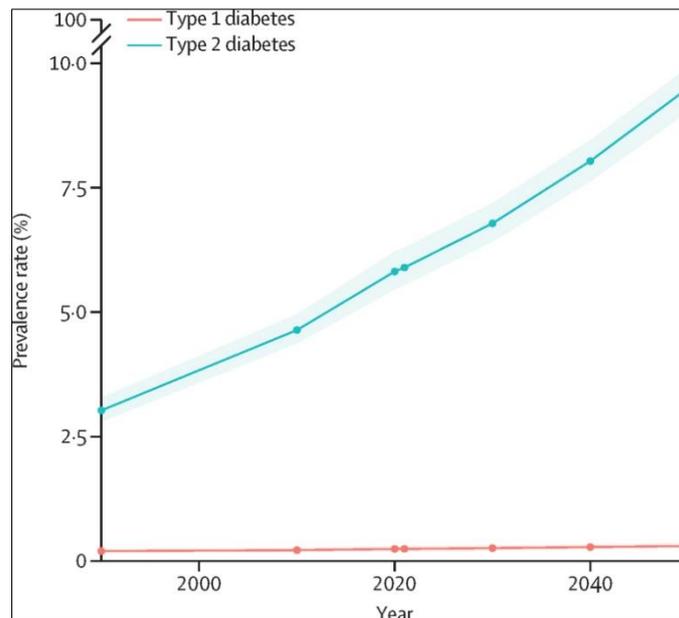
### 4.1 Diabetes mellitus tipo 2

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma desordem metabólica crônica caracterizada por hiperglicemia persistente (1). A etiologia da doença é complexa e multifatorial e envolve um conjunto de alterações metabólicas em que ocorrem perda progressiva da capacidade de secretar insulina, resistência insulínica ou ambos (2).

O DM2 é uma doença insidiosa e seus sintomas mais comuns podem incluir micção excessiva, sede, fome constante, perda de peso, alterações na visão e fadiga, porém de forma menos acentuada do que no diabetes mellitus tipo 1 (3). Por isso, a doença pode permanecer sem diagnóstico por um longo período até que complicações mais graves ocorram. As complicações do diabetes incluem distúrbios macro e microvasculares que levam ao desenvolvimento de morbidades como retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica (4).

As complicações crônicas do DM2 são responsáveis pela alta morbidade e mortalidade da condição e pela perda da qualidade de vida dos pacientes. Estima-se que após 15 anos de doença até 2% dos indivíduos acometidos estarão cegos e 10% terão deficiência visual grave. No mesmo período de doença, 30 a 45% terão algum grau de retinopatia, 10 a 20%, de nefropatia, 20 a 35%, de neuropatia e 10 a 25% terão desenvolvido doença cardiovascular (5), o que representa um importante impacto em saúde especialmente diante da crescente prevalência da DM2.

Em 2021, existiam 529 milhões de pessoas vivendo com diabetes no mundo o que corresponde a uma prevalência de 6,1% (6), sendo a DM2 responsável por cerca de 96% de todos os casos de diabetes. Entre 1990 e 2021, a prevalência de diabetes ajustada por idade aumentou 90,5% no mundo, variando de 3,2 a 6,1%. Estima-se que até o ano 2050 a prevalência da diabetes aumente cerca de 60%, sendo este aumento causado pelo aumento do número de casos de DM2 que poderá afetar até 1,27 bilhões de pessoas naquele ano (figura 1) (6).



Fonte: Ong et al., 2023 ((6))

**Figura 1.** Projeção da prevalência global de diabetes mellitus tipos 1 e 2 até o ano de 2050.

No Brasil, a prevalência de DM2 é de 5,8%, sendo similar à estimativa mundial. Estima-se que 12 milhões de brasileiros vivam com DM2 e que 304,5 casos novos da doença ocorram a cada 100.000 habitantes anualmente (7) mortalidade associada à doença é expressiva, tendo sido registrados 75.438 óbitos por DM2 no Brasil em 2021 (7)

Devido a sua natureza crônica e da gravidade das complicações, o DM 2 é um importante problema saúde pública com impacto financeiro importante para pacientes e suas famílias e para os sistemas de saúde. A carga econômica referente ao diabetes no Brasil em 2016 foi estimada em US\$ 2,15 bilhões, sendo que US\$ 1,52 bilhão estavam relacionados a custos indiretos relacionados a mortes prematuras, absenteísmo e aposentadoria precoce (8) . Os custos diretos relacionados ao diabetes no Brasil em 2016 foram estimados em US\$ 633 milhões, incluindo gastos públicos e privados, sendo que destes, US\$189,8 referem-se apenas a hospitalizações no SUS (8).

#### 4.2 Tratamento do diabetes mellitus tipo 2

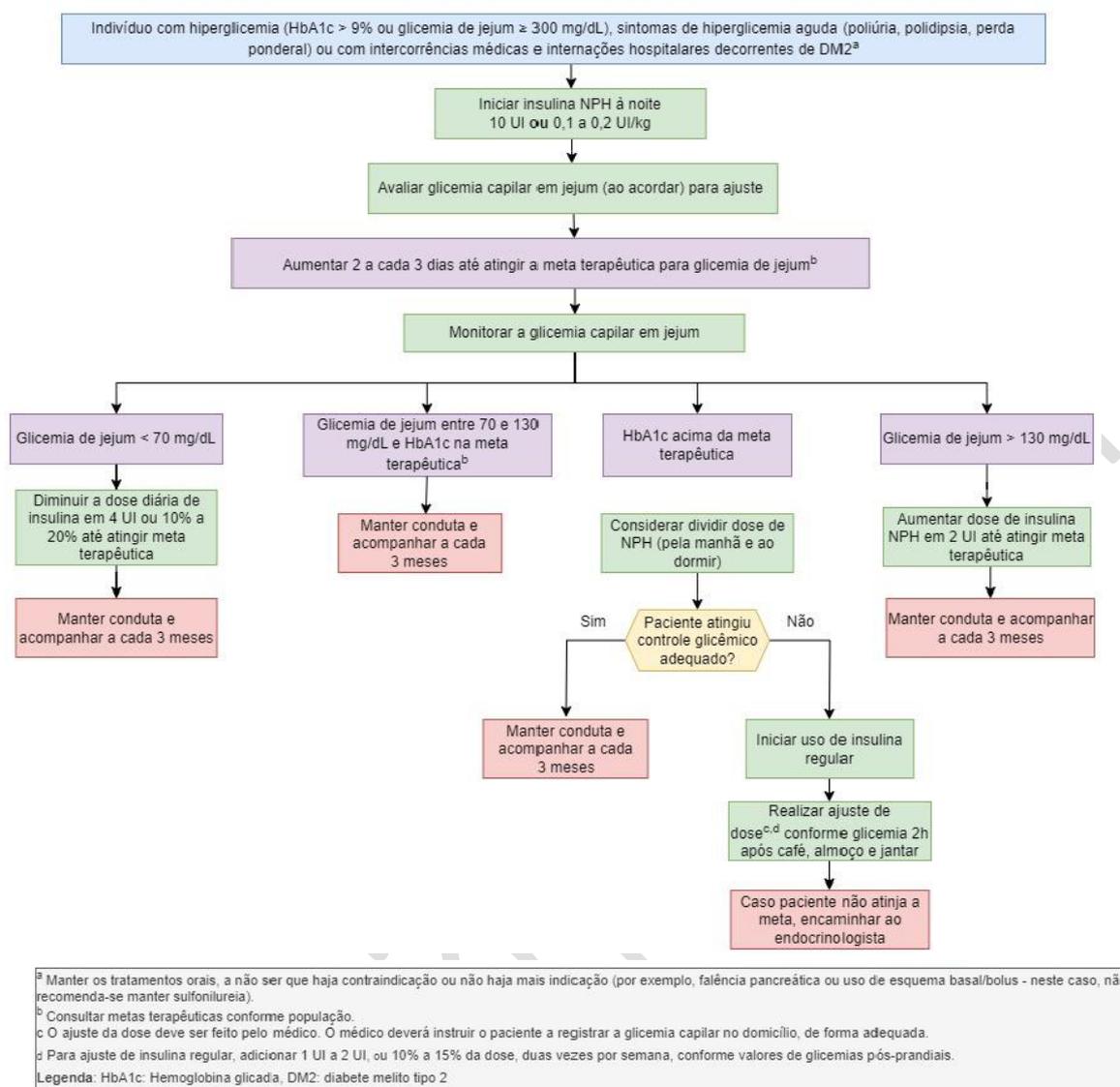
O tratamento do diabetes mellitus tipo 2 é estabelecido pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) Diabetes Mellitus tipo 2 do Ministério da Saúde (9) sendo seu objetivo principal melhorar a qualidade de vida e prevenir complicações da doença. A abordagem terapêutica recomendada inclui tratamento não medicamentoso, como mudança de estilo de vida, educação em saúde, cuidados psicossociais e autocuidado e tratamento medicamentoso (9).

O tratamento farmacológico é recomendado para pacientes que não respondem à abordagem não medicamentosa após três meses. A metformina em monoterapia é o fármaco de primeira escolha, podendo ser associado a outros antidiabéticos orais como a glibenclamida e gliclazida para obter o controle adequado da glicemia (9).

Para os pacientes que não atingem o controle glicêmico com os antidiabéticos orais, a insulina passa a ser necessária. De acordo com o PCDT de diabetes tipo 2, a insulino terapia é indicada para pacientes com glicemia de jejum >300mg/dl devendo ser iniciada com insulina basal (insulinas de ação prolongada) associada ou não ao hipoglicemiante oral com o objetivo manter níveis constantes de insulina circulantes durante 24 h. Atualmente, a insulina basal disponível no SUS para pacientes com DM2 é a insulina humana de ação lenta NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) (9).

Na persistência da falha no controle glicêmico com uso de insulina NPH, o PCDT de diabetes tipo 2 prevê o uso de insulina prandial ou de ação rápida. Atualmente, para pacientes com DM2 está disponível no SUS a insulina humana regular que deve ser administrada antes das refeições, para controle da hiperglicemia pós-prandial. Quanto às doses de insulina regular, pode-se iniciar com 4 UI (ou 10% da dose de insulina NPH) de insulina regular antes da refeição principal ou na refeição que houver hiperglicemia pós-prandial, aumentando de 1 UI a 2 UI, ou 10% a 15% da dose, duas vezes por semana conforme valores de glicemias pós-prandiais. Ainda, podem ser introduzidas aplicações de insulina regular em outras refeições se necessário. Caso haja hipoglicemia, deve-se reduzir a dose em 10% a 20%. A administração da dose de insulina regular deve ser realizada cerca de 30 minutos antes do início da refeição (9).

A figura 2 apresenta o fluxograma para uso de insulinas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 de acordo com o PCDT do Ministério da Saúde.



Fonte: Brasil, 2024 (9)

**Figura 2.** Fluxograma para uso de insulinas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 de acordo com o PCDT do Ministério da Saúde.

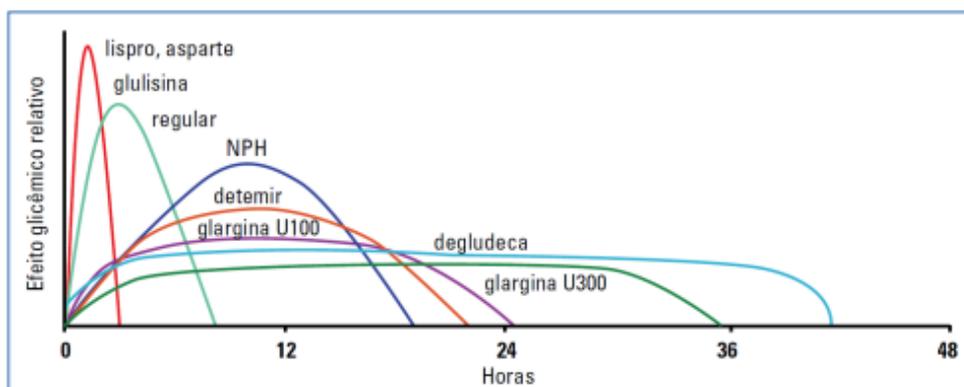
## 5 TECNOLOGIA

As insulinas humanas convencionais (NPH e regular) apresentam alguns desafios para o controle glicêmicos como, por exemplo, variabilidade na absorção, com considerável variação intra e interpessoal, e picos séricos pronunciados, por vezes sobrepostos (10). Essas características levam a grandes variações na glicemia e difícil controle glicêmico. Isso pode ser especialmente prejudicial visto que as estratégias intensivas para atingir a normoglicemia aumentam consistentemente o risco de hipoglicemias (11). A

hipoglicemia no diabetes inclui todos os episódios em que uma glicemia anormalmente baixa expõe o indivíduo a um risco em potencial (12). É uma complicação aguda, com sintomas desagradáveis que levam a uma piora na qualidade de vida, sendo considerada a principal barreira ao bom controle glicêmico. Assim, a ocorrência de episódios de hipoglicemia representa um desafio para médicos e pacientes na busca do melhor controle do diabetes.

Os eventos de hipoglicemia variam quanto a sua gravidade, sendo considerados graves quando requerem a intervenção de terceiros para seu manejo como, por exemplo, administração de carboidratos, glucagon ou para realizar manobras de ressuscitação (12). Os sintomas da hipoglicemia são diversos podendo incluir desde sintomas adrenérgicos como ansiedade, tremores, sudorese, palpitações, irritabilidade e náuseas, bem como sintomas neuroglicopênicos como dores de cabeça, visão borrada, parestesia, fraqueza, confusão mental, tonteira e outros mais graves como convulsões e coma (13). A ocorrência de episódios noturnos de hipoglicemia, conhecidos como hipoglicemia noturna, é comum entre pacientes tratados com insulinas e, na maioria dos casos, os sintomas só serão percebidos quando o indivíduo acorda na manhã seguinte (11). A hipoglicemia noturna está associada à relevante morbidade e pode afetar a adesão à insulino terapia devido ao receio dos pacientes de que esta ocorra (11).

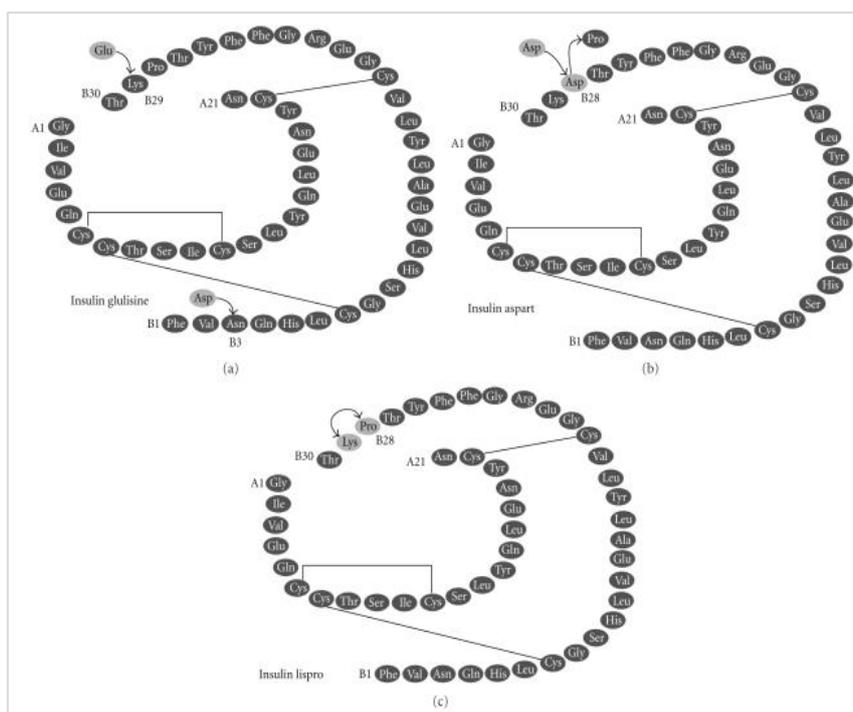
Neste contexto, o desenvolvimento dos de análogos de insulina recombinantes teve por objetivo a obtenção de compostos com melhores perfis farmacocinéticos (10). Atualmente existem no mercado diferentes análogos de insulina que são classificados de acordo com a duração de sua ação em curta, longa e ultralonga (figura 3).



Fonte: Reproduzido de SBD, 2018 (14)

**Figura 3.** Tipos de insulinas e análogos de insulina de acordo com a sua duração de ação.

O presente relatório trata dos análogos de insulina de ação rápida, a saber asparte, lispro e glulisina. Os análogos são resultantes de mudanças estruturais na molécula da insulina humana pela substituição ou mudança da posição de aminoácidos em sua estrutura por meio de tecnologia do DNA-recombinante (15).



Fonte: Reproduzido de Valla, 2010 (15)

**Figura 4.** Estrutura de aminoácidos dos análogos de insulina de ação rápida

Enquanto a insulina humana regular, após sua administração, atinge pico de concentração plasmática em cerca de 2 a 4 horas, os análogos são mais rapidamente absorvidos atingindo concentrações plasmáticas até duas vezes mais altas em aproximadamente metade do tempo observado para insulina regular, aproximando-se do comportamento da insulina fisiológica (16). Esse comportamento diminuiria o risco de hipoglicemias pós-prandiais tardias associado ao uso de insulina humana regular (16). O quadro 1 apresenta as principais diferenças entre a insulina humana regular e os análogos de ação rápida.

**Quadro 1.** Principais diferenças das insulinas análogas de ação rápida.

Característica	Insulina Humana Regular	Análogos de ação rápida
Início da ação	30 minutos	10 a 15 minutos
Pico da ação	2 a 3 horas	1 a 2 horas
Duração	6 a 8 horas	3 a 5 horas
Horário para injeção	30 minutos antes das refeições	Imediatamente antes ou após as refeições

Fonte: Reproduzido de (17)

### 5.1.1 Ficha técnica – Insulina asparte

**Tipo:** Medicamento

**Nome comercial:** NovoRapid®, Kirsty®

**Fabricante:** Novo Nordisk Farm. do Brasil LTDA (NovoRapid®), Biocon SDN. BHD (Kirsty®)

**Indicação aprovada na ANVISA:** Tratamento de pacientes com diabetes mellitus.

**Indicação proposta:** Tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

**Posologia:** A dose é individualizada de acordo com as necessidades do paciente, em regime basal-bolus com a utilização concomitante com insulinas de ação intermediária ou de ação prolongada.

**Modo de usar:** Administrar por via subcutânea. Escolher um local diferente a cada injeção dentro de uma determinada (abdome, coxa ou deltoide). Não injetar em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada. A insulina asparte deve ser usada imediatamente antes da refeição ou quando necessário logo após a refeição.

**Contraindicação:** Hipersensibilidade à insulina asparte ou a qualquer um dos excipientes do produto. Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano de idade.

**Precaução:**

A dosagem inadequada ou a descontinuação do tratamento, especialmente no diabetes tipo 1, pode levar à hiperglicemia e cetoacidose diabética.

A omissão de uma refeição ou exercícios físicos não planejados e extenuantes pode causar hipoglicemia. Hipoglicemia pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade do paciente.

As doenças concomitantes, especialmente as infecções e condições febris, normalmente aumentam as necessidades de insulina do paciente.

Doenças concomitantes nos rins, no fígado, ou que afetam as glândulas suprarrenais, hipófise ou tireoide podem requerer alteração da dose de insulina.

Quando os pacientes são transferidos entre diferentes tipos de insulina, os primeiros sintomas de alerta de hipoglicemia podem se tornar menos pronunciados do que aqueles experimentados com a insulina anterior. Casos de insuficiência cardíaca congestiva foram relatados quando tiazolidinedionas foram usadas em combinação com insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca congestiva.

A administração de insulina pode causar o aparecimento de anticorpos anti-insulina. Em casos raros, a presença destes anticorpos pode gerar a necessidade de ajuste de dose com o objetivo de prevenir o aparecimento de hiperglicemia ou hipoglicemia.

**Gravidez e amamentação:** Categoria de risco na gravidez: A. Insulina asparte pode ser usado durante a gravidez. Não há restrições ao tratamento com durante a amamentação

**Eventos adversos:**

Muito comum ( $\geq 1/10$ ): hipoglicemia; incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ): urticárias, erupções cutâneas, eritema, retinopatia diabética, distúrbios da refração, lipodistrofia, reação ou edema no local da administração; rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ): neuropatia periférica; muito rara ( $< 1/10.000$ ): reação anafilática.

Reação adversa de pós comercialização: Amiloidose cutânea, com frequência que não pode ser determinada com os dados disponíveis.

**Interações medicamentosas:**

Substâncias que podem reduzir a necessidade de insulina:

Antidiabéticos orais, inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos e sulfonamidas.

Substâncias que podem aumentar a necessidade de insulina:

Contraceptivos orais, tiazidas, glicocorticoides, hormônios da tireoide, simpatomiméticos, hormônio do crescimento e danazol. Os agentes betabloqueadores podem mascarar os sintomas da hipoglicemia. Octreotida/lanreotida podem aumentar ou diminuir as necessidades de insulina. O álcool pode intensificar ou reduzir o efeito hipoglicêmico da insulina

### 5.1.2 Ficha técnica – Insulina lispro

**Tipo:** Medicamento

**Nome comercial:** Humalog®, Admelog®

**Fabricante:** Eli Lilly do Brasil LTD (Humalog®), Sanofi Medley Farmacêutica LTDA (Admelog®)

**Indicação aprovada na ANVISA:** Tratamento de pacientes com diabetes mellitus para o controle da hiperglicemia.

**Indicação proposta:** Tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

**Posologia:** A dose deve ser individualizada e determinada de acordo com as necessidades do paciente até 15 minutos antes ou imediatamente após as refeições.

**Modo de usar:** Administrar por via subcutânea. Escolher um local diferente a cada injeção dentro de uma determinada (abdome, coxa ou deltoide). Não injetar em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada.

**Contraindicação:** Durante episódios de hipoglicemia e aos pacientes que apresentem hipersensibilidade à insulina lispro ou a qualquer componente da fórmula.

**Precaução:**

Na presença de insuficiência hepática ou renal, as necessidades de insulina podem diminuir. Entretanto, o início mais rápido da ação e sua duração de ação mais curta comparados à insulina humana regular são mantidos em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Hipoglicemia pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade do paciente.

**Gravidez e amamentação: Categoria de risco na gravidez: B.** Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas ou amamentando, sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. A experiência de estudos clínicos em pacientes gestantes é limitada. Dados de gestantes expostas à insulina lispro não indicam qualquer evento adverso na gravidez ou na saúde de fetos/recém-nascidos. Não se sabe se a insulina lispro é excretada no leite humano em quantidades significativas.

**Eventos adversos:**

Eventos adversos com frequência  $\geq 5\%$ : dor de cabeça, dor, infecção, faringite, rinite, síndrome da gripe e procedimento cirúrgico.

**Interações medicamentosas:**

Substâncias que podem reduzir a necessidade de insulina: antidiabéticos orais, salicilatos, antibióticos sulfas, alguns antidepressivos (inibidores da monoaminoxidase), inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina II, bloqueadores beta-adrenérgicos, inibidores da função pancreática (por exemplo, octreotida) e álcool.

Substâncias que podem aumentar a necessidade de insulina: contraceptivos orais, corticosteroides ou se estiverem sob terapia de reposição de hormônio tireoidiano.

Bloqueadores beta-adrenérgicos podem mascarar os sintomas de hipoglicemia em alguns pacientes. Em pacientes com diabetes tipo 2 usando as doses máximas de sulfonilureias, os estudos mostraram que a adição de insulina lispro reduz significativamente a HbA1c comparado com pacientes que continuaram o tratamento só com sulfonilureias

### 5.1.3 Ficha técnica – Insulina glulisina

**Tipo:** Medicamento

**Nome comercial:** Apidra®

**Fabricante:** Sanofi Medley Farmacêutica LTDA

**Indicação aprovada na ANVISA:** Tratamento de pacientes com diabetes mellitus que requerem com insulina.

**Indicação proposta:** Tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

**Posologia:** A dose deve ser individualizada e determinada de acordo com as necessidades do paciente até 15 minutos antes ou imediatamente após as refeições. Uma unidade internacional de insulina glulisina tem o mesmo efeito hipoglicemiante de uma unidade internacional de insulina humana regular.

**Modo de usar:** Administrar por via subcutânea. Escolher um local diferente a cada injeção dentro de uma determinada (abdome, coxa ou deltoide). Não injetar em áreas com lipodistrofia ou amiloidose cutânea localizada. O frasco ampola pode ser usada por via subcutânea ou intravenosa.

**Contraindicação:** Pacientes com alergia à insulina glulisina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

**Precaução:**

Em pacientes com insuficiência hepática ou renal, as exigências de insulina podem ser menores.

Hipoglicemia pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade do paciente.

**Gravidez e amamentação: Categoria de risco na gravidez: C.**

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Não existem estudos clínicos bem controlados do uso em mulheres grávidas. Não se sabe ao certo se é excretada no leite materno.

**Eventos adversos:**

Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ): Hipoglicemia. Reações comuns ( $\geq 1/100$  e  $< 1/100$ ): Reações alérgicas sistêmicas: erupção cutânea (incluindo prurido) no corpo, falta de ar, sibilos, redução da pressão arterial, pulso rápido ou sudorese. Casos severos de alergia generalizada, incluindo reação anafilática, podem ser potencialmente fatais. Reação rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1.000$ ): Reações do tecido cutâneo e subcutâneo. Lipodistrofia no local da administração e atraso na absorção da insulina. Amiloidose cutânea localizada ocorreu no local da injeção com insulinas. Hiperglicemia foi relatada com injeções repetidas de insulina em áreas de amiloidose cutânea localizada; hipoglicemia foi relatada com uma mudança repentina para um local de injeção não afetado.

**Interações medicamentosas:**

Substâncias que podem reduzir a necessidade de insulina: agentes hipoglicemiantes orais, inibidores da ECA, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inibidores da MAO, pentoxifilina, propoxifeno, salicilatos e antibióticos sulfonamida.

Substâncias que podem aumentar a necessidade de insulina: corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, glucagon, isoniazida, estrogênios e progestogênios (p. ex., em contraceptivos orais), derivados de fenotiazina, somatropina, agentes simpatomiméticos (p. ex., epinefrina, salbutamol, terbutalina), hormônios tireoidianos, inibidores da protease e medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ex., olanzapina e clozapina). Betabloqueadores, clonidina ou sais de lítio podem tanto potencializar quanto enfraquecer o efeito hipoglicemiante da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, que pode ocasionalmente ser seguida de hiperglicemia.

Além disso, sob a influência de medicamentos simpatolíticos, como betabloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais de contra regulação adrenérgica podem estar reduzidos ou ausentes.

Álcool pode tanto potencializar quanto enfraquecer o efeito de diminuição da glicose no sangue, decorrente da insulina.

## 6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Com o objetivo de avaliar as evidências científicas sobre a eficácia e segurança das insulinas análogas de ação rápida para tratamento da diabetes mellitus tipo 2, foi realizada uma revisão rápida da literatura. A seguinte pergunta de pesquisa foi elaborada:

**Pergunta:** As insulinas análogas de ação rápida são eficazes e seguras para o tratamento de pacientes adultos não gestantes com diabetes mellitus tipo 2 comparadas à insulina regular?

A revisão baseou-se no acrônimo PICOT (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e tipo de estudo) apresentado no quadro 1.

**Quadro 2.** Acrônimo PICOT da pergunta de pesquisa.

<b>População</b>	Pacientes adultos não gestantes com diabetes mellitus tipo 2
<b>Intervenção</b>	Insulinas análogas de ação rápida: asparte, lispro, glulisina
<b>Comparador</b>	Insulina regular
<b>Desfechos</b>	Níveis de hemoglobina A glicosilada (HbA1c) Glicemia de jejum Ocorrência de eventos de hipoglicemia totais, graves e noturnos. Segurança
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com metanálise

Foram consideradas elegíveis revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados que atendessem à estratégia PICOT estabelecida e que tenham sido publicadas nos últimos 10 anos, limitando-se os resultados às evidências mais recentes. As buscas foram realizadas em 30 de abril de 2024 utilizando as estratégias apresentadas no quadro 2:

**Quadro 3.** Estratégias de busca.

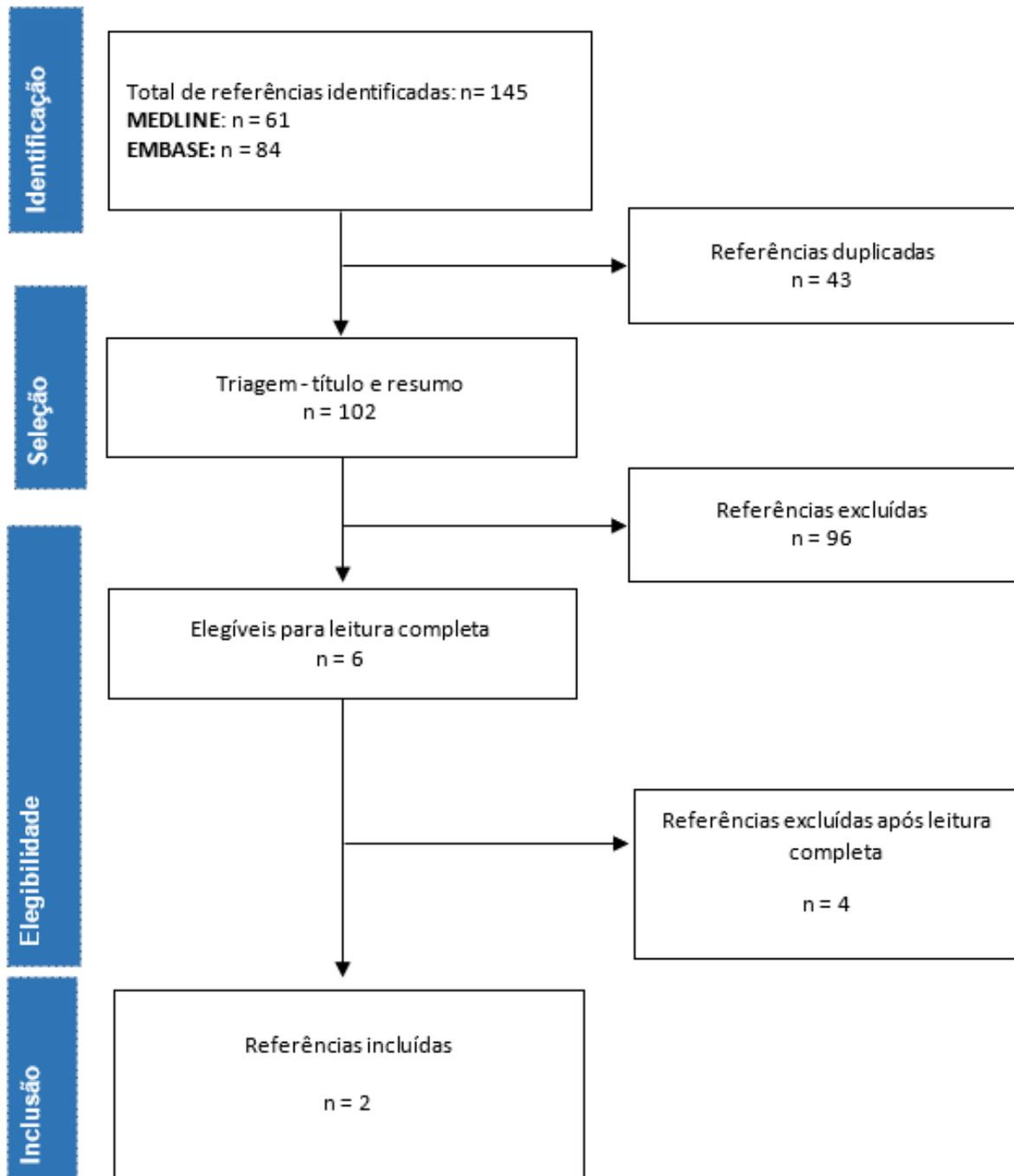
Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed)  30/04/2024	("insulin, short acting"[MeSH Terms] OR "insulin short acting"[Title/Abstract] OR "short acting insulin"[Title/Abstract] OR "short acting insulin"[Title/Abstract] OR "insulin rapid acting"[Title/Abstract] OR "rapid acting insulin"[Title/Abstract] OR "rapid acting insulin"[Title/Abstract] OR "rapid insulin"[Title/Abstract] OR "rapid insulin"[Title/Abstract] OR "Insulin Lispro"[MeSH Terms] OR "Insulin Lispro"[Title/Abstract] OR "lyspro*"[Title/Abstract] OR "lispro*"[Title/Abstract] OR "Humalog"[Title/Abstract] OR "Insulin Aspart"[MeSH Terms] OR "Insulin Aspart"[Title/Abstract] OR "Aspart"[Title/Abstract] OR "glulysin*"[Title/Abstract] OR "glulysin*"[Title/Abstract]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])	61
Embase  30/04/2024	('short acting insulin'/exp OR 'insulin glulisine':ab,ti OR 'insulin aspart':ab,ti OR 'insulin lispro':ab,ti OR 'glulisine':ab,ti OR 'glulysin':ab,ti OR 'glulysin':ab,ti OR 'aspart':ab,ti OR 'lispro':ab,ti OR 'lyspro':ab,ti) AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'preprint'/it OR 'review'/it)	84
Total de referências selecionadas		2

A remoção de duplicatas e triagem dos estudos encontrados foi realizada com o auxílio do *software* Rayyan<sup>®</sup> (18). Em uma primeira etapa de triagem, os títulos e resumos dos registros recuperados foram lidos para identificação daqueles com potencial relevância para a pesquisa. Todas as referências com indicação de preenchimento dos critérios de inclusão seguiram para a próxima etapa de leitura de texto completo. Os estudos que cumpriram com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos tiveram seus dados extraídos em planilhas no Microsoft Office Excel<sup>®</sup>. As etapas foram conduzidas por dois revisores de maneira independente. Potenciais discordâncias foram discutidas e resolvidas em consenso.

Adicionalmente, foi realizada busca com as mesmas estratégias descritas no quadro 2, porém utilizando filtros para ensaios clínicos randomizados, a fim de identificar estudos publicados após a data limite das buscas da revisão sistemática selecionada mais recente (maio de 2020). Nenhum estudo que atendesse a estratégia PICOT foi identificado.

## 6.1 Resultados da busca

A busca resultou na identificação de 145 publicações. Após a exclusão das duplicatas e leitura de título e resumo, a aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na seleção de seis estudos para leitura de texto completo. Após leitura do texto completo foram identificadas duas revisões sistemáticas publicadas nos últimos dez anos que atenderam aos critérios de elegibilidade (figura 5).



**Figura 5.** Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos.

### 6.3 Descrição dos estudos selecionados

#### Fullerton *et al.*, 2018 (Revisão da Cochrane) (16)

O estudo de Fullerton *et al.* (16) é uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) da Cochrane realizada para avaliar os efeitos dos análogos de insulina de ação rápida comparados com a insulina regular em adultos, não gestantes com DM2. Os ECR deveriam ter uma duração mínima de 24 semanas. Foi realizada busca sistemática ampla em bases de dados até 31 de outubro de 2018, utilizando CENTRAL, MEDLINE, Embase, Portal de Busca da ICTRP da OMS e ClinicalTrials.gov. Não foram aplicadas restrições de idioma. Além da busca eletrônica, foram examinadas as referências de artigos originais e revisões, além de busca em literatura cinzenta e contato com especialistas da área.

Foram identificados dez ensaios que atenderam aos critérios de inclusão: pacientes adultos com idade  $\geq 18$  anos, tratados com os análogos de insulina de ação rápida como lispro, asparte, glulisina, ou seus biossimilares, em comparação com a insulina humana regular, independentemente da dose, esquema ou tipo de administração (via subcutânea através de seringa, caneta ou bomba de insulina). A combinação com insulinas de ação longa ou intermediária foi possível desde que qualquer tratamento adicional fosse administrado igualmente nos grupos comparados. Todos os ECR tinham desenho paralelo e metade deles foi de não inferioridade.

As populações dos estudos primários foram diversas quanto à duração da doença e critérios de elegibilidade. Nenhum dos ensaios foi cegado, resultando em alto risco de viés de desempenho e viés de detecção, especialmente para desfechos subjetivos, em nove dos dez ensaios analisados. Vários ensaios mostraram inconsistências na descrição dos métodos e resultados. Nenhum ECR foi projetado para investigar possíveis efeitos a longo prazo (mortalidade por todas as causas, complicações microvasculares ou macrovasculares do diabetes), especialmente em participantes com complicações relacionadas ao diabetes.

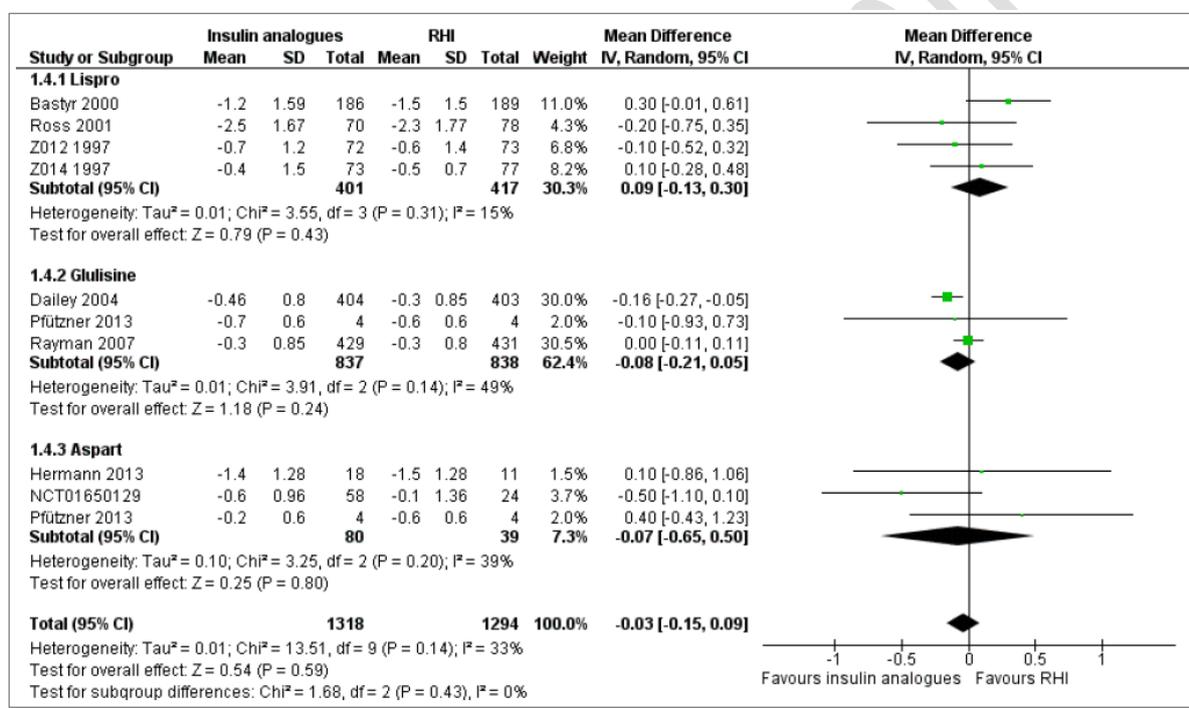
Foram randomizados 2.751 participantes; 1.388 receberam análogos de insulina e 1.363 receberam insulina humana regular. A duração da intervenção variou de 24 a 104 semanas, com uma média de cerca de 41 semanas. A média de idade dos participantes foi de 57 anos, com variação entre 55 e 64 anos em todos os estudos. Os desfechos primários avaliados foram morte por qualquer causa, complicações microvasculares e macrovasculares e episódios de hipoglicemia grave. Tais desfechos foram classificados em autorrelatados, avaliados pelo investigador e adjudicados.

A seleção, extração dos dados e avaliação do risco de viés dos estudos incluídos ocorreram de forma independente e cega por dois revisores independentes, sendo as discordâncias resolvidas de forma consensual. Para avaliação do risco de viés foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* original, cujo julgamento é risco de viés baixo, alto ou não claro.

Dos estudos selecionados, cinco compararam a insulina análoga lispro com a insulina humana regular, dois estudos avaliaram o análogo de insulina asparte, dois estudos glulisina e um estudo teve três braços de tratamento comparando glulisina, asparte e insulina humana regular. Os resultados serão descritos a seguir.

### Hemoglobina glicada

A metanálise para o desfecho mudança dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) incluiu nove estudos com um total de 2.608 participantes. A diferença média na mudança do nível de HbA1c entre os análogos de insulina de ação rápida e insulina regular foi -0,03% (IC95% -0,16 a 0,09; P = 0,60) (figura 6). O intervalo de predição de 95% variou entre -0,31% e 0,25%, e não foi observada diferença entre as insulinas comparadas.

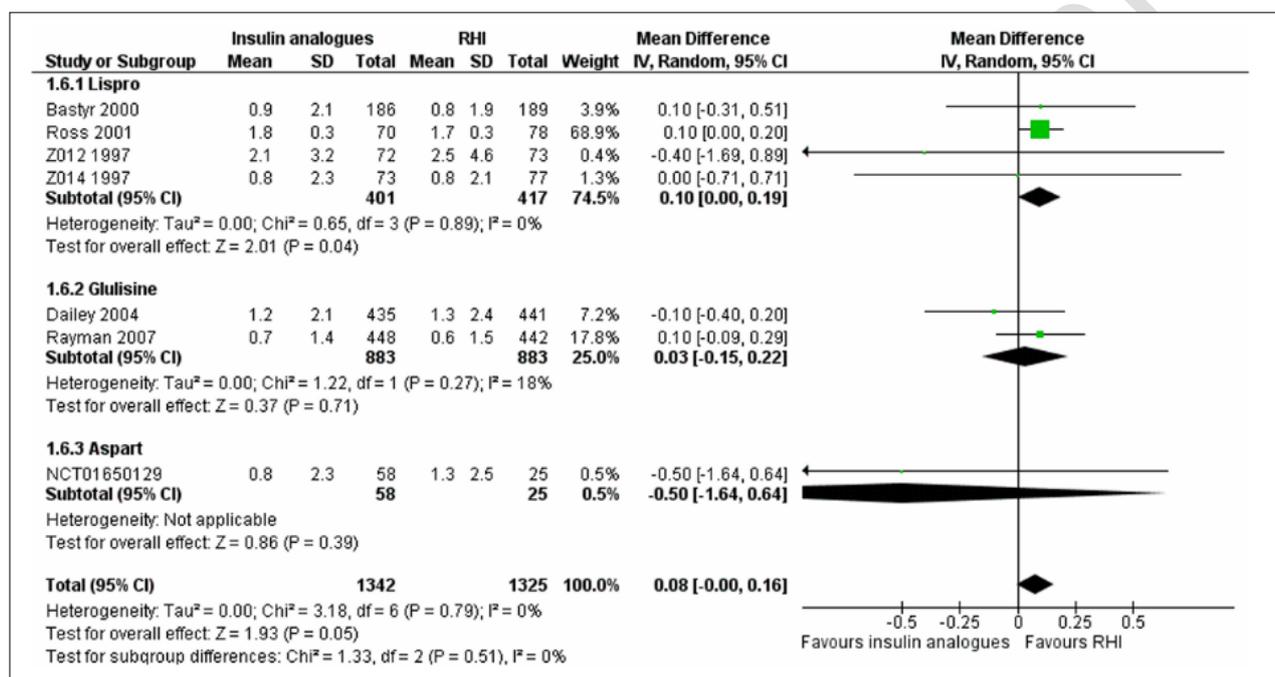


Fonte: Reproduzido de Fullerton *et al* (16)

**Figura 6.** Forest plot da comparação dos análogos de insulina de ação rápida *versus* insulina regular para o desfecho mudança nos níveis de hemoglobina glicada.

## Hipoglicemia não grave

Ao todo, sete ensaios incluindo 2.667 participantes relataram a frequência de eventos de hipoglicemia não grave. A diferença média do número médio de eventos de hipoglicemia por participante/mês entre os análogos e insulina regular foi de 0,08 eventos (IC95% 0,00 a 0,16; P = 0,05), favorecendo a insulina regular, porém sem significância estatística (figura 7). O intervalo de predição de 95% variou entre 0,03 e 0,19 eventos por participante por mês, não sendo observadas diferenças entre os diferentes tipos de insulina.



Fonte: Reproduzido de Fullerton *et al* (16)

**Figura 7.** Forest plot da comparação dos análogos de insulina de ação rápida *versus* insulina regular para o desfecho episódios de hipoglicemia não grave.

## Hipoglicemia grave

A ocorrência de hipoglicemia grave foi avaliada em seis ECR totalizando 2.509 participantes. A definição de hipoglicemia grave apresentou alguma variação entre os estudos, porém, de forma geral, incluiu episódios que demandaram intervenção de terceiros para recuperação, incluindo a necessidade de administração de glicose ou glucagon, recuperação após ingestão de carboidrato por via oral e coma. A ocorrência de eventos de hipoglicemia grave foi baixa e nenhum ECR demonstrou diferença significativa entre as insulinas. Nos três ECR da insulina lispro, dois dos 327 participantes nos grupos de intervenção (0,6%) e em cinco dos 333 participantes no grupo controle (1,5%) apresentaram coma. Quatro participantes necessitaram de glicose intravenosa, e um participante em cada um dos grupos (intervenção e controle) precisou de glucagon. No estudo que avaliou a glulisina, seis dos 448 participantes tratados com este análogo

e 14 dos 442 participantes tratados com insulina humana regular sofreram um episódio grave de hipoglicemia.

Devido à variação na forma de relatar os episódios de hipoglicemia grave e ao pequeno número de eventos não foi possível realizar metanálise, porém não foi observada diferença clara no número de episódios de hipoglicemia grave entre os pacientes usando análogos de insulina de ação rápida e aqueles que usaram insulina humana regular. Desta forma, os efeitos dos análogos de insulina de ação rápida comparados à insulina regular para este desfecho são incertos.

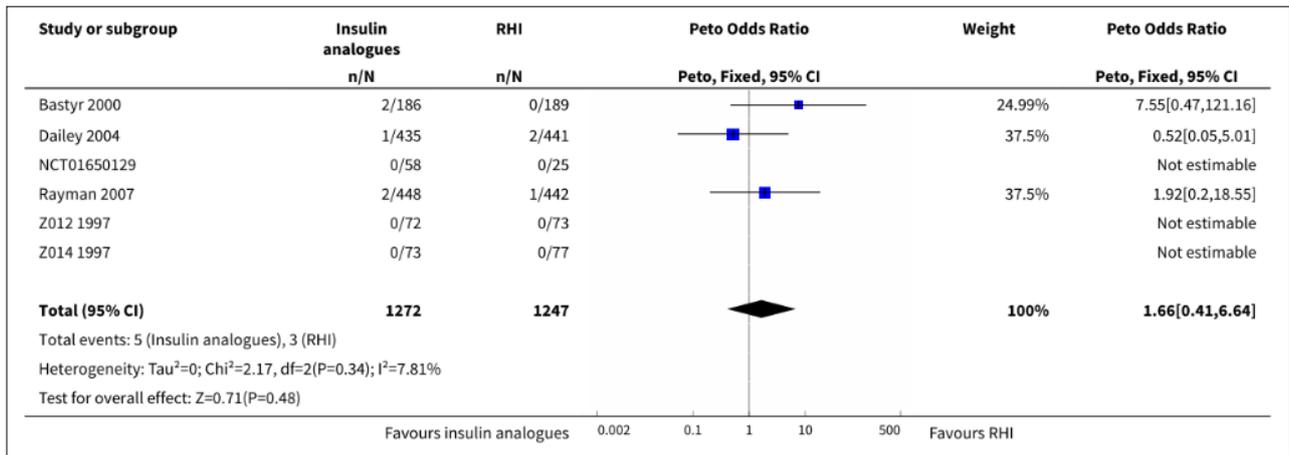
### **Hipoglicemia noturna**

Quatro ECR mensuraram os episódios de hipoglicemia noturna que foram definidos como aqueles ocorrendo entre a meia-noite e as 6h da manhã, ou de forma mais geral, como eventos ocorrendo à noite ou durante o sono. Os resultados sobre os episódios de hipoglicemia noturna foram de validade questionável. Diferentes unidades de medida, como número de participantes com mais de um episódio por ano, número de participantes com pelo menos um episódio durante todo o período do estudo, número de episódios por participante por mês ou número de episódios por participante por ano, foram utilizados o que tornou uma metanálise inviável. Exceto por um ECR que distinguiu entre episódios de hipoglicemia noturnos gerais e graves, nenhuma informação foi fornecida quanto à gravidade dos eventos noturnos.

Não houve diferença clara entre os grupos e não foram apresentadas análises estatísticas para a comparação de participantes com um evento (lispro 10,4% *versus* insulina humana regular 13,7%), ou mais de um evento (lispro 9,3% *versus* insulina humana regular 8,2%). Um estudo relatou 0,08 episódios noturnos por participante/mês para o grupo lispro *versus* 0,16 para o grupo de insulina humana regular ( $p = 0,057$ ), enquanto outro estudo não encontrou diferença clara nos episódios hipoglicêmicos noturnos gerais entre os dois grupos.

### **Morte por qualquer causa**

No geral, os eventos fatais foram raros. Seis estudos forneceram informações sobre o número de participantes que morreram durante o ensaio, sendo cinco mortes em 1.272 participantes (0,4%) nos grupos de análogos de insulina e três mortes em 1.247 participantes (0,2%) nos grupos de insulina humana regular, diferença sem significância estatística (OR:1,66, IC 95% 0,41 a 6,64;  $p = 0,48$ ; evidência de certeza moderada) (figura 8).



Fonte: Reproduzido de Fullerton *et al.* (16)

**Figura 8.** Forest plot da comparação dos análogos de insulina de ação rápida *versus* insulina regular para o desfecho morte por qualquer causa.

### Outros eventos adversos

A maioria dos estudos ofereceu algum relato sobre eventos adversos, cuja maioria foi leve e ocorrendo em frequência e tipo semelhantes nos dois grupos de tratamento. A taxa de desistência devido a esses eventos variou entre 0% e 4%, e foi semelhante em ambos os grupos de tratamento em todos os estudos. Quatro estudos abordaram eventos de hiperglicemia, que foram raros (variando de 0% a 1,6% dos participantes em pelo menos um evento). Dois estudos monitoraram a ocorrência de cetoacidose, com poucos casos registrados em cada um. Não houve diferenças notáveis em sinais vitais, parâmetros físicos, eletrocardiograma ou resultados laboratoriais entre os grupos.

Em conclusão, esta revisão sistemática não encontrou evidência de benefícios claros, tampouco prejuízos, do uso de análogos de insulina de ação rápida em comparação com a insulina humana regular. A maioria dos estudos ofereceu algum relato sobre eventos adversos, cuja maioria foi leve e ocorrendo em frequência e tipo semelhantes nos dois grupos de tratamento. A taxa de desistência devido a esses eventos variou entre 0% e 4%, e foi semelhante em ambos os grupos de tratamento em todos os estudos. Quatro estudos abordaram eventos de hiperglicemia, que foram raros (variando de 0% a 1,6% dos participantes em pelo menos um evento). Dois estudos monitoraram a ocorrência de cetoacidose, com poucos casos registrados em cada um. Não houve diferenças notáveis em sinais vitais, parâmetros físicos, eletrocardiograma ou resultados laboratoriais entre os grupos.

A certeza da evidência foi avaliada pelos autores utilizando o sistema GRADE sendo classificada como moderada para o desfecho morte por todas as causas, baixa para os desfechos hipoglicemia grave e hemoglobina glicada e muito baixa para os eventos adversos. O rebaixamento ocorreu devido à imprecisão

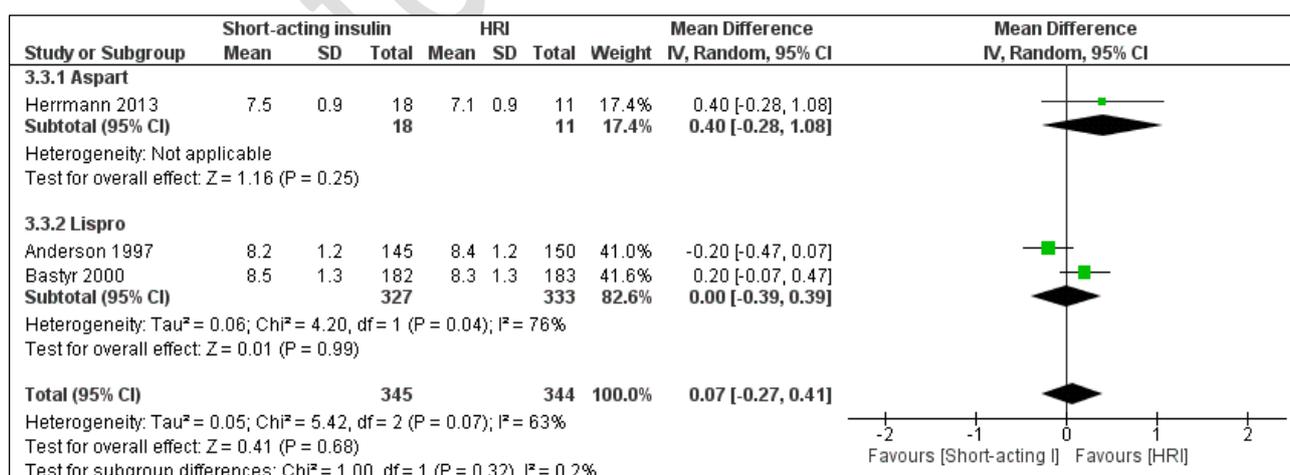
(morte por qualquer causa), inconsistência (hemoglobina glicada) e alto risco de viés (hipoglicemia grave e eventos adversos).

### Mannucci *et al.*, 2021 (19)

O estudo de Mannucci *et al.*, 2021 (19) é uma revisão sistemática com metanálise em rede cujo objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança de diferentes análogos de insulina de ação longa e curta para o tratamento do DM2 em indivíduos com idade  $\geq 18$  anos.

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline, EMBASE e CENTRAL até 20 de maio de 2020, com o objetivo de identificar ensaios clínicos randomizados com duração de pelo menos 24 semanas e que compararam um análogo com outro ou com insulina humana. Apesar do estudo ter realizado comparação tanto para as insulinas de ação longa quanto e ação rápida, serão descritos a seguir apenas os resultados relacionados às últimas.

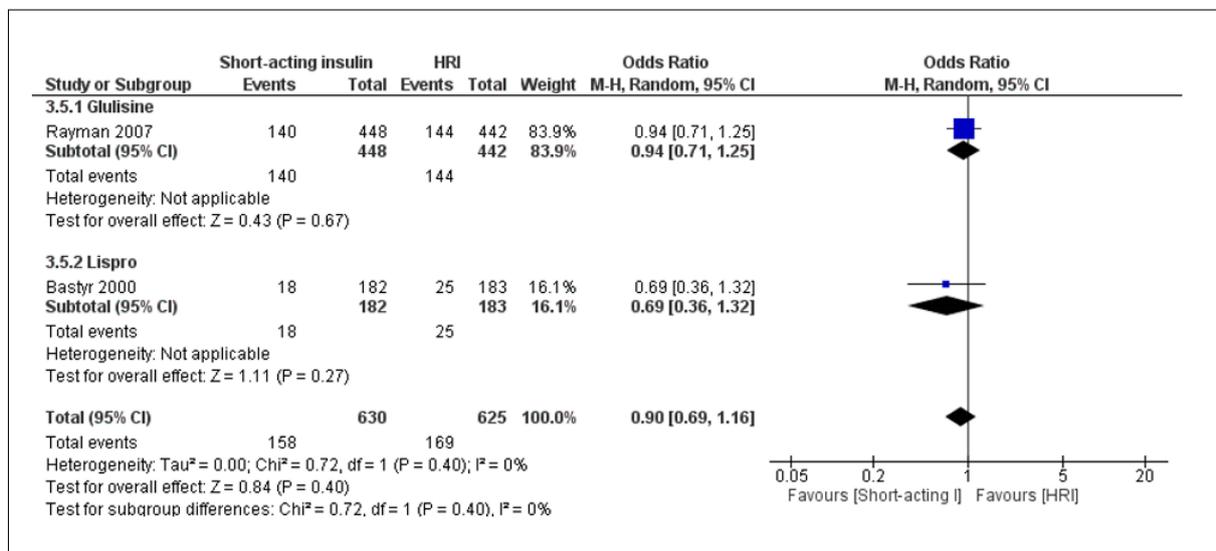
Um total de sete ECR atendeu aos critérios de inclusão para os análogos de ação rápida. As comparações diretas entre as insulinas de ação rápida quanto aos níveis de hemoglobina glicada e ocorrência de hipoglicemia total, noturna e grave não revelaram diferenças significativas para nenhum dos comparadores. Ao serem analisados em conjunto, os análogos de ação rápida não demonstraram diferenças significativas comparativamente à insulina regular para controle glicêmico. A diferença média na mudança do nível de HbA1c entre os análogos de insulina de ação rápida e insulina regular foi 0,07 (IC95% -0,27 a 0,41) (figura 9).



Fonte: Reproduzido de Mannucci *et al.*, 2021 (19).

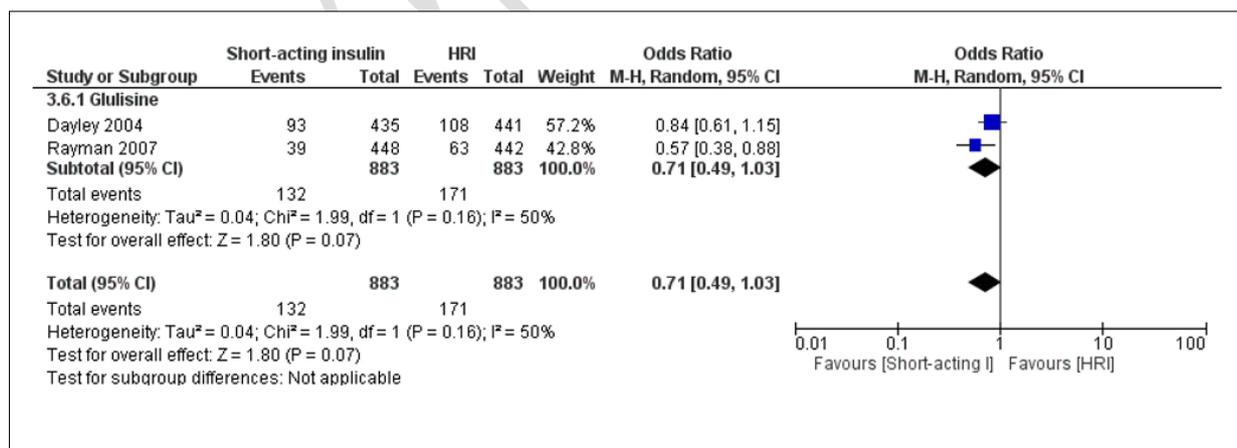
**Figura 9.** Forest plot da comparação direta entre análogos de insulina de ação rápida e insulina regular para o desfecho mudanças nos níveis de hemoglobina glicada.

Também não foram encontradas diferenças significativas entre os análogos de insulina e a insulina regular para a ocorrência de eventos de hipoglicemia (total) (OR: 0,90 IC 95% 0,69-1,16), hipoglicemia noturna (OR: 0,71 IC 95% 0,49-1,03) ou hipoglicemia grave (OR: 0,67 IC 95% 0,27-1,63) em comparação à insulina regular humana, conforme apresentado nas figuras 10 a 12. Os autores relataram que a metanálise em rede também não revelou diferenças, porém não apresentaram os resultados.



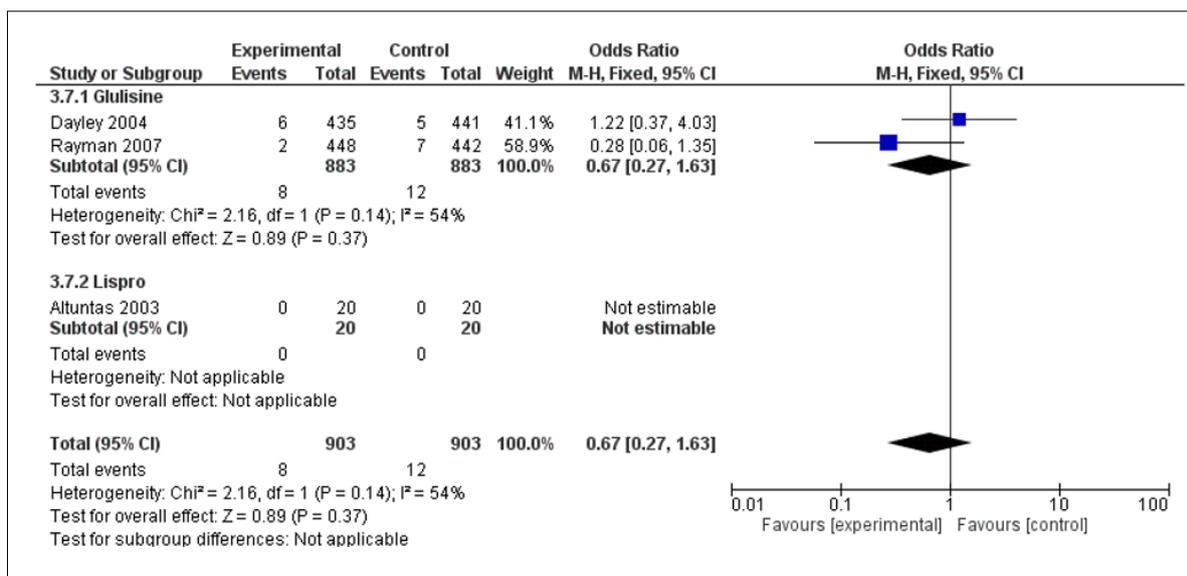
Fonte: Reproduzido de Mannucci *et al.*, 2021 (19).

**Figura 10.** Forest plot da comparação direta entre análogos de insulina de ação rápida e insulina regular para o desfecho de hipoglicemia total.



Fonte: Reproduzido de Mannucci *et al.*, 2021 (19).

**Figura 11.** Forest plot da comparação direta entre análogos de insulina de ação rápida e insulina regular para o desfecho de hipoglicemia noturna.



Fonte: Reproduzido de Mannucci *et al.*, 2021 (19).

**Figura 12.** Forest plot da comparação direta entre análogos de insulina de ação rápida e insulina regular para o desfecho de hipoglicemia grave.

Em conjunto, as evidências das revisões sistemáticas de Fullerton *et al.* (16) e Mannucci *et al.* (19) mostraram não haver diferença entre nenhum dos análogos de insulina de ação rápida e a insulina regular para os desfechos de hipoglicemia total, grave ou noturna.

## 7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

### 7.1 Avaliação econômica

Foi realizada análise econômica sobre a incorporação dos análogos de insulina de ação rápida tendo como comparador a insulina humana regular. Considerando-se que as evidências de eficácia não demonstraram diferenças significativas entre as insulinas de ação rápida na prevenção de episódios de hipoglicemia, optou-se por uma análise de custo-minimização. A análise seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas para Avaliações Econômicas do Ministério da Saúde (20).

As principais características da análise foram sumarizadas conforme o *checklist* CHEERS *Task Force Report* (21) e são apresentadas no quadro 3.

**Quadro 4.** Características do modelo de análise de custo-minimização.

<b>Tipo de estudo</b>	Custo-minimização
<b>População-alvo</b>	Pacientes adultos não gestantes com diabetes mellitus tipo 2

<b>Perspectiva de análise</b>	Sistema Único de Saúde (SUS)
<b>Comparadores</b>	Análogos de insulina de ação rápida asparte, lispro e glulisina.
<b>Horizonte temporal</b>	Um ano
<b>Taxa de desconto</b>	Sem taxa de desconto devido ao horizonte temporal de um ano
<b>Medidas de efetividade</b>	Não se aplica
<b>Estimativa de custos</b>	Custos médicos diretos: custos dos medicamentos
<b>Moeda</b>	Reais (R\$)
<b>Modelo escolhido</b>	Árvore de decisão

### 7.1.1 População-alvo

Para esta análise foram considerados pacientes adultos não gestantes com diabetes mellitus tipo 2.

### 7.1.2 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do sistema único de saúde brasileiro (SUS) na qual foram considerados os custos diretos arcados pelo sistema de saúde.

### 7.1.3 Horizonte temporal

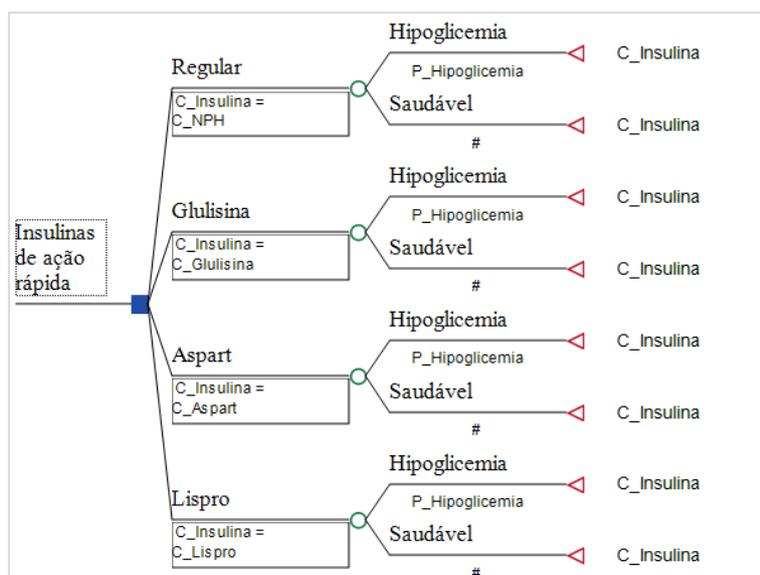
Os desfechos avaliados foram eventos anuais de hipoglicemia grave de forma que um horizonte temporal de um ano foi considerado adequado para auferir os custo e efetividade do tratamento.

### 7.1.4 Taxa de desconto

Não houve aplicação de taxa de desconto dado o horizonte temporal de um ano.

### 7.1.5 Abordagem analítica

Para análise de custo-minimização foi construída uma árvore de decisão no *software* TreeAge, comparando as quatro opções terapêuticas que prevê a ocorrência de dois eventos mutuamente exclusivos, a saber com hipoglicemia grave e sem hipoglicemia grave (figura 13).



**Figura 13.** Árvore de decisão representando os desfechos de hipoglicemia grave para os tratamentos em comparação.

#### 7.1.6 Medidas de eficácia

Dado tratar-se de uma análise de custo-minimização, não foi incluída medida de eficácia

#### 7.1.8 Estimativa de recursos e custos

Os preços unitários da insulina humana regular foram fornecidos pelo Ministério da Saúde e são baseados nos preços de referência praticados no último processo aquisitivo do órgão. Já para os análogos de insulina de ação rápida, foi adotada a média dos preços das compras consultados no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) via Banco de Preços em Saúde. Os preços unitários são apresentados na tabela 1.

**Tabela 1.** Preços unitários estimados para a insulina regular e análogos de insulina de ação rápida.

Insulina ou análogo	Preço unitário
Insulina regular 100 UI/ml frasco 10 ml	R\$ 15,96
Insulina regular 100 UI/ml tubete 3 ml	R\$ 16,47
Asparte 100 UI/ml tubete 3 ml com aplicador	R\$ 16,47
Glulisina 100 UI/ml tubete 3 ml com aplicador	R\$ 16,47
Lispro 100 UI/ml tubete 3 ml com aplicador	R\$ 16,47

Para o cálculo do custo anual do tratamento por paciente, considerou-se o consumo médio diário para cada tipo de insulina de acordo com dados fornecidos pelo Ministério da Saúde (tabela 2). No caso da insulina regular, assumiu-se que 30% dos pacientes receberiam a apresentação frasco de 10 ml e 70% receberiam a apresentação tubete 3 ml (22). Os resultados são apresentados na tabela 2.

**Tabela 2.** Custos médios anuais por paciente.

Insulina ou análogo	Consumo diário estimado (UI)	Custo médio anual por paciente
Insulina regular 100 UI/ml	45	R\$ 709,86
Asparte 100 UI/ml	45	R\$ 901,73
Glulisina 100 UI/ml	45	R\$ 901,73
Lispro 100 UI/ml	45	R\$ 901,73

### 7.1.10 Resultados

A partir dos resultados da avaliação determinística foi possível verificar que todos os análogos de insulina rápida apresentam maior custo comparativamente à insulina regular. No entanto, não há diferença entre os análogos dado que apresentam o mesmo custo de tratamento (tabela 3). Digno de nota, o menor custo da insulina humana regular deve-se ao fato de que para esta última considerou-se que 30% das unidades dispensadas seriam da apresentação 100 UI/ml frasco 10 ml cujo preço por UI é inferior ao da apresentação 100 UI/ml tubete 3 ml.

**Tabela 3.** Resultados da análise de custo-minimização

Estratégia	Custo médio anual	Custo Incremental
Insulina regular	R\$ 709,86	
Glulisina	R\$ 901,73	R\$ 191,87
Asparte	R\$ 901,73	R\$ 191,87
Lispro	R\$ 901,73	R\$ 191,87

## 7.2 Impacto Orçamentário

Com o objetivo de avaliar o impacto financeiro da incorporação dos análogos de insulina de ação rápida para tratamento de pacientes adultos com DM2 no SUS foi realizada análise de impacto orçamentário (AIO) considerando-se um horizonte temporal de cinco anos.

### 7.2.1 População elegível

A população elegível foi estimada pelo método epidemiológico considerando-se a projeção da população de adultos brasileiros segundo o IBGE e a prevalência da diabetes igual a 7,4% segundo resultados da pesquisa Vigitel 2019 (23). Como as projeções internacionais preveem um aumento da prevalência do diabetes até o ano de 2045, foi aplicada uma taxa de crescimento sobre a prevalência da diabetes igual a 2,5% ao ano, estimada a partir dos dados da 9ª edição do *The International Diabetes Federation Diabetes Atlas* para o Brasil (24). Considerou-se ainda que 90 a 95% (estimativa pontual 92,5%) dos pacientes apresentam DM2 (9) e que 7,1% seriam usuários de insulina (25). A tabela 4 apresenta o número de pacientes com DM2 usuários de insulina projetado para o horizonte temporal da análise.

**Tabela 4.** População elegível ao uso de insulinas no horizonte temporal da análise (2025 a 2029).

Parâmetro	2025	2026	2027	2028	2029
População de adultos brasileiros	160.600.523	162.166.361	163.624.456	165.026.861	166.375.797
Pacientes com diabetes mellitus	13.968.552	14.457.363	14.952.038	15.457.195	15.973.131
Pacientes com diabetes mellitus tipo 2	12.920.911,26	13.373.060,99	13.830.635,47	14.297.905,54	14.775.146,61
Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 usuários de insulina	969.068,34	1.002.979,57	1.037.297,66	1.072.342,92	1.108.136,00

### 7.2.2 Market share

Foi considerado um *market share* de 30% no primeiro ano, 50% no segundo ano atingindo um valor máximo de 85% no terceiro ano. Como cenário alternativo, considerou-se um *market share* mais arrojado iniciando-se com 90% logo no primeiro ano e 100% a partir do segundo ano.

### 7.2.3 Custos

Os preços unitários da insulina humana regular foram fornecidos pelo Ministério da Saúde e são baseados nos preços de referência praticados no último processo aquisitivo do órgão. Já para os análogos de insulina de ação rápida, foi adotada a média dos preços das compras consultados no Sistema Integrado de

Administração de Serviços Gerais (SIASG) via Banco de Preços em Saúde. Os preços unitários são apresentados na tabela 5.

**Tabela 5.** Preços unitários estimados para a insulina regular e análogos de insulina de ação rápida.

Insulina ou análogo	Preço unitário
Insulina regular 100 UI/ml frasco 10 ml	R\$ 15,96
Insulina regular 100 UI/ml tubete 3 ml	R\$ 16,47
Asparte 100 UI/ml tubete 3 ml com aplicador	R\$ 16,47
Glulisina 100 UI/ml tubete 3 ml com aplicador	R\$ 16,47
Lispro 100 UI/ml tubete 3 ml com aplicador	R\$ 16,47

Para o cálculo do custo anual do tratamento por paciente, considerou-se o consumo médio diário para cada tipo de insulina de acordo com dados fornecidos pelo Ministério da Saúde (tabela 6). No caso da insulina regular, assumiu-se que 30% dos pacientes receberiam a apresentação frasco de 10 ml e 70% receberiam a apresentação tubete 3 ml (22). Os resultados são apresentados na tabela 6.

**Tabela 6.** Custos médios anuais por paciente.

Insulina ou análogo	Consumo diário estimado (UI)	Custo médio anual por paciente
Insulina regular 100 UI/ml	45	R\$ 709,86
Asparte 100 UI/ml	45	R\$ 901,73
Glulisina 100 UI/ml	45	R\$ 901,73
Lispro 100 UI/ml	45	R\$ 901,73

#### 7.2.4 Resultados

O impacto orçamentário incremental total em cinco anos da incorporação dos análogos de insulina de ação rápida para pacientes com DM2 seria de cerca de R\$ 676,8 milhões. Digno de nota, o impacto orçamentário positivo deve-se ao fato de que foi considerado 30% das unidades dispensadas de insulina regular seriam da apresentação 100 UI/ml frasco 10 ml cujo preço por UI é inferior ao da apresentação 100 UI/ml tubete 3 ml. Os resultados são apresentados nas tabelas 7 e 8.

**Tabela 7.** Impacto orçamentário total nos cenários com e sem análogos de insulina.

Ano	Cenário referência Insulina regular	Cenário asparte	Cenário glulisina	Cenário lispro
2025	R\$ 687.898.639,47	R\$ 743.681.173,88	R\$ 743.681.173,88	R\$ 743.681.173,88
2026	R\$ 711.970.717,42	R\$ 808.194.998,05	R\$ 808.194.998,05	R\$ 808.194.998,05
2027	R\$ 736.331.604,91	R\$ 905.510.001,35	R\$ 905.510.001,35	R\$ 905.510.001,35
2028	R\$ 761.208.677,45	R\$ 936.102.791,11	R\$ 936.102.791,11	R\$ 936.102.791,11
2029	R\$ 786.616.597,54	R\$ 967.348.395,14	R\$ 967.348.395,14	R\$ 967.348.395,14
<b>Total</b>	<b>R\$ 3.684.026.236,79</b>	<b>R\$ 4.360.837.359,53</b>	<b>R\$ 4.360.837.359,53</b>	<b>R\$ 4.360.837.359,53</b>

**Tabela 8.** Impacto orçamentário incremental total em cinco anos por tipo de análogo de insulina.

Ano	Asparte vs. regular	Glulisina vs. regular	Lispro vs. regular
2025	R\$ 55.782.534,40	R\$ 55.782.534,40	R\$ 55.782.534,40
2026	R\$ 96.224.280,63	R\$ 96.224.280,63	R\$ 96.224.280,63
2027	R\$ 169.178.396,44	R\$ 169.178.396,44	R\$ 169.178.396,44
2028	R\$ 174.894.113,67	R\$ 174.894.113,67	R\$ 174.894.113,67
2029	R\$ 180.731.797,60	R\$ 180.731.797,60	R\$ 180.731.797,60
<b>Total</b>	<b>R\$ 676.811.122,74</b>	<b>R\$ 676.811.122,74</b>	<b>R\$ 676.811.122,74</b>

No cenário alternativo, em que o market share dos análogos de insulina seria de 90% no primeiro ano e 100% a partir do segundo ano, o impacto orçamentário incremental total seria de R\$ 977 milhões (tabela 9).

**Tabela 9.** Impacto orçamentário incremental total em cinco anos por tipo de análogo de insulina no cenário alternativo.

Ano	Asparte vs. regular	Glulisina vs. regular	Lispro vs. regular
2025	R\$ 167.347.603,21	R\$ 167.347.603,21	R\$ 167.347.603,21
2026	R\$ 192.448.561,27	R\$ 192.448.561,27	R\$ 192.448.561,27
2027	R\$ 199.033.407,58	R\$ 199.033.407,58	R\$ 199.033.407,58
2028	R\$ 205.757.780,78	R\$ 205.757.780,78	R\$ 205.757.780,78
2029	R\$ 212.625.644,23	R\$ 212.625.644,23	R\$ 212.625.644,23
<b>Total</b>	<b>R\$ 977.212.997,07</b>	<b>R\$ 977.212.997,07</b>	<b>R\$ 977.212.997,07</b>

## 8 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

### *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

Recomenda considerar como alternativa à insulina regular, o uso de análogos de ação nas seguintes situações (26):

- Pacientes que preferem injetar a insulina imediatamente antes da refeição, ou

- Quando a hipoglicemia é um problema, ou
- Glicemia aumenta de forma marcante após as refeições.

### **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)**

Recomenda que em pacientes com DM2 a insulina regular deve ser a primeira escolha. Declara ainda que apesar da evidência ser limitada e inconsistente, pacientes que experimentam hipoglicemia significativa durante o uso de insulina regular podem se beneficiar dos análogos de insulina de ação rápida (27).

## **9 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O DM2 é uma doença com alta prevalência e está associada a uma importante carga de doença resultante de suas complicações crônicas, o que gera grande impacto na qualidade de vida do paciente e nos custos em saúde.

Os análogos de insulina de ação rápida foram desenvolvidos com o objetivo de superar as desvantagens das insulinas convencionais, em especial no que tange a variações farmacocinéticas, de forma a favorecer níveis apropriados de ação insulínica ao longo de 24h. Isso é importante para reduzir a ocorrência de hipoglicemia que é o principal evento adverso associado à insulinoterapia.

A eficácia comparativa dos análogos de insulina de ação rápida frente à insulina regular foi avaliada em diferentes estudos. De acordo as evidências disponíveis não há diferenças entre as insulinas quanto às mudanças nos níveis hemoglobina glicada e ao risco da ocorrência de eventos de hipoglicemia total, noturna ou grave.

A análise de custo minimização mostrou que os análogos de insulina apresentam maior custo que a insulina regular e, conseqüentemente, sua incorporação resultaria em maior impacto orçamentário. No entanto, ressalta-se que, de acordo com os dados fornecidos pelo Ministério da Saúde, os análogos de insulina na apresentação 100 UI/ml tubete 3 ml possuem o mesmo preço unitário da insulina regular na mesma apresentação. O maior custo observado resultou do fato de que no cálculo do custo do tratamento com a insulina regular considerou-se que 30% das dispensações seriam da apresentação 100 UI/ml frasco 10 ml, cujo preço por UI é inferior ao da apresentação de 3 ml.

## 10 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Os membros do comitê de medicamentos presentes na 132ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 08 de agosto de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação dos análogos de insulina de ação rápida asparte, lispro e glulisina para o tratamento de pacientes adultos com DM2. A inclusão de análogos de insulina de ação rápida tem como objetivo ampliar as opções disponíveis para o tratamento da DM2 a fim de reduzir os riscos potenciais de desabastecimento de insulina regular humana no SUS.

## REFERÊNCIAS

1. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb 8;14(2):88–98.
2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2753–86.
3. World Health Organization. Global report on diabetes. 2016.
4. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019 Jan 31;62(1):3–16.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus. Cadernos de Atenção Básica, n. 16. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília; 2006.
6. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2023 Jul;402(10397):203–34.
7. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease (GBD) Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019. 2020.
8. Pereda P, Boarati V, Guidetti B, Duran AC. Direct and Indirect Costs of Diabetes in Brazil in 2016. *Ann Glob Health*. 2022 Mar 3;88(1).
9. Brasil. Ministério Da Saúde. Secretaria De Ciência TEI e do CEIDS. Portaria Sectics/Ms N° 7, De 28 De Fevereiro De 2024 Torna pública a decisão de atualizar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diabetes Melito Tipo 2. 2024.

10. Rolla A. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Advantages of Insulin Analogues and Premixed Insulin Analogues Over Human Insulins: Impact on Efficacy and Safety. *Am J Med.* 2008 Jun;121(6):S9–19.
11. Allen K V., Frier BM. Nocturnal Hypoglycemia: Clinical Manifestations and Therapeutic Strategies Toward Prevention. *Endocrine Practice.* 2003 Nov;9(6):530–43.
12. International Hypoglycaemia Study Group. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care.* 2015 Aug 1;38(8):1583–91.
13. Field JB. Hypoglycemia: Definition, Clinical Presentations, Classification, and Laboratory Tests. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1989 Mar;18(1):27–43.
14. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 [Internet]. 2018 [cited 2024 May 13]. Available from: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>
15. Valla V. Therapeutics of Diabetes Mellitus: Focus on Insulin Analogues and Insulin Pumps. *Exp Diabetes Res.* 2010;2010:1–14.
16. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adult, non-pregnant persons with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018 Dec 17;
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de G e I de T em SaúdeC de A e M e T. Relatório de Recomendação nº 434 Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo II. Brasília; 2019.
18. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec 5;5(1):210.
19. Mannucci E, Caiulo C, Naletto L, Madama G, Monami M. Efficacy and safety of different basal and prandial insulin analogues for the treatment of type 2 diabetes: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine.* 2021 Dec 2;74(3):508–17.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IEstratégicosD de C e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília; 2014.
21. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value in Health.* 2022 Jan;25(1):3–9.
22. Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência TI e IE em S de AF e IEG de AFB. Nota Técnica nº 169/2022-CGAFB/DAF/SCTIE/MS. 2022.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Vigitel Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019 [recurso eletrônico]. Brasília; 2020.
24. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov;157:107843.

- 
25. Basu S, Yudkin JS, Kehlenbrink S, Davies JI, Wild SH, Lipska KJ, et al. Estimation of global insulin use for type 2 diabetes, 2018–30: a microsimulation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Jan;7(1):25–33.
  26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline [NG28]. Type 2 diabetes in adults: management. 2015.
  27. Canadian Agency for Drugs And Technologies in Health (CADTH). Optimal Use. Optimal Second- and Third-Line Therapy in Type 2 Diabetes. . 2013.

Relatório preliminar



**MINISTÉRIO DA  
SAÚDE**



**DISQUE SAÚDE 136**

