

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA

PAULO HENRIQUE RIBEIRO FERNANDES ALMEIDA

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES ACOMETIDOS POR
DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 TRATADOS COM ANÁLOGO DE INSULINA
GLARGINA *versus* INSULINA NPH

Belo Horizonte
2017

PAULO HENRIQUE RIBEIRO FERNANDES ALMEIDA

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES ACOMETIDOS POR
DIABETES *MELLITUS* TIPO 1 TRATADOS COM ANÁLOGO DE INSULINA
GLARGINA *versus* INSULINA NPH

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da
Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de
Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do
título de Mestre em Medicamentos e Assistência
Farmacêutica.

Área de concentração: Medicamentos e Assistência
Farmacêutica

Linha de pesquisa: Medicamentos em populações

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Álvares
Coorientadora: Profa. Dra. Alessandra Maciel Almeida

Belo Horizonte
2017

A447a Almeida, Paulo Henrique Ribeiro Fernandes.
Avaliação da qualidade de vida de pacientes acometidos por diabetes mellitus tipo 1 tratados com análogo de insulina glargina versus insulina NPH / Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida. – 2017.
119 f. : il.

Orientadora: Juliana Álvares.
Coorientadora: Alessandra Maciel Almeida.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Diabetes mellitus tipo 1. 2. Tratamento. 3. Insulina – Teses. 4. Qualidade de vida – Teses. 5. Revisão sistemática. 6. Estudos transversais. I. Álvares, Juliana. II. Almeida, Alessandra Maciel. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD:616.462



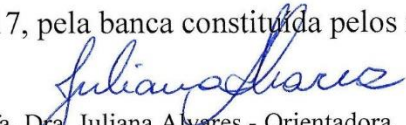
FOLHA DE APROVAÇÃO

**REVISÃO SISTEMÁTICA E ESTUDO TRANSVERSAL DA QUALIDADE DE VIDA
DE PACIENTES ACOMETIDOS POR DIABETES MELLITUS TIPO 1 EM USO DO
ANÁLOGO DE INSULINA GLARGINA**

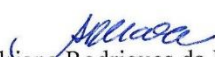
PAULO HENRIQUE RIBEIRO FERNANDES ALMEIDA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 18 de agosto de 2017, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Dra. Juliana Alvares - Orientadora
UFMG


Prof. Dr. Leonardo Mauricio Diniz
UFMG


Dra. Adriana Rodrigues da Mata
ANVISA

Belo Horizonte, 18 de agosto de 2017.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Márcia e Paulo Henrique, *in memoriam*, por me prover e arquitetar tudo de bom que ofereço ao universo. Aos meus avós Raimundo e Joaquim, *in memoriam*, Cleonice e Joari.

Aos meus irmãos, Laryssa e Leonardo e aos meus familiares, especialmente os de Belo Horizonte que me acolheram no início dessa aventura.

A professora Juliana Álvares pelo acolhimento e por me aceitar neste projeto e acreditar que seria capaz de concluí-lo com êxito

A professora Alessandra Maciel Almeida pela coorientação, incentivo, apoio e inspiração na conclusão deste trabalho.

A professora Vânia Eloisa de Araújo pelas valiosas contribuições na condução desse trabalho e pela amizade.

Aos professores Augusto e Francisco, pelas oportunidades e confiança na condução dos trabalhos.

Aos meus orientadores da UESB Gisele da Silveira e Cláudio Henrique.

Ao Thales Brendon pela dedicação, ajuda incondicional na condução do trabalho e amizade.

Aos colegas e amigos do Programa de Pós-Graduação Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia, por todo ensinamento repassado e pela convivência solidária, especialmente a professora Cristiane Pádua, Livia, Flávia, Romara, Brígida, Isabela, Wânia, André, Silas, João, Leonardo e Ramon.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo financiamento e ao Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES) pela acolhida.

E por fim aos pacientes com Diabetes Mellitus do estado de Minas Gerais, atores principais deste trabalho.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença crônica que exige cuidados médicos contínuos. Nesse sentido, os indivíduos que vivem com DM possuem um comprometimento na Qualidade de Vida (QV) ao longo do tempo. É responsável por milhões de morte ao redor do mundo por ano, e pode ser subdividida em Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1), Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) e outras formas de DM. O tratamento do DM1 consiste na reposição da insulina não produzida de forma endógena, a chamada insulinoterapia. O análogo de insulina glargina (GLA) tem sido usado no tratamento de pacientes com DM1 e em teoria estaria associada a melhoria da QV dos pacientes, em relação ao tratamento com a insulina humana *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH), entretanto essa suposição ainda carece de uma confirmação com melhores evidências. **OBJETIVO:** Avaliar a QV de pacientes portadores de DM1 que fazem uso do GLA em comparação a NPH. **MÉTODOS:** A) Revisão Sistemática – Foi realizada uma revisão sistemática (RS), na qual foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) e coortes (concorrente e não concorrente), disponíveis nas bases de dados PUBMED (Medline), EMBASE, LILACS, Cochrane Library (acessados até janeiro de 2017), além de busca manual em revistas e literatura cinzenta. O desfecho primário avaliado foi a QV e como secundário a hemoglobina glicada (HbA1c). A qualidade metodológica foi avaliada pelo risco de viés da *Cochrane* e escala *Newcastle-Ottawa*. Devido à heterogeneidade dos instrumentos empregados para avaliar QV nos estudos, os resultados foram apresentados de forma quantitativa. B) Estudo Transversal – estudo analítico-descritivo, realizado em Minas Gerais com 401 pacientes portadores de DM1 em uso do GLA e 179 pacientes em uso de NPH. Foi aplicado um questionário construído por três partes: aspectos sociodemográficos; aspectos clínicos e relacionados ao acesso aos serviços de saúde; e o instrumento genérico, *Euroqol*, de QV (EQ-5D-3L). Foi realizado teste de normalidade para as utilidades advindas do EQ-5D-3L. As variáveis dicotômicas e descritivas foram relatadas por frequências relativas e absolutas, as variáveis contínuas foram relatadas em média, desvio padrão (DP) e intervalo de confiança (IC95%). Foi realizada uma regressão múltipla com as variáveis preditoras sociodemográficas, dados clínicos e de acesso aos serviços de saúde com as utilidades do EQ-5D-3L como variáveis resposta, adotando um nível de significância 0,05. **RESULTADOS:** A) Revisão Sistemática – Foram encontradas 634 publicações nas bases eletrônicas, sendo incluídas onze publicações (quatro coortes e quatro ECR). Dos seis instrumentos usados para mensurar a QV, o mais usado foi o DTSQs (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*). Os estudos de coorte obtiveram qualidade metodológica moderada e os ERCs foram considerados com uma qualidade ruim. O domínio do instrumento DTSQs designado para a satisfação com o tratamento obteve melhor escore, favorecendo o GLA. No entanto, os outros instrumentos não evidenciaram uma melhoria na QV dos pacientes em uso do GLA. Quanto a HbA1c, não foram observados valores desejáveis no controle glicêmico em tratados com GLA, quando comparados a NPH. B) Estudo Transversal – Dos 580 pacientes avaliados, a maioria 54% (n=313) foi constituída de mulheres, com uma faixa de etária entre 21-40 anos 37% (n=212) com uma média de 43.86 anos (IC95% = 42.31-45.41). Pacientes com DM1 que faziam uso do GLA apresentaram melhores condições sociodemográficas em comparação a NPH, eram mais jovens, com maior escolaridade e possuíam estratificação social B1 ou mais. Quanto aos desfechos clínicos, indivíduos que faziam uso do GLA tinham melhor percepção de sua saúde com menos crises de hipoglicemia grave e não grave comparando-se a NPH, bem como maior acesso ao plano de saúde em comparação. Os escores de QV do instrumento EQ-5D-3L, foram maiores e apresentaram significância estatística para o grupo do GLA em comparação a NPH. Quanto aos fatores associados a uma melhor QV, mensurados pela regressão múltipla, ser jovem, autopercepção de saúde muito bom/bom, não ter sido acamado, nenhuma a três consultas médicas, nenhuma hospitalização, exercício físico, ter entre zero a três comorbidades e não ter hipoglicemia grave,

foram responsáveis por explicar uma melhor QV (41.3%). **CONCLUSÕES:** A) Revisão Sistemática – Os achados obtidos por essa RS não demonstraram melhoria no escore de QV com o uso da GLA em detrimento da NPH. Apenas no domínio de satisfação com o tratamento, mensurado pelo instrumento DTSQs, foram observados resultados favoráveis ao GLA. B) Estudo Transversal – Apesar dos usuários do GLA obterem melhor escore de QV no EQ-5D-3L, a insulino terapia não foi ligada a uma melhor QV dos pacientes com DM1. Uma melhor QV está associada a uma melhor condição sociodemográficas e clínica. Além disso, as diferenças socioeconômicas entre os grupos GLA e NPH apontam para uma possível desigualdade no acesso ao GLA.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 1. Tratamento. Insulina. Qualidade de Vida. Revisão Sistemática. Estudo Transversal.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Diabetes Mellitus (DM) is a chronic disease that requires continuous medical care. In this sense, which is the way of life with a commitment to quality of life (QoL) over time. It is responsible for millions of people around the world per year, and can be subdivided into Type 1 Diabetes Mellitus (DM1), Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) and other forms of DM. The treatment of DM1 consists of the replacement of non-produced insulin endogenously, a so-called insulin therapy. Insulin glargine analogue (GLA) has been used without treatment of patients with DM1 and in theory would be associated with better QoL of patients compared to treatment with a human insulin Neutral Protamine Hagedorn (NPH), however assumption still lacks a confirmation with better evidence. **OBJECTIVE:** To evaluate the QOL of patients with DM1 who use GLA in comparison to NPH. **METHODS:** A) Systematic review - A systematic review (RS), which included randomized controlled trials (RCTs) and cohorts (concurrent and non-concurrent), was available from PUBMED (Medline), EMBASE, LILACS, Cochrane Library (accessed through January 2017), as well as manual search in magazines and gray literature. The primary outcome was QOL and glycated hemoglobin (HbA1c) as secondary. Methodological quality was assessed by Cochrane risk of bias and Newcastle-Ottawa scale. Due to the heterogeneity of the instruments used to evaluate QoL in the studies, the results were presented in a quantitative way. B) Cross-sectional study - an analytical-descriptive study conducted in Minas Gerais with 401 patients with DM1 using GLA and 179 patients using NPH. A three-part questionnaire was applied: sociodemographic aspects; clinical aspects related to access to health services; and the generic instrument, Euroqol, of QV (EQ-5D-3L). A normality test was performed for the EQ-5D-3L utilities. The dichotomous and descriptive variables were reported by relative and absolute frequencies, continuous variables were reported on average, standard deviation (SD) and confidence interval (95% CI). A multiple regression was performed with sociodemographic predictors, clinical data and access to health services with the EQ-5D-3L utilities as response variables, adopting a significance level of 0.05. **RESULTS:** A) Systematic review - There were 634 publications in the electronic databases, including eleven publications (four cohorts and four RCTs). Of the six instruments used to measure QOL, the most used was the DTSQs (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire). Cohort studies obtained moderate methodological quality and ERCs were considered to be of poor quality. The domain of the DTSQs instrument designated for treatment satisfaction obtained a better score favoring GLA. However, the other instruments did not show an improvement in the QoL of patients using GLA. Regarding HbA1c, no desirable values were observed in glycemic control in GLA treated patients when compared to NPH. B) Cross-sectional study - Of the 580 patients evaluated, 54% (n = 313) were women, with an age range of 21-40 years old (n = 212) with a mean age of 43.86 years (95% CI = 42.31-45.41). Patients with DM1 who used GLA had better sociodemographic conditions compared to NPH, were younger, had more schooling and had social stratification B1 or higher. As for the clinical outcomes, individuals who used GLA had a better perception of their health with fewer bouts of severe and non-severe hypoglycemia compared to NPH, as well as greater access to health insurance compared. The QQ scores of the EQ-5D-3L instrument were higher and presented statistical significance for the GLA group compared to NPH. As for the factors associated with a better QoL, measured by multiple regression, being young, self-perception of good / good health, not having been bedridden, none to three medical appointments, no hospitalization, physical exercise, between zero and three comorbidities having severe hypoglycemia, were responsible for explaining a better QoL (41.3%). **CONCLUSIONS:** A) Systematic Review - The findings obtained by this SR did not show improvement in the QOL score with the use of GLA in detriment of NPH. Only in the treatment satisfaction domain, measured by the DTSQs instrument, favorable results were observed for GLA. B) Cross-

sectional study - In the opinion of the GLA users to obtain a better QoL score in the EQ-5D-3L, the insulin therapy was not linked to a better QoL of patients with DM1. A better QoL is associated with a better sociodemographic and clinical condition. Moreover, the socioeconomic differences between the GLA and NPH groups point to a possible inequality in GLA access.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus. Treatment. Insulin. Quality of life. Systematic review. Cross-sectional study.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadros 1 - Valores de glicose plasmática (em mg/d) para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos.....	18
Quadros 2 - Formulação da pergunta da revisão sistemática utilizando o acrônimo PICO (Pacientes, Intervenção, Comparador e Desfecho – Outcome).	28

Artigo 1

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos incluídos.	42
Figura 2 - Gráfico de Risco de Viés da Colaboração Cochrane.	43

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1- Estratégias de busca dos estudos recuperados em janeiro 2017.....	38
Tabela 2 - Características gerais dos estudos incluídos.....	46
Tabela 3 - Eficácia, efetividade e qualidade de vida dos estudos incluídos.....	47
Apêndice 1- Tabela 4 - Estratégias de busca completa e detalhes dos 634 estudos recuperados.	54

Artigo 2

Tabela 5 – Características sociodemográficas dos pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 (n=580). Minas Gerais, Brasil, 2017.	63
Tabela 6 – Dados clínicos, estilo de vida e acesso aos serviços de saúde dos pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 (n=580). Minas Gerais, Brasil, 2017.	66
Tabela 7 – Escore do EQ-5D-3L dos pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 tratados com GLA e NPH (n = 580). Minas Gerais, Brasil, 2017.	70
Tabela 8 – Utilidades médias das variáveis que compuseram o modelo final da regressão linear.	71
Tabela 9 – Análise de regressão múltipla por forward stepwise dos fatores associados à QV dos pacientes com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 tratados com GLA e NPH (n = 580). Minas Gerais, Brasil, 2017.....	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADDQol	<i>The Audit of Diabetes Dependent Quality of Life</i>
ATT-19	<i>Diabetes Attitudes Questionnaires</i>
B-PAID	<i>Problem Areas in Diabetes</i>
BRATS	Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde
CCATES	Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologia e Excelência em Saúde
CCEB	Critério de Classificação Econômica do Brasil
CDA	<i>Canadian Diabetes Association</i>
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CEM-HUSJ	Clínica de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário São José
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia
D-39	Diabetes 39
DALY	<i>Disability Adjusted Life of Years</i>
DCCT	<i>Control and Complications Trial Research Group</i>
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DCV	Doença Cardiovascular
DKN-A	<i>Diabetes Mellitus Knowledge</i>
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DM1	<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 1
DM2	<i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 2
DP	Desvio Padrão
DQOL	<i>Diabetes Quality of Life</i>
DQOLY	<i>Diabetes Quality of Life for Youths</i>
DTSQs	<i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i>
EAs	Eventos Adversos
EQ-5D-3L	<i>EuroQol</i>
GAD65	Antidescarboxilase do Ácido Glutâmico
GLA	Glargina
IA2	Antitirosina-fosfatases-IA2
IA2B	Antitirosina-fosfatases-IA2B
IC	Intervalo de Confiança
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HC/UFG	Hospital Universitário da Federal Universidade de Minas Gerais
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMC	Índice de Massa Corpórea
IMDSES	<i>Insulin Management Diabetes Self-efficacy</i>
LICACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MG	Minas Gerais
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NPH	<i>Neutral Protamine Hagedorn</i>
NPL	<i>Neutral Protamine Lispro</i>

OMS	Organização Mundial da Saúde
PHAC	<i>Public Health Agency of Canada</i>
QAD	<i>Summary of Diabetes Self-Care Activities Questionnaire</i>
QV	Qualidade de Vida
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
QWB	Quality of Well-Being Scale
REBRATS	Rede Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde
RS	Revisão Sistemática
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SES	Secretaria de Saúde do Estado
SF-36	The Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey
SUS	Sistema Único de Saúde
vs.	<i>versus</i>
WED	Well-Being Enquiry for Diabetics
WHO	World Health Organization
WHOQOL-Bref	World Health Organization Quality of Life
Znt	Antitransportador de Zinco

Sumário

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	15
1.1	Definição do Problema	15
1.2	Epidemiologia do Diabetes <i>Mellitus</i> e Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 1	15
1.3	Diagnóstico e Tratamento do Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 1	17
1.4	Qualidade de Vida de pacientes com Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 1	23
2	OBJETIVOS	27
2.1	OBJETIVO GERAL	27
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
3	MÉTODOS.....	28
3.1	REVISÃO SISTEMÁTICA	28
3.1.1	FORMULAÇÃO DA PERGUNTA.....	28
3.1.2	SELEÇÃO DE ESTUDOS	28
3.1.3	ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	30
3.1.4	QUALIDADE METODOLÓGICA	30
3.2	ESTUDO TRANSVERSAL.....	30
3.2.1	Delineamento, Período e Local	30
3.2.2	CrITÉrios de Inclusão e Exclusão	30
3.2.3	Questionários	30
3.2.4	Questões Éticas	31
4	ARTIGO 1	32
5	ARTIGO 2	57
6	Considerações Finais	81
7	Conclusões.....	82
	REFERÊNCIAS.....	83
	APÊNDICES	87
	ANEXOS	94

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Definição do Problema

Segundo a *American Diabetes Association* (ADA) o *Diabetes Mellitus* (DM) é uma doença crônica, complexa e que exige cuidados médicos contínuos. O DM pode ser subdividido em vários tipos etiológicos, destacando-se DM tipo 1 (DM1) e DM tipo 2 (DM2) como os mais prevalentes na população, que possuem a hipoglicemia com sintoma comum (ADA, 2017). Esse é resultante de defeitos na ação na insulina, na sua secreção (principalmente pela destruição das ilhotas de Langerhans e das células beta 1 secretoras da insulina no pâncreas) ou ambos. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) salienta que além do DM1 e DM2, o DM gestacional e pré-diabetes, tratando-se da glicemia em jejum alterada e da tolerância à glicose diminuída, são considerados importantes fatores de risco para a doença cardiovascular (DCV) (ADA, 2017; SBD, 2016).

1.2 Epidemiologia do Diabetes Mellitus e Diabetes Mellitus Tipo 1

Em 2014, estimou-se que 422 milhões de adultos estavam vivendo com DM no mundo. Quando se compara esse valor com as taxas de 1980, em que 108 milhões de pessoas estavam convivendo com a doença, pode-se notar o quanto o DM aumentou sua prevalência em pouco mais de três décadas, passando de 4,7% para 9%. Segundo a *Federal Internacional de Diabetes* (*International Diabetes Federation* – IDF) esses números podem chegar a proporções de 642 milhões de diabéticos em 2040, com uma prevalência de cerca de 10%, isso significa dizer que um em cada dez adultos no mundo, estarão vivendo DM (IDF, 2015).

Dados da Organização Mundial de Saúde – OMS (*World Health Organization* – WHO) demonstram os reflexos das mudanças no estilo de vida e comportamento da população nos últimos anos, principalmente em países pobres e em desenvolvimento. Constatam-se: falta de exercícios (sedentarismo); maior procura por alimentos ultraprocessados, ricos em sódio, carboidratos e gorduras; e o excesso de peso (obesidade). Ressalta-se que essa observação pode ser explicada pelo aumento da expectativa de vida nesses países (WHO, 2014; IDF, 2015; WHO, 2016;).

De todas as mortes que ocorreram prematuramente no mundo, cerca de 43% são atribuíveis aos níveis de glicemia elevada antes de 70 anos de idade. Em 2015 estimara-se 1,6 milhões de mortes, porém esses números chegaram ao montante de 5 milhões

quando se somam às mortes diretamente ligadas a doença e os óbitos pela glicemia aumentada. Globalmente, os níveis de glicemia elevada são implicados em cerca de 7% das mortes entre os homens e 8% das mulheres, com idade entre 20-69. Segundo a OMS, em 2012 aproximadamente 38 milhões de pessoas morreram no mundo por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Em 2015, o DM foi responsável por cerca de 1,4 milhões de óbitos (cerca de 4% de todas DCNT) e incapacitou 89 milhões de pessoas pelo critério DALY (*Disability Adjusted Life of Years* – Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade), ressaltando a sua importância como objeto de pesquisas na área de epidemiologia e saúde pública. (WHO, 2014; WHO, 2016).

Os dados da ADA em 2012 apontaram para uma prevalência de 29,1 milhões de estadunidenses vivendo com DM ou 9,3% da população do país, sendo a sétima causa de morte. No Canadá, conforme dados da *Canadian Diabetes Association – CDA*, em 2009 a prevalência da doença era de 6,8% (2,4 milhões de canadenses), com projeções para 2019 de 3,9 milhões de pessoas vivendo com a doença no país. Na perspectiva do Reino Unido, os dados também são preocupantes, em 2015 foram constatados 3,8 milhões de pessoas com DM (ADA, 2017; CDA, 2013; SIMMONS, *et al.*, 2015).

No Brasil os dados não são diferentes, existe uma epidemia da doença em curso, haja vista que o país se encontra no rol de nações em que a prevalência da doença tem aumentado, pois existe uma maior expectativa de vida da população. No final da década de 1980, a prevalência da doença era de aproximadamente de 7,6% em adultos, em 2010 foram encontradas taxas de 15% em Ribeirão Preto - São Paulo, e em 2014 relatou-se que 20% dos servidores públicos, com idades entre 35 a 74 anos, apresentavam DM. Em 2014 foi estimado que 11,9 milhões de pessoas viviam com DM no país e segundo as projeções, esse valor pode chegar aos 19,2 milhões de brasileiros em 2035. A prevalência do DM em pessoas com ≥ 18 anos de idade, foi de 6,2% em 2014, sendo de 7,0% nas mulheres e de 5,4% nos homens (SBD, 2016).

Quanto à mortalidade devida à doença, em 2011 foram calculadas taxas de 33,7 para cada 100.000 habitantes para a população no geral, porém a taxa pode chegar a 223,8/100.000 na faixa etária ≥ 60 anos de idade. As taxas estratificadas por sexo são de 27,2/100.000 para homens e 32,9/100.000 para mulheres, reforçando a importância de forçar em políticas públicas de saúde para as mulheres (SBD, 2016).

Cerca de 5% a 10% das pessoas que possuem DM no mundo, tem a doença na forma do DM1. A incidência e/ou prevalência calculada para o DM1 geralmente tem sua

origem de dados com populações de crianças e adolescentes. Mundialmente, as taxas variam de 0,5 a 60 casos por 100.000 habitantes, tanto para incidência quanto para a prevalência em crianças com idade ≤ 15 anos. Entretanto, a taxa vem crescendo 3% por ano (WHO, 2016).

O projeto *DIAMOND* acompanhou 43.013 crianças e adolescentes, com idade até 15 anos de idade, em 57 países durante os anos de 1990-1999. O estudo verificou incidência crescente da doença - nos primeiros 5 anos de acompanhamento foi observada uma taxa de 2,4%, já na segunda metade, a taxa aumentou para 3,4%. Quando os resultados foram estratificados por continentes e regiões, pode-se notar as diferentes taxas de incidência do DM1: na Ásia foram observados valores abaixo de 1 caso por 100.000 habitantes; na África observou-se de 1 a 9 casos por 100.000 habitantes; na América central de 2 a 17 casos por 100.000 habitantes; já na América do Sul foram observados menos de 1 caso por 100.000 habitante; e os maiores valores de incidência foram observados na Oceania, Europa e América do Norte, sendo relatados respectivamente de 14-22, 4-41 e de 11-25 casos por 100.000 habitantes (THE DIAMOND PROJECT GROUP, 2006).

Nos Estados Unidos da América cerca de 1,25 milhões de crianças e adultos convivem com o DM1 atualmente. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), estimou 370.000 adultos com DM1 no Reino Unido em 2015. No Canadá foi relatado pela *Public Health Agency of Canada* (PHAC), que um montante de 300.000 pessoas vivia com DM1 em 2011. O Brasil obteve uma incidência de 7,6 a cada 100.000 habitantes, atualmente esses números variam entre 7-8 casos por 100.000 habitantes (THE DIAMOND PROJECT GROUP, 2006; PHAC, 2011; NICE, 2015; ADA, 2017; SBD, 2016).

1.3 Diagnóstico e Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1

Levando em consideração os critérios de diagnósticos da ADA, existem duas manifestações principais do DM1: a imunomediada (devido à destruição das células betas produtoras de insulina no pâncreas) e a DM1 idiopática (sem evidências da autoimunidade das células betas e de causa ainda desconhecida). São sinais e sintomas do DM1: cetoacidose, rápida perda de peso, índice de massa corpórea (IMC) $< 25 \text{ kg/m}^2$, fome aumentada, sede excessiva, micção aumentada e por fim história pessoal e/ou familiar de doença autoimune. Os principais diagnósticos do DM1 são mostrados no Quadro 1 (ADA, 2017; SBD, 2016).

Quadro 1 - Valores de glicose plasmática (mg/d) para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos.

Categoria	Jejum*	2h após 75g de glicose	Casual**
Glicemia normal	<100	<140	
Tolerância à glicose	≥ 100 a <126	≥ 140 a <200	
Diabetes <i>mellitus</i>	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos) ***

*O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 h.

**Glicemia plasmática casual é aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição.

***Os sintomas clássicos do DM incluem poliúria, polidipsia e perda não explicada de peso.

OBS: Os antígenos específicos da ilhota que incluem os anticorpos anti-insulina, antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD65), antitirosina-fosfatases (IA2 e IA2B) e antitransportador de zinco (Znt), podem ser usados para o diagnóstico, entretanto são caros e geralmente não usuais.

Diretrizes SBD 2016

A utilização da taxa de HbA1c como critério diagnóstico deve levar em conta algumas variáveis, como idade, etnia, e a presença de anemia e hemoglobinopatias. O exame não é recomendado como diagnóstico em crianças ou em pessoas negras, pois deve-se considerar que fisiologicamente indivíduos negros possuem valores aumentados de HbA1c em comparação com pessoas brancas. A presença de anemia hemolítica, hemorrágica, por carência de ferro, vitamina B12 ou folato, e a presença das variantes genéticas da hemoglobina (hemoglobinas S ou C) podem aumentar os valores da HbA1c falsamente. Outro ponto importante é a confirmação do diagnóstico quando os sintomas clínicos não são claros, deve-se realizar um segundo teste com a mesma metodologia utilizando-se nova amostra do plasma, ou ainda, metodologias diferentes quando se tem valores no limiar do diagnóstico. Salienta-se, que a glicose no plasma sanguíneo deve ser preferida a HbA1c, principalmente no início da fase aguda do DM1 em indivíduos com sintomas de hiperglicemia (CDA, 2013. ADA, 2017).

Depois de firmado o diagnóstico do DM1, se inicia o tratamento com insulinoterapia. Geralmente o tratamento deve ser iniciado após no máximo seis horas da confirmação do diagnóstico, no intuito de evitar complicações agudas. A dose diária total de insulina preconizada varia de 0,5 a 1 U/Kg/dia, podendo variar em margens maiores para conseguir o controle metabólico (SBD, 2016). O monitoramento do tratamento deve

ser baseado principalmente com os níveis de HbA1c < 7%, como meta terapêutica, para diminuir o risco de evolução para complicações crônicas micro e macrovasculares, ou ainda, metas menos rígidas com valores entre 7,1% a 8,5% para pessoas com multimorbidades, expectativa de vida limitada, elevado nível de dependência funcional, doença arterial coronariana em alto risco de eventos isquêmicos, história de hipoglicemia grave recorrente, não percepção de hipoglicemia e DM1 de longa duração para as quais é difícil conseguir uma HbA1c $\leq 7.0\%$ (CDA, 2013).

A insulinoterapia é pautada na reposição da insulina que mimetiza a produção fisiológica da insulina endógena, sendo uma concentração maior após a alimentação e uma concentração basal para os períodos entre as refeições. Desta forma estão disponíveis as insulinas para o tratamento do DM1, que podem ser divididas quanto ao tipo – humana e análoga, e quanto ao tempo de ação. Dentre as insulinas humanas, lista-se a insulina de ação rápida, chamada de insulina regular, e a insulina com tempo de ação intermediário, a insulina NPH. Dentre os análogos da insulina, estão disponíveis aqueles de ação ultrarrápida (asparto, glulisina e lispro) e os de ação lenta ou prolongada detemir e glargina (GLA). Também estão disponíveis as insulinas pré-misturadas como a lispro cristalizada com protamina (*Neutral Protamine Lispro* -NPL) que tem ação prolongada. E por fim existe as bombas de infusão de insulina, as quais são acopladas no abdome do indivíduo e liberam microdoses de insulina por meio de uma pequena agulha subcutânea (PIRES; CHACRA, 2008; CDA, 2013; SBD, 2016).

Os tratamentos com insulinoterapia são variáveis quanto à dosagem, sendo ajustadas conforme a necessidade momentânea do indivíduo pautada na contagem de carboidratos e glicemia capilar. Nesse sentido, uma coorte concorrente realizada por quase sete anos com 1441 indivíduos pelo *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group* (DCCT), mostrou os benefícios do tratamento com insulina realizado na sua forma intensiva, com doses múltiplas e ajustada pelos níveis glicêmicos quando comparada com o tratamento convencional sem ajustes de doses por níveis glicêmicos e na conduta de poucas administrações de insulina por dia. O grupo que seguiu na terapia intensiva obteve uma redução 76% na retinopatia, 60% em neuropatia e cerca de 39% na nefropatia em comparação ao tratamento convencional, outro aspecto importante foi que o grupo de tratamento intensivo obteve melhor controle dos níveis da HbA1c quando comparado ao grupo de tratamento convencional. Achados importantes que ajudaram consubstanciar as evidências para a mudança da conduta do tratamento (DCCT, 1994).

No estado de Minas Gerais (MG) o tratamento para DM1 inclui a insulina regular e a insulina NPH, ambas do Componente Básico da Assistência Farmacêutica. O GLA foi incorporado ao rol de medicamentos financiados publicamente em 2005, devido à pressão exercida pelo número elevado de ações judiciais nas quais era objeto. Sua utilização no estado foi regulamentada primeiramente pela resolução SES-MG nº 1761 de 10 de fevereiro de 2009, e posteriormente revogada, SES-MG nº 2359 de junho de 2010. Nesse período 2632 usuários foram atendidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) em Minas Gerais. Por mais que exista um protocolo bem estabelecido no estado de MG para a dispensação do GLA, estritamente para o tratamento do DM1, o número de ações judiciais para pacientes com DM2 é crescente. O GLA possui um preço cerca de 536% maior que NPH, essa diferença contribuiu para o crescimento anual de 291% no gasto público com o tratamento para DM1, cerca de 6 milhões de dólares em 2012 (MINAS GERAIS, 2011; MINAS GERAIS, 2010; MINAS GERAIS, 2009; CAIRES DE SOUZA *et al.*, 2014).

As evidências acerca do melhor tratamento para DM1 são conflitantes e ainda indefinidas em muitos aspectos, principalmente comparando-se com NPH e o GLA. O primeiro ensaio clínico randomizado (ECR) com cegamento de pacientes, que comparou ambas as alternativas terapêuticas, foi publicado em 2000. Esse estudo multicêntrico avaliou os resultados de 534 pacientes com DM1 em 28 semanas de seguimento com idade entre 18 e 84 anos. Nos dois braços de tratamento, GLA com 264 indivíduos e NPH com 270 pacientes, não foram observadas diferenças estatísticas nos valores da HbA1c. No entanto, os resultados foram favoráveis ao uso do GLA para as hipoglicemias, hipoglicemia noturna (65.1 por 100 pacientes-ano) e hipoglicemia grave (7.9 por 100 pacientes-ano) em comparação a NPH (hipoglicemia grave 16.7 pacientes-ano e noturna 101.2 pacientes-ano). Outro achado importante foi que a glicemia em jejum era menor no braço do GLA, porém não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos quanto à glicemia capilar. Quanto à segurança, GLA apresentou mais reações nos locais das aplicações do que a NPH (15,2% *versus* [vs.]10,4%, respectivamente) (RATNER *et al.*, 2000).

Segundo o posicionamento oficial da SBD, os análogos de insulina de longa duração, devido ao seu perfil farmacocinético previsível em relação à insulina NPH, podem ser utilizados como insulina basal em pacientes com DM em condições clínicas especiais, principalmente em situações de pacientes com grandes oscilações da sua

glicemia durante o dia ou pacientes com frequentes episódios de hipoglicemia noturna, (SBD, 2011).

A Rede Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) por meio do seu Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) em 2010 concluiu que os vieses metodológicos identificados nos estudos, elencados no boletim, não permitem afirmar que hajam diferenças entre as insulinas detemir, GLA e NPH, referentes ao controle glicêmico e à redução do risco de hipoglicemia favorecendo o uso dos análogos. Outro ponto salientado no Boletim foi em relação aos resultados dos análogos na vida real. Não foram observadas diferenças estaticamente significantes quanto ao controle glicêmico entre o GLA e a NPH (REBRATS, 2010).

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) emitiu um parecer com a recomendação para a não incorporação ao SUS dos análogos de insulina de longa ação (GLA e detemir) e dos análogos de ação rápida (lispro, aspart e glulisina) para o tratamento do DM1, porque as evidências científicas disponíveis não comprovaram a superioridade do tratamento com estes agentes em relação ao tratamento com NPH e insulina regular nos principais parâmetros de controle da doença e, nesse sentido, seu alto custo não se justifica (CONITEC, 2013).

Em um estudo de coorte não concorrente realizado na Clínica de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário São José (CEM-HUSJ), com 49 pacientes que foram acompanhados por 24 meses e submetidos à troca de insulina NPH para o GLA. Foram achados resultados favoráveis para grupo que usou GLA para os episódios de hipoglicemia grave, crises convulsivas, internações por cetoacidose. Foram observados, resultados estatisticamente significantes HbA1c com uma redução de 10,2 (desvio padrão $-DP \pm 2,0$) para 9,1 ($DP \pm 1,8$), para a dose diária de insulina de 0,75 ($DP \pm 0,21$) para 0,64 ($DP \pm 0,19$). No entanto, o estudo possui muitas limitações como o tempo curto de seguimento, não-randomização e o não-controle do comparador. Por fim, o estudo não possui uma significância clínica conclusiva ($HbA1c < 7\%$), apenas estatística (MAIA *et al.*, 2007).

Outro estudo de coorte não concorrente, mais recente, realizada com 12 meses de seguimento com 1139 pacientes dos serviços de saúde do Reino Unido comparou o uso de diversos análogos de insulina em dois braços: uma dose do GLA (e outras de ação prolonga) vs. duas doses ao dia das mesmas. O estudo contou com uma intervenção antes da entrada dos pacientes no seguimento, os participantes receberam um treinamento para

ter maior aprofundamento na contagem de carboidratos e realização de ajustes na dose de insulina relacionada à sua refeição. Em pacientes com DM1, o estudo evidenciou uma redução nos níveis de HbA1c durante o período de seguimento no esquema de duas doses, bem como redução nas crises de hipoglicemia noturna e episódios de cetoacidose. As principais conclusões foram que a redução de cetoacidose ficou mais profundamente relacionada à intervenção educacional do que ao regime posológico em duas tomadas do GLA. Complementarmente, foi realizada uma modelagem para comparar NPH e GLA, no qual foi verificado um maior número de episódios de hipoglicemia nos pacientes em uso do GLA em comparação a NPH. Além disso, o GLA não mostrou melhor controle glicêmico em comparação a NPH para HbA1c (HOPKINSON *et al.*, 2015).

Em um ECR com 175 pacientes que comparou GLA associada à lispro vs. NPH associada à lispro não foram observadas diferenças estatisticamente significante quanto: ao controle da glicemia, para a HbA1c e hipoglicemia grave. No entanto, o GLA obteve resultados estatisticamente significantes para hipoglicemia noturna ($p = 0,006$), enquanto que a NPH não ($p = 0,123$). Quanto aos eventos adversos (EAs), 27 foram relatados por 19 pacientes (22,3%) no grupo tratado com GLA e 25 EAs foram relatados por 13 indivíduos (15,1%) no grupo em uso da NPH (BOLLI *et al.*, 2009).

Uma revisão sistemática (RS) com meta-análise incluiu 35 ECR com a participação de 4.206 pacientes que comparou a eficácia e segurança de vários análogos de longa ação vs. NPH e insulina humana regular em adultos maiores de 18 anos com DM1. No quesito eficácia e segurança, o uso do GLA não resultou em diferenças estatisticamente significantes nos valores de HbA1c e hipoglicemia quando comparada a NPH (SANCHES *et al.*, 2013).

Em outra RS com meta-análise, na qual foram recuperados 23 ECR, com a participação 6787 indivíduos, a HbA1c só teve resultados estatisticamente significantes favorecendo aos análogos, nos estudos que duravam entre três a seis meses (ensaios curtos ou longos não mostraram melhor controle). Foi observada melhora no controle nas hipoglicemias noturnas com GLA, no entanto quando foi mensurado os episódios totais de hipoglicemia, independente da hora do dia, não houve diferença entre os grupos. A conclusão do estudo sugere que há apenas benefícios clínicos modestos com o uso de análogos de insulina de longa duração. Vale ressaltar que a maioria dos estudos, dos 23 incluídos, foram financiados pela indústria farmacêutica, ou seja, conflito de interesse (VARDI *et al.*, 2008).

Existem evidências ainda mais recentes, acerca do uso do GLA para DM1, com conclusões semelhantes com as elencadas anteriormente. Onze estudos de coorte com 11.426 participantes, foram incluídos em uma revisão RS com meta-análise, em que foram relatados melhores controles de HbA1c com GLA, porém com valores acima de 7% e apenas em estudos com seguimentos longos. A ocorrência de hipoglicemia grave foi menor com GLA que com NPH. A meta-análise por subgrupo de financiamento da pesquisa mostrou que estudos sem financiamento da indústria farmacêutica mostraram não haver diferença entre NPH e GLA, porém quando os estudos que relataram conflitos de interesse os resultados foram favoráveis ao GLA. Em síntese, os autores concluíram que ao analisar o custo das outras alternativas terapêuticas, principalmente NPH, mais atraentes financeiramente para o tratamento do DM1, não há evidência substancial que alicerce o favorecimento com o tratamento com GLA (MARRA *et al.*, 2016).

Outro estudo de RS, que recuperou oito ECR com a presença de 1591 participantes, não conseguiu encontrar qualquer benefício clínico superior do GLA em comparação com NPH. A RS apontou ainda, que dado o custo mensal elevado e a falta de evidências acerca das vantagens terapêuticas, o fabricante do GLA deve apresentar aos gestores do SUS justificativas plausíveis sobre seu custo elevado, pois a relação custo-eficácia favorece a insulina NPH. E por fim os autores sugeriram um desinvestimento para os gestores de MG, caso não ocorra redução dos preços pelos fabricantes (CAIRES DE SOUZA *et al.*, 2014).

1.4 Qualidade de Vida de pacientes com Diabetes *Mellitus* Tipo 1

Existem diversos tipos de instrumento para mensurar a QV de portadores de DM. Esses produzem medidas importantes e indicadores para investigação de sintomas e mudanças que podem ocorrer na convivência crônica com a doença. Os instrumentos têm se mostrando como importantes ferramentas para identificação de problemas relacionados ao DM, como a não adesão ou aceitação da doença e na avaliação do sofrimento emocional do diabético associado com a cronicidade do DM ao longo da vida. Os instrumentos podem ser divididos principalmente em: escalas específicas (validados especificamente para mensurar a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde – QVRS de portadores de DM1, DM2 ou ambos) e escalas genéricas (validados para mensurar QV para as diversas condições de saúde), que podem ser usados no DM (CURCIO *et al.*, 2011).

Um aspecto importante e também um limitador do uso de instrumentos de QV ou QVRS é devido a sua validação ser realizada principalmente em língua inglesa, o que dificulta sua extrapolação para outros países. Para tanto, é necessário à realização da tradução cultural do instrumento, um processo complexo, porque a simples tradução linguística não leva em consideração o contexto cultural e o estilo de vida dos indivíduos (incluindo o econômico e social). Dentro dos instrumentos traduzidos e validados para o Brasil com escalas genéricas utilizados no DM, podem-se destacar: o *EuroQol* com 5 dimensões e 3 níveis (EQ-5D-3L), *Quality of Well-Being Scale* (QWB), *The Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey* (SF-36) e *World Health Organization Quality of Life* (WHOQOL-Bref). Nos relacionados diretamente com as escalas para DM traduzidos e validados para Brasil temos: *Diabetes Mellitus Knowledge* (DKN-A); *Diabetes Attitudes Questionnaires* (ATT-19); *Diabetes Quality of Life* (DQOL – Brasil), *Diabetes 39* (D-39); *Insulin Management Diabetes Self-efficacy* (IMDSES), *Problem Areas in Diabetes* (B-PAID) ambos para DM1 e DM2, *Diabetes Quality of Life for Youths* (DQOLY- Brasil) exclusivamente para DM1; *Summary of Diabetes Self-Care Activities Questionnaire* (QAD) para uso específico em DM2 (FLECK *et al.*, 2000; AGUIAR *et al.*, 2008; CURCIO *et al.*, 2011).

Os fatores que afetam a QV de pacientes com DM1 são multivariadas. Uma revisão evidenciou que existe diferenças entre a QV de homens e mulheres com DM1, em que as mulheres tendem a reportar maiores prejuízos em relação aos homens. A etnia e idade também demonstram uma forte relação com a QV, jovens brancos possuem uma melhor QV quando comparados com outras etnias. Comorbidades como a depressão/ansiedade, foram associadas com um maior comprometimento da QV de pessoas com DM1. A insulinoaterapia também demonstrou diferentes escores de QV entre usuários de insulina regular e lispro, em que usuários da segunda reportaram melhor QV quando comparados aos tratados com regular. Em relação aos dispositivos (bomba de insulina) não foi notada modificações na QV. O controle da glicemia capilar juntamente com a contagem de carboidratos pode melhorar os escores de QV, dados semelhantes foram encontrados em um controle efetivo da HbA1c ($\leq 7\%$). Outros achados demonstram que a QV de indivíduos com DM1 é diretamente comprometida com a falta de suporte emocional da família. Por fim, os episódios de hipoglicemia grave foram relacionados com a piora na avaliação da QV (NOVATO; GROSSI, 2011).

Outros aspectos importantes relacionados a uma melhor percepção da QV, dos pacientes com DM, é quanto ao acesso aos serviços de saúde, pois indivíduos que dispõem de serviços ruins ou de difícil acesso possuem valores menores no escore nos instrumentos de QV. A atividade física, feita de forma regular, possuem benefícios significativos na QV dos pacientes, sendo bem relatada na literatura por proporcionar uma melhor QV aos indivíduos, bem como um melhor controle clínico do DM1, principalmente da HbA1c (COSTA; VIEIRA, 2015).

Em um estudo de base populacional utilizando o EQ-5D-3L para mensurar a QV de 3500 pacientes com DM1, durante 24 meses, que contou com a participação de 28 clínicas em 20 cidades das regiões Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-oeste do Brasil, foi utilizado um modelo de regressão múltipla, no qual a utilidade do EQ-5D-3L foi usada como variável resposta e como variáveis explicativas: HbA1c, prática de atividade física, tempo de diagnóstico do DM1, idade e complicações micro e macrovasculares. Os resultados demonstraram que todas as variáveis combinadas foram capazes explicar apenas 7,1% da QV para DM1, apensar da importância da HbA1c para o modelo. Nesse sentido, uma redução de 1% de HbA1c pode conduzir a uma elevação do ponto 1.5 do estado geral de saúde. Além disso, na análise *post-hoc* foi evidenciado que a região Norte-Nordeste apresenta um índice mais alto na avaliação do estado geral de saúde em comparação com o Sudeste, inclusive com um autorrelato de menor ansiedade-depressão em comparação com as outras regiões do país (BRAGA DE SOUZA *et al.*, 2015).

Aspectos inerentes ao uso da insulina são associados à diminuição da QV em pacientes com DM1. A apresentação das insulinas (seringa ou caneta), usadas para realização do tratamento, dor, dificuldades com as injeções diárias na forma subcutânea, ganho de peso, dentre outros EAs potencialmente relacionadas com o comprometimento da QV. Salienta-se que o bem-estar emocional do paciente pode interferir diretamente na adesão insulinoterapia (HARTMAN, 2008).

Do ponto de vista da comodidade, a terapia com análogos de insulina parece levar vantagem. Em um estudo envolvendo adolescentes com DM1, aqueles que não cumpriram as metas de controle de glicose pelo uso de múltiplas doses de insulina regular, foi dada de mudanças para o tratamento com lispro. Após doze meses, os adolescentes que tinham mudado para lispro obtiveram a mesma falta de controle metabólico, porém menos dificuldade em lidar com DM, inclusive com menor comprometimento na QV e com menor preocupação relacionada à doença do que aqueles que utilizaram insulina

regular. O conforto com esse tipo de tratamento vem sendo relacionado com a flexibilidade nas refeições (pode ser administrado imediatamente antes da ingestão de alimentos ou depois de comer), com possíveis diminuições na frequência de hipoglicemias, principalmente a noturna, e a liberdade de adaptar o regime posológico ao estilo de vida (HARTMAN, 2008).

Uma das hipóteses sobre a efetividade superior do GLA em relação à NPH, além da diminuição das crises de hipoglicemia, é a maior QV com uso da primeira em relação a segunda. No ECR, que contou com a participação de 175 pacientes e 24 semanas de duração, não houve diferença estatisticamente significantes na QV mensurada pelo instrumento *Well-Being Enquiry for Diabetics* (WED) entre o grupo que utilizou GLA associada à lispro e o grupo que utilizou NPH associada à lispro (BOLLI *et al*, 2008).

Outro ERC, do tipo permuta, com 32 duas semanas de seguimento com 48 pacientes com DM1, 22 randomizados para GLA mais lispro para o primeiro período de tratamento e 26 com a NPH associada a insulina humana, mensurou a QV de 18 homens e 30 mulheres, com idades entre 18-65 anos. Vale salientar, alguns dos participantes recrutados tinham treinamento quanto a sua alimentação, e portando no ajuste da insulina por contagem de carboidratos, permitindo uma considerável liberdade na dieta. A QV foi avaliada com *Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQs) e o impacto do DM na QV pelo *The Audit of Diabetes Dependent Quality of Life* (ADDQoL). Apenas no domínio de satisfação com o tratamento, mensurados pelo instrumento DTSQs, os pacientes que usavam GLA mais lispro obtiveram um maior escore de QV ($32,3 \pm 0,7$) em comparação à NPH ($23,7 \pm 0,7$), resultados estatisticamente significantes ($p < 0,001$). A QV mensurada pelo instrumento ADDQoL no grupo da NPH foi menor, com significância estatística em todos os domínios, em relação ao GLA: vida social ($-0,8 \pm 0,2$ vs. $-1,8 \pm 0,2$, $p = 0,007$), vida sexual ($-0,8 \pm 0,2$ vs. $-1,5 \pm 0,2$, $p = 0,023$), a reação da sociedade ($-0,7 \pm 0,1$ vs. $-1,1 \pm 0,1$, $p = 0,048$), prazer em comer ($-1,6 \pm 0,1$ vs. $-2,1 \pm 0,1$, $p = 0,014$). Porém, não foi evidenciado um controle na HbA1c desejável comparando-se GLA vs. NPH (SIMON *et al*, 2008).

O ECR que contou a participação 47 pacientes (associados a um grupo controle com 40 indivíduos usando exclusivamente NPH) e um ano de seguimento, com permuta entre o tratamento com NPH para o GLA, no qual foi usado o instrumento WED para mensurar a QV. Foi contato um melhor escore de QV no grupo do GLA em comparação

a NPH, porém ligada apenas a satisfação do tratamento. E não foi verificado um controle glicêmico adequado da HbA1c pelo GLA vs. NPH (MANINI *et al.*, 2006).

Em uma RS com meta-análise que incluiu 39 estudos, apenas um ECR avaliou a QV em pacientes que utilizaram GLA ou NPH. Em 24 semanas de seguimento, a QV não diferiu entre GLA uma vez por dia e NPH duas vezes ao dia (TRICCO *et al.*, 2014).

Outras duas RS demonstraram conclusões parecidas. A primeira recuperou dois ECR com 28 semanas de acompanhamento que utilizou DTSQs e ADDQoL, comparando a insulina GLA vs. NPH. Apenas no domínio satisfação com tratamento foram observados resultados favoráveis ao GLA comparando-se a NPH (VARDI *et al.*, 2008). A segunda RS que contou com a inclusão de 68 ECR, apenas um avaliou a QV entre GLA e NPH, não sendo comprovada diferenças estaticamente significantes (SINGH *et al.*, 2009).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a QV de pacientes com DM1 em tratamento com GLA vs. NPH.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão sistemática da QV de pacientes com DM1 tratados com GLA vs. NPH (Artigo 1);
- Avaliar a QV de pacientes com DM1 que fazem uso do GLA em comparação aos tratados com NPH (Artigo 2).

3 MÉTODOS

3.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

3.1.1 FORMULAÇÃO DA PERGUNTA

Pergunta: O uso do análogo de insulina GLA no tratamento de pacientes com DM1, comparado a insulina NPH, melhora a escala de QV?

Quadros 2 - Formulação da pergunta da revisão sistemática utilizando o acrônimo PICO (Pacientes, Intervenção, Comparador e Desfecho – *Outcomes*).

P	DM1
I	GLA
C	NPH
O	QV e Controle Glicêmico

Desenhos de estudos: ECR e estudos de coorte (concorrentes e não concorrentes).

3.1.2 SELEÇÃO DE ESTUDOS

Crítérios de Inclusão

ECR e estudos observacionais (concorrentes e não concorrentes), cujos participantes sejam pacientes portadores de DM1 e que avaliem preparações de análogo GLA vs. NPH.

População

Pessoas de qualquer idade ou sexo que foram diagnosticados com DM1 usando critérios aceitos pelas principais diretrizes nacionais e internacionais (ADA, 2017; CDA, 2013; SBD, 2016).

Tipo de Intervenção

GLA (100 UI/mL 1 ou 2X ao dia) por via subcutânea, acompanhada de alguma insulina de ação rápida ou análogo de ação ultrarrápida (Insulina Regular, Análogos Lispro, Aspart ou Glulisina) vs. NPH (100 UI/mL 1, 2, ou 3X ao dia) por via subcutânea, acompanhada de alguma insulina ou análogo de ação rápida (Insulina Regular ou análogos Lispro, Aspart ou Glulisina).

Comparação

GLA vs. NPH

Medidas de Resultados

Serão avaliados os seguintes desfechos:

Desfechos Primários

1. QV

Desfechos Secundários

2. Concentração sanguínea de HbA1c (ou glicosilada);

CrITÉRIOS de Exclusão

Serão excluídos estudos de coorte e ECRs que não relacionaram o desfecho de QV; estudos com hipoglicemiantes orais concomitantes à insulino-terapia em pacientes com DM1; estudos com amostra igual ou inferior a 30 indivíduos ou que tiveram tempo de seguimento inferior a quatro semanas (MARA *et al.*, 2016).

3.1.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Para a recuperação dos artigos, serão utilizadas as bases de dados eletrônicas: MEDLINE (Pubmed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Cochrane Library e EMBASE, sem restrição de idiomas. Serão utilizadas diversas combinações de termos para formular a estratégia de busca como: DM1, GLA, NPH e QV. Além disso, será realizada uma busca manual em importantes revistas da área de QV e DM, bem como uma ampla busca na literatura cinzenta.

3.1.4 QUALIDADE METODOLÓGICA

Será usada a escala *Newcastle-Ottawa* (ANEXO I) para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos de coorte (WELLS *et al.*, 2005).

Para a avaliação dos riscos de viés dos ensaios clínicos será usada a recomendação atual da Colaboração Cochrane (ANEXO II) (HIGGINS; GREEN, 2011).

3.2 ESTUDO TRANSVERSAL

3.2.1 Delineamento, Período e Local

Será conduzido um estudo transversal, do tipo analítico, durante o mês de março de 2017 no estado MG com uma amostra de 401 pacientes com DM1 tratados com GLA, integrante do projeto de pesquisa “Qualidade de vida e análise de custo-utilidade de pacientes acometidos por diabetes *mellitus* tipo 1, usuários de insulina Glargina”. Para efeitos de comparação será utilizado uma amostra de 179 pacientes portadores de DM1 tratados com insulina NPH de uma parte do banco de dados do projeto Dia a Dia, com amostra domiciliar, “Uma avaliação epidemiológica e econômica dos esquemas terapêuticos utilizados no tratamento do diabetes *mellitus* em Minas Gerais” (RIBEIRO DA SILVA *et al.*, 2016)

3.2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Entrarão na amostra pacientes com diagnóstico de DM1, > 18 anos e em uso do GLA por um período ≥ 6 meses. E como critério de exclusão, pacientes com diagnóstico de transtornos mentais (excetuando-se a depressão e bipolaridade), acamados, pacientes com déficit cognitivo e mulheres grávidas ou amamentando.

3.2.3 Questionários

Foi construído um questionário estruturado constituído por sete blocos:

1. Sociodemográfico (APENDICÊ B);
2. Critério de Classificação Econômica do Brasil (CCEB) (ANEXO III);
3. Ocupacional (APENDICÊ C);
4. Estilo de Vida, Clínico e de Acesso aos Serviços de Saúde (APENDICÊ D);
5. Instrumento Genérico de Qualidade de Vida (EQ-5D-3L) (ANEXO IV);
6. Instrumento Específico de Qualidade de Vida Relacionado à Saúde (DQOL) (ANEXO V);
7. Farmacoterapêutico (APENDICÊ E).

3.2.4 Questões Éticas

Considerando o ser humano como portador de valores e crenças é de fundamental importância que ele seja respeitado em toda sua plenitude nesse estudo. Partido desse pressuposto, para a realização de uma pesquisa é necessário o respeito de preceitos e normas éticas. Logo, essa pesquisa tem como princípio o seguimento da normatização disposta na Resolução Nº 466 de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (APENDICÊ A), sendo aprovada pelo Comité de Ética e Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) com CAAE 55876816.0.0000.519 e parecer 1.572.257 (ANEXO VI).

4 ARTIGO 1

QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM DIABETES TIPO 1 EM USO DO ANÁLOGO DE INSULINA GLARGINA COMPARADA COM A INSULINA NPH: REVISÃO SISTEMÁTICA E IMPLICAÇÕES POLÍTICAS¹

ALMEIDA PHRF^{1,2}, SILVA TBC^{1,2}, ACURCIO FA^{1,2}, GUERRA JÚNIOR AA^{1,2},
ARAÚJO VE^{1,2}, DINIZ LM³, GODMAN B^{4,5,6}, ALMEIDA AM^{1,2}, ÁLVARES J^{1,2}.

1Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627 - Campus Pampulha, CEP 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Email: henriqueribeiro.farm@gmail.com.

2Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES)

3Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

4Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Strathclyde, Glasgow, UK.

5Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge, SE-141 86, Stockholm, Sweden.

6Liverpool Health Economics Centre, University of Liverpool Management School, Liverpool, UK.

Correspondência:

Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, bloco 2, 1º andar, sala 1023, Belo Horizonte, Minas Gerais CEP 31270-901, Brasil.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O análogo de insulina Glargina (GLA) está disponível como uma das opções terapêuticas para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) para aumentar o controle glicêmico. Estudos têm demonstrado que uma diminuição na frequência de episódios hipoglicêmicos poderia melhorar a qualidade de vida (QV) de pacientes diabéticos. No entanto, existem diferenças consideráveis de custo de aquisição entre as diferentes insulinas. Consequentemente, é necessário avaliar seu impacto na QV para fornecer futuras orientações às autoridades de saúde. **MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão sistemática (RS) de múltiplos bancos de dados, incluindo: Medline, LILACS, Cochrane e EMBASE, com várias combinações de termos envolvendo ensaios clínicos randomizados (ECR) e coortes, bem como pesquisas manuais e na literatura cinza. Como medida de desfecho primário foi usado uma mudança na QV. A qualidade dos estudos e o risco de viés, também foram avaliados. **RESULTADOS:** Oito estudos foram incluídos na RS de 634 publicações recuperadas. Foram utilizados oito instrumentos diferente de QV (dois genéricos, dois mistos e quatro específicos), nos quais o instrumento *Diabetes*

¹ Este artigo foi publicado na revista The Patient - Patient-Centered Outcomes Research (APÊNDICE F).

Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) foi o mais usado. A RS não mostrou diferenças significativamente consistentemente, em termos de QV, seja como parte de subconjuntos ou combinados em uma única pontuação, com o uso do GLA *versus* insulina *Neutra Protamina Hagedorn* (NPH). Somente na satisfação do paciente, medida pelo DTSQ, foi visto um resultado consistentemente melhor com GLA *versus* NPH insulina, mas não usando o instrumento *Well-being Inquiry for Diabetics* (WED). No entanto, nenhum dos estudos de coorte marcou um máximo na escala de Newcastle-Ottawa para a qualidade, e eles geralmente eram de qualidade moderada com viés nos estudos. **CONCLUSÃO:** Não houve diferença consistente na QV ou nos resultados relatados pelo paciente nos oito estudos recuperados. Em vista disso, o atual diferencial de preços entre o GLA e a NPH no Brasil não pode ser justificado, diante dos resultados achados neste estudo.

Palavras-Chave: Diabetes Mellitus Tipo 1, Insulina Isófana, Insulina Glargina, Qualidade de Vida, Revisão Sistemática.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Insulin analog glargine (GLA) has been available as one of the therapeutic options for patients with type 1 diabetes mellitus to enhance glycemic control. Studies have shown that a decrease in the frequency of hypoglycemic episodes improves the quality of life (QoL) of diabetic patients. However, there are appreciable acquisition cost differences between different insulins. Consequently, there is a need to assess their impact on QoL to provide future guidance to health authorities. **METHOD:** A systematic review (SR) of multiple databases including Medline, LILACS, Cochrane, and EMBASE databases with several combinations of agreed terms involving randomized controlled trials (RCT) and cohorts, as well as manual searches and gray literature, was undertaken. The primary outcome measure was a change in QoL. The quality of the studies and the risk of bias was also assessed. **RESULTS:** Eight studies were eventually included in the SR out of 634 publications. Eight different QoL instruments were used (two generic, two mixed, and four specific), in which the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) was the most used. The SR did not consistently show any significant difference overall in QoL scores, whether as part of subsets or combined into a single score, with the use of GLA *versus* Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insulin. Only in patient satisfaction measured by DTSQ was a better result consistently seen with GLA *versus* NPH insulin, but not using the Well-being Inquiry for Diabetics (WED) scale. However, none of the cohort studies scored a maximum on the Newcastle–Ottawa scale for quality, and they generally were of moderate quality with bias in the studies. **CONCLUSION:** There was no consistent difference in QoL or patient-reported outcomes when the findings from the eight studies were collated. In view of this, we believe the current price differential between GLA and NPH insulin in Brazil cannot be justified by these findings.

Key Words: Type 1 Diabetes Mellitus, Isophane Insulin, Glargine Insulin, Quality of Life, Systematic Review.

Conceitos chaves

- No Brasil, a insulina glargina (GLA) está disponível como uma opção de tratamento *versus* insulina Neutral Protamine Hagedorn (NPH), durante vários anos, para melhorar o controle glicêmico e a qualidade de vida (QV) dos pacientes como uma apresentação mais fácil de administrar do que a insulina NPH.
- A revisão sistemática não mostrou uma diferença significativamente consistente nos escores de QV entre a GLA *versus* NPH. Somente na satisfação dos pacientes medida pelo instrumento *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* foi visto um resultado melhor com GLA *versus* insulina NPH. No entanto, os estudos não obtiveram uma boa qualidade.
- Com base nesses achados, acredita-se que a atual diferença de preços entre as duas preparações de insulina no Brasil, não pode ser justificada dentro de um sistema universal de saúde.

INTRODUÇÃO

O Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença crônica, complexa e que exige cuidados médicos contínuos. O DM pode ser subdividido em vários tipos etiológicos, destacando-se DM tipo 1 (DM1) e DM tipo 2 (DM2) como os mais prevalentes ⁽¹⁾. O DM1 é caracterizado pela destruição das ilhotas de Langerhans e das células *beta* 1 secretoras da insulina no pâncreas mediada por resposta imune e seu tratamento é baseado na reposição da insulina deficiente ou inexistente ⁽²⁾.

Existe uma gama de insulinas para o tratamento do DM1, dentre elas temos a insulina Neutral Protamine Hagedorn (NPH) que possui um perfil de ação intermediário, e o análogo de insulina Glargina (GLA) que possui um perfil de longa duração ^(1,2). A NPH geralmente é o tratamento de primeira escolha quando o diagnóstico do DM1 é confirmado, em virtude de os custos serem sensivelmente mais baixos do que os análogos e com eficácia similar ⁽³⁻⁷⁾.

O GLA foi desenvolvido como uma alternativa melhor que à insulina basal, visando uma preparação sem pico e com ação prolongada, que mimetiza a secreção de insulina de indivíduos sem DM. Isso resultou em uma diminuição nos episódios de hipoglicemia, bem como um melhor controle glicêmico, principalmente para a hemoglobina glicada

(HbA1c), em comparação com insulina NPH em algumas publicações⁽⁸⁻¹²⁾, pois a HbA1c é o principal preditor da eficácia do tratamento com DM1. O monitoramento e manutenção da HbA1c nos níveis $\leq 7\%$ é fundamental para reduzir as complicações crônicas microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovasculares (doença arterial periférica, doença carotídea e doença arterial coronariana), bem como complicações agudas, que incluem episódios de hipoglicemia e hiperglicemia associadas ao DM1^(2, 13).

No entanto, em duas revisões sistemáticas (RS), não foram encontrados benefícios para o GLA em comparação com a insulina NPH para a principal medida de resultado, HbA1c, tanto em termos de eficácia quanto de segurança^(4, 14). Resultados semelhantes foram observados em um recente estudo de coorte no Brasil⁽¹⁵⁾. A diferença nos achados, podem ser em parte explicados devido ao financiamento dos estudos, pois estudos com conflitos de interesse favorecem o GLA *versus* (vs.) os estudos sem conflitos de interesse⁽¹⁴⁾. Outro aspecto importante é a diferença de preço entre o GLA e NPH. No estado de Minas Gerais (MG), houve um aumento aproximadamente de 300% no custo do tratamento com as insulinas para a Secretária Estadual de Saúde, após a incorporação do GLA. Isso resultou em aproximadamente US\$ 6 milhões gastos em insulinas em 2012, devido a diferença de preço entre NPH e GLA no Brasil ser mais de 500%^(4, 15).

A qualidade de vida (QV) é definida, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como uma forma de medir a percepção do indivíduo sobre sua posição de vida, aspectos culturais, objetivos pessoais e preocupações⁽¹⁶⁾, sendo fundamental para a compreensão da noção de saúde. Consequentemente, esta é uma variável importante na prática clínica, bem como para as decisões sobre a definição de prioridades e alocação de recursos em saúde. A mensuração do impacto de diferentes tratamentos sobre a QV, bem como a sua melhoria, é um dos resultados humanísticos esperados das práticas de saúde e de políticas públicas nos campos de promoção da saúde e da prevenção de doenças, especialmente doenças crônicas como DM1^(16, 17). Vários instrumentos são utilizados para avaliar o impacto de diferentes tratamentos na QV de pacientes com DM⁽¹⁸⁾. O controle efetivo do DM1 e uma insulinoterapia com poucos problemas, tendem a influenciar de forma positiva a QV dos pacientes⁽¹⁹⁻²²⁾.

Existe a hipótese que o uso do GLA vs. insulina NPH promova uma melhor QV, uma vez que o GLA pode levar a uma diminuição dos episódios de hipoglicemia e também causaria menor desconforto aos pacientes. Várias RS foram realizadas anteriormente,

para avaliar as diferenças de eficácia e segurança do GLA vs. NPH ^(14, 23-25). No entanto, não identificamos quaisquer RS na literatura que mensurem o impacto na QV dos pacientes, como desfecho primário, embora outro estudo tenham avaliado o impacto do DM1 na QV relacionada à saúde dos pacientes (QVRS) ⁽¹⁷⁾. Além disso, Plank et al. ⁽²³⁾, em sua RS, também avaliou o impacto das diferentes insulinas na QV dos pacientes, mas não encontrou evidência de melhora nos escores dos pacientes com o GLA vs. NPH com os instrumentos utilizados. Vardi et al. ⁽²⁴⁾ em sua RS para a Colaboração Cochrane, mostraram maiores pontuações na satisfação do paciente favorecendo o GLA; no entanto, ao usar o instrumento *Audit of Diabetes Dependent Quality-of-Life Questionnaire* (ADDQoL), não foram observadas diferenças entre as duas insulinas. A avaliação do impacto das duas insulinas na QV é importante, tendo em vista as diferenças atuais nos custos de aquisição entre o GLA e a NPH no Brasil e a necessidade de maximizar o ganho em saúde em um cenário de recursos finitos na atual situação econômica. Consequentemente, buscamos avaliar o impacto na QV dos pacientes com DM1 usando o analógo de insulina GLA ou a insulina NPH por meio de um RS de ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais. As descobertas serão usadas para seguir orientando preços e outras estratégias para insulinas no Brasil para ajudar a maximizar o uso dos recursos disponíveis para esses pacientes. No Brasil, a CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS), atualmente, avalia possíveis incorporações e o financiamento de novos medicamentos com base em sua eficácia, efetividade, segurança, custos e impacto orçamentário vs. medicamentos já pradronizados atualmente para populações definidas ou uma população mais ampla. Sendo, baseado em evidências publicadas. Posteriormente, no nível estadual, as comissões, incluindo a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) em Minas Gerais, avaliam o seu valor relativo em relação aos padrões de tratamento atuais, para inclusão ou não, do esquema terapeutico na esfera estadual ⁽⁴⁾.

MÉTODOS

Uma RS da literatura foi desenvolvida conforme as diretrizes metodológicas do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis: the (PRISMA)* ⁽²⁶⁾. As RSs são vistas como importantes para a pesquisa científica, pois geralmente refletem a melhor evidência em um tópico, com os resultados subsequentemente utilizados, para melhorar os tratamentos e as decisões políticas, sempre que pertinente.

O protocolo da RS foi registrado na base PROSPERO (*International Prospectiv Register of Ongoing Systematic Reviews*) sob nº CRD42016046875 (https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_reord.asp?ID=CRD42016046875).

Bases de Dados e Estratégia de Busca

Foram selecionadas publicações disponíveis até janeiro de 2017 nas bases de dados: MEDLINE (Pubmed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Cochrane Library e EMBASE. Várias combinações de termos foram utilizadas seguindo a estratégia PICO (*population, intervention, comparison and outcome*): DM1, GLA, NPH e QV (Tabela 1). Como complementação da busca eletrônica foi feita uma busca manual em todos os estudos incluídos, bem como nos periódicos *Diabetes Care* e *Quality of life Research*, nas edições dos anos de 2000 até dezembro de 2016, realizada por dois revisores independentes. Também foi realizada uma busca de estudos na literatura cinzenta na Biblioteca Digital da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), no banco de teses e dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível superior (CAPES) e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações. A Tabela 1 descreve a visão geral da estratégia de pesquisa na base eletrônica Medline (PubMed), com mais detalhes no Apêndice 1 (veja material suplementar eletrônico). Os termos-chave incluíram foram DM1, GLA, NPH e QV.

Tabela 1- Estratégias de busca dos estudos recuperados em janeiro 2017.

Bases Eletrônicas	Estratégia de busca	Estudos Recuperados
Medline(Pubmed)	((((((((((((((((Diabetic Ketoacidosis[MeSH Terms]) OR Diabetes Mellitus, Type 1[MeSH Terms]) OR Diabetes Mellitus, Insulin*Dependent[Text Word]) OR Insulin-Dependent Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Juvenile-Onset Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Type 1 Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Sudden-Onset Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Diabetes Mellitus, Type I[Text Word]) OR IDDM[Text Word]) OR Insulin*Dependent Diabetes Mellitus 1[Text Word]) OR Juvenile*Onset Diabetes[Text Word]) OR Brittle Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Ketosis-Prone Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Diabetes, Autoimmune[All Fields] AND Text Word) OR Autoimmune Diabetes[Text Word]) NOT diabetes insipidus[MeSH Terms])) AND (((((((Insulin, Isophane[MeSH Terms]) OR Isophane Insulin[Text Word]) OR NPH Insulin[Text Word]) OR NPH[Text Word]) OR Protamine Hagedorn Insulin[Text Word]) OR Neutral Protamine Hagedorn Insulin[Text Word])) OR (((((((LY2963016 insulin glargine [Supplementary Concept]OR glargine[Text Word]) OR lantus[Text Word]) OR insulin glargine[Text Word]) OR HOE*901[Text Word])) OR "Insulin, Long-Acting"[Mesh])) AND (((((((((((((((((((((((("quality of life"[MeSH Terms]) OR "quality of life"[Text Word]) OR "life qualities"[Text Word]) OR "life quality"[Text Word]) OR "health related quality of life"[Text Word]) OR "qol"[Text Word]) OR "hrqol"[Text Word]) OR "hrqol"[Text Word]) OR ("quality of well being scale self administered"[Text Word] OR "quality of well being scale self administeredqwsa"[Text Word])) OR "qwb-sa"[Text Word]) OR "euroqol"[Text Word]) OR "eq 5d"[Text Word]) OR "eq 5d 3l"[Text Word]) OR "the medical outcomes study 36 item short form health survey"[Text Word]) OR "sf 36"[Text Word]) OR "world health organization quality of life"[Text Word]) OR ("whoqol"[Text Word] OR "whoqol 100"[Text Word] OR "whoqolbref"[Text Word] OR "whoqolbref questionnaire"[Text Word])) OR "quality adjusted life years"[Text Word]) OR "qalys"[Text Word]) OR "nottingham health profile"[Text Word]) OR ("sickness impact profile"[Text Word] OR "sickness impact profile sip"[Text Word])) OR "dartmouth coop"[Text Word]) OR "hrql"[Text Word]) OR "health utilities index"[Text Word]) OR "hui"[Text Word]) OR "short form 6d"[Text Word]) OR "sf 6d"[Text Word]) OR ("diabetes 39"[Text Word] OR "diabetes 39 questionnaire"[Text Word])) OR ("diabetes quality of life measure"[Text Word] OR "diabetes quality of life questionnaire"[Text Word])) OR "dqol"[Text Word]) OR ("audit of diabetes dependent quality of life"[Text Word] OR "audit of diabetes dependent quality of life addq"[Text Word])) OR ("addqol"[Text Word] OR "addqol questionnaire"[Text Word])) OR "diabetes attitude scale"[Text Word]) OR "diabetes knowledge test"[Text Word]) OR ("diabetes empowerment scale"[Text Word] OR "diabetes empowerment scale short"[Text Word] OR "diabetes empowerment scale short form"[Text Word])) OR ("michigan neuropathy screening instrument"[Text Word] OR "michigan neuropathy screening instrument questionnaire"[Text Word])) OR ("diabetes treatment satisfaction questionnaire"[Text Word] OR "diabetes treatment satisfaction questionnaire score"[Text Word] OR "diabetes treatment satisfaction questionnaire scores"[Text Word] OR "diabetes treatment satisfaction questionnaire status"[Text Word] OR "diabetes treatment satisfaction questionnaire status version"[Text Word]))	259

Seleção dos Estudos e Critérios de Elegibilidade

Foram selecionados ECRs e estudos de coorte (concorrentes e não concorrentes) para a RS, a partir dos artigos recuperados, que avaliaram o impacto da QV do GLA vs. NPH em pacientes com DM1.

Excluimos estudos de coorte e ECRs que não avaliaram QV como a principal medida de resultado, estudos com medicamentos hipoglicemiantes orais concomitantes com insulina em pacientes com DM1, bem como estudos com uma amostra de 30 indivíduos ou menos ou que tiveram um acompanhamento tempo < 4 semanas. Quatro semanas foi considerado o tempo mínimo para medir efetivamente o impacto dos diferentes tratamentos na QV dos pacientes com base no estudo desenvolvido por Mara et al ⁽¹⁴⁾.

Coleta e Análise de Dados

Inicialmente, os estudos recuperados nas bases de dados foram alocados em uma única base para excluir aqueles duplicados pelo *software* EndNote. Posteriormente, dois revisores independentes PA e TS avaliaram os títulos (Fase 1), os resumos (fase 2) e o texto completo (fase 3). Um terceiro revisor (VA) foi solicitado para resolver possíveis discordâncias. As características sociodemográficas dos pacientes, o período de tratamento e QV foram extraídos em duplicata em questionário, previamente formulado e testado no Excel, para esse fim. Realizou-se uma síntese qualitativa dos estudos, uma vez que a heterogeneidade dos instrumentos de QV e os dados não permitiram a síntese quantitativa, como nas outras RS anteriores publicadas, que se concentraram em eficácia ou efetividade ao medir a HbA1c e os episódios de hipoglicemia ^(14, 23-25).

A qualidade metodológica dos estudos de coorte foi avaliada utilizando a escala *Newcastle-Ottawa*. Esta escala foi originalmente desenvolvida para avaliar a qualidade dos estudos observacionais. Contém oito itens, compondo as seguintes perguntas: a representatividade da amostra na coorte exposta, a seleção da coorte não exposta, a exposição pelo tipo de medida utilizada (por exemplo: registros de serviços de saúde ou entrevistas estruturadas), se o resultado de interesse foi avaliado de forma adequada, ou seja, o acompanhamento do estudo foi suficientemente longo para que a hipótese dos resultados ocorresse, e se houve um acompanhamento adequado das coortes. As estrelas

são atribuídas a cada item completo, sendo o maior número possível nove estrelas. Uma pontuação acima de seis significa que o estudo tem alta qualidade metodológica ⁽²⁷⁾.

Para avaliar o risco de viés em ECRs, foi usada a recomendação atual da colaboração Cochrane pelo *software Revman (Review Manager 5.3)*. A ferramenta de risco de viés possui sete domínios, sendo distribuídos em: geração de sequência aleatória, ocultação de alocação, cegamento de participantes e profissionais, resultados incompletos, relatório de resultados e outras fontes de viés ⁽²⁸⁾. As fontes de financiamento para os estudos identificados foram examinadas para possíveis fontes de viés, uma vez que a influência disso sobre os achados e suas implicações foi observada em uma RS realizada anteriormente comparando os diferentes tipos de insulina ⁽¹⁴⁾. Os conflitos de interesse, estudo com financiamento por parte de um dos fabricantes de qualquer umas das insulinas, ou se algum dos autores estiveram relacionados à indústria farmacêutica ou se tiveram proventos advindos da indústria, foram examinados e explorados como resultados.

Escalas de Qualidade de Vida

Uma série de escalas de QV foram usadas na literatura para avaliar o impacto de diferentes opções de tratamento na QV dos pacientes em estudos, incluindo instrumentos genéricos e específicos para a doença. As escalas mais prevalentes utilizadas para estudos que avaliam a QV de pacientes com DM incluem:

- O instrumento misto *Well-Being Questionnaire 28 (W-BQ28)*, que possui os seguintes domínios: percepção positiva de bem-estar, percepção negativa de bem-estar, energia e estresse. Para a parte específica, estes incluíram a percepção positiva do bem-estar relacionado ao DM, a percepção negativa do bem-estar relacionado ao DM e o estresse relacionado ao DM ^(29, 30).
- O instrumento *Well-Being Questionnaire (WBQ22)*, que fornece um resultado geral de bem-estar que compreende 22 ítems e tem os seguintes domínios: depressão, ansiedade, energia e percepção positiva do bem-estar. Existe também uma versão abreviada do WBQ22, o WBQ12, com 12 ítems e quatro domínios: bem-estar negativo, energia, bem-estar positivo e bem-estar geral ⁽³⁰⁾.
- O instrumento *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQs)*, avalia a satisfação do tratamento no início e o DTSQc avalia a satisfação no final do

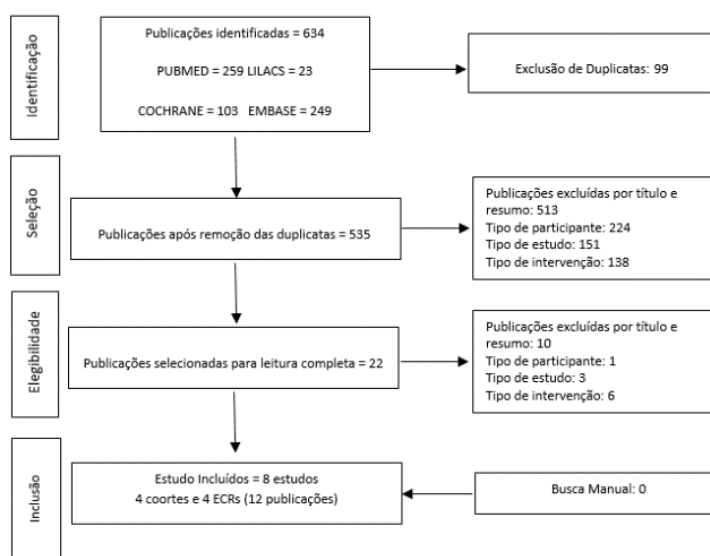
seguimento. O DTSQs apresenta três domínios: satisfação com o tratamento atual, frequência percebida de hipoglicemia e frequência percebida de hiperglicemia. O DTSQc usa os mesmos domínios que o DTSQs, mas tem diferentes opções de resposta e solicita aos entrevistados que avaliem as mudanças na satisfação atual do tratamento (ponto final) em comparação com a linha de base para superar um possível efeito de teto ⁽³¹⁾.

- O instrumento *Well-being Inquiry for Diabetics* (WED) avalia quatro áreas de bem-estar psicológico: (a) sintomas somáticos relacionados ao DM e ao funcionamento físico; (b) preocupações relacionadas ao DM e ao estado emocional; (c) saúde mental; (d) relações familiares, rede de amigos e sociedade ⁽³²⁾.
- O instrumento *Diabetes Quality of Life Measure* (DQOL) apresenta quatro domínios: impacto, satisfação, preocupações sobre DM e preocupações com a vida social e vocacional ⁽³³⁾.
- O *Audit of Diabetes-Dependent Quality-of-Life Questionnaire* (ADDQoL), um instrumento que possui quatro domínios: vida social e profissional, impacto médio ponderado (AWI), QV específica para DM e QV atual que se refere à nota geral ⁽³⁴⁾.

RESULTADOS

Foram encontradas 634 publicações nas bases eletrônicas (Fig. 1). Após a exclusão de 99 duplicações, 535 artigos foram selecionados para análise de título e resumo. Destas, 513 publicações foram posteriormente excluídas por diversos motivos (Fig. 1), resultando em 22 publicações para leitura completa. Foram realizadas buscas manuais, que incluíam a análise de todos os volumes dos periódicos escolhidos, página por página, sem a ajuda de qualquer mecanismo de pesquisa, além disso, verificou-se todas as referências das RSs incluídas, que não retornaram estudos adicionais relevantes. Finalmente, oito estudos com 11 publicações (9 artigos e 2 resumos de congresso) permaneceram na RS (Fig. 1). Os estudos foram excluídos principalmente, porque incluíam pacientes com DM2; utilizaram outras insulinas; antidiabéticos orais isoladamente ou concomitantemente com insulinas injetáveis; não eram coortes ou ECRs; e não usaram instrumentos para medir a QV.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos incluídos.



Legenda: ECR = Ensaio Clínico Randomizado

Características dos estudos

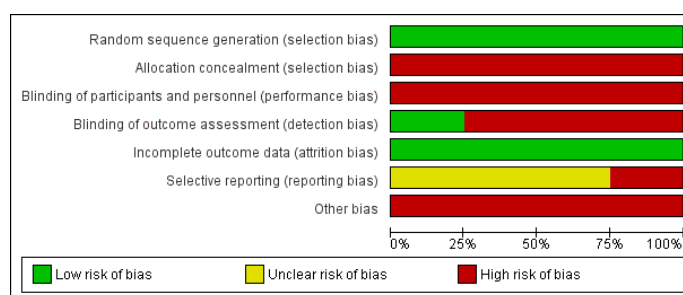
A partir dos oito estudos incluídos, foram identificadas quatro coortes⁽³⁵⁻³⁸⁾ (dois não concorrentes^(35, 38), dois estudos concorrentes^(36, 37) e quatro ECRs⁽³⁹⁻⁴²⁾ que atendiam aos nossos critérios (Fig. 1). O tempo de seguimento dos pacientes nesses oito estudos variou de seis a 24 meses; três estudos de coorte⁽³⁵⁻³⁷⁾ tiveram um longo período de seguimento (12 meses ou mais) e um⁽³⁸⁾ tiveram um tempo intermediário (6 a 12 meses). Todos os ECRs⁽³⁹⁻⁴²⁾ tiveram um longo tempo de acompanhamento (≥ 12 meses). Três estudos^(35, 37, 39) não relataram conflitos de interesse e cinco^(36, 38, 40-42) declararam conflito de interesses com as empresas farmacêuticas, seja financiando os estudos ou pagando os autores. Os estudos avaliaram aproximadamente 1855 indivíduos para comparar a QV entre os pacientes com DM1 que utilizavam GLA ou NPH insulina.

Quanto às características dos indivíduos com DM1 identificados nos estudos, a idade dos pacientes variou de 5 a 40 anos, em média. Dois estudos avaliaram a QV de crianças^(35, 38) e seis analisaram o impacto das diferentes preparações de insulina na QV de pacientes adultos^(36, 37, 39-42). Os estudos contaram com a maioria de homens, com o tempo do DM1 variando de 2,9 (DP $\pm$ 0,2) a 22,3 (DP $\pm$ 15,5) anos (Tabela 2).

Qualidade Metodológica

Nenhum dos estudos de coorte atingiu nove estrelas na escala *Newcastle-Ottawa* e, em geral, os estudos obtiveram apenas um escore de qualidade moderada (Tabela 2). Além disso, nenhum dos estudos teve um baixo risco de viés em todos os sete domínios da ferramenta da colaboração Cochrane. No segundo domínio, sobre a ocultação da alocação, todos os estudos apresentaram alto risco de viés, uma vez que os frascos de insulina foram identificáveis. Para o terceiro e quarto domínios, sobre cegamento de participantes, profissionais e avaliadores, todos os estudos apresentaram alto risco de viés (*open-label*). Apenas um estudo cegou os avaliadores de dados. Em relação ao sexto domínio, sobre o relato de resultados seletivos, um estudo não informou no protocolo que a QV dos pacientes seria coletada, sendo considerado um alto risco de viés. Os outros foram julgados como não claros. No sétimo domínio, sobre outras fontes de viés, todos os estudos tinham algum tipo de ligação com a indústria farmacêutica, declarado ou não, sendo considerado um alto risco de viés. Em geral, os quatro ECRs apresentaram uma baixa qualidade metodológica (Fig. 2).

Figura 2 - Gráfico de Risco de Viés da Colaboração Cochrane.



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ashwell 2008	+	+	+	+	+	+	+
Bolli 2009	+	+	+	+	+	?	+
Polonsky 2016	+	+	+	+	+	?	+
Witthaus 2001	+	+	+	+	+	?	+

Síntese dos Dados

Os oito estudos usaram oito instrumentos, no total, para avaliar a QV dos pacientes com DM1 comparando GLA e NPH. Dois instrumentos genéricos foram utilizados nos estudos. Estes incluíram W-BQ28 (misto) ⁽³⁶⁾ e o WBQ22 (genérico) ⁽⁴⁰⁾. Foram utilizados quatro instrumentos específicos para medir a QV de pacientes com DM1. Estes incluíram os DTSQs e DTSQc ^(35, 36, 40-42), DQOL ⁽³⁸⁾ e o ADDQol ⁽⁴²⁾ e o instrumento WED ⁽³⁷⁾, misto também.

Achados

Foram documentados, principalmente, o impacto das diferentes preparações de insulina na QV, os principais resultados estão descritos nas Tabelas 2 e 3, que incluem o delineamento do estudo, a população e os números de estudo, os instrumentos de QV utilizados e suas pontuações, conflitos de interesse, duração do estudo, e a qualidade metodológica dos estudos.

No estudo de Päiväranta et al. ⁽³⁵⁾, não houve diferença estatística entre as insulinas usando os DTSQs. Também não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de HbA1c entre as duas insulinas.

Gallen e Carter ⁽³⁶⁾ observaram diferenças entre a *baseline* e o *endpoint* em alguns dos parâmetros estudados usando W-BQ28 e DTSQs, incluindo bem-estar e energia, favorecendo o GLA. Os outros domínios não mostraram diferenças na QV do GLA em comparação com a insulina NPH. Quando o instrumento DTSQs foi utilizado, observou-se uma diferença estatisticamente significativa na satisfação entre os tratamentos, favorecendo o GLA. Nos outros domínios, não houve diferença na QV entre GLA e NPH. Em geral, o GLA teve um impacto significativamente favorável na HbA1c em comparação com as insulinas de NPH.

Manini et al. ⁽³⁷⁾ encontraram uma diferença estatisticamente significativa a favor do GLA em três dos quatro domínios no instrumento de QV (WED): sintomas, desconforto e impacto, com o escore total, favorecendo estatisticamente o GLA. Uma diferença estatisticamente significativa também foi observada para HbA1c favorecendo o GLA (7,6%) em comparação com a insulina NPH (8,4%).

Nenhum dos domínios no estudo de Dixon et al. ⁽³⁸⁾ usando o instrumento DQOL mostrou diferenças estatisticamente significantes nos escores entre GLA e NPH na QV, embora foi observada uma significância estatística limítrofe, quando se olha os valores de HbA1c.

Apenas um domínio mostrou uma diferença estatisticamente significativa no estudo de Bolli et al. ⁽³⁹⁾, usando o WED, sem diferença nos valores de HbA1c entre as duas insulinas.

Nos três instrumentos utilizados por Witthaus et al. ⁽⁴⁰⁾, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada nos domínios dos instrumentos W-BQ12 e W-BQ22. No instrumento DTSQs, observou-se diferença estatisticamente significativa em favor do GLA em dois dos quatro domínios: satisfação com o tratamento e percepção de hipoglicemia.

Ashwell et al. ⁽⁴¹⁾ encontraram diferenças estatisticamente significantes a favor do GLA em dois domínios dos três presentes no instrumento DTSQs. Da mesma forma, com DTSQc, houve uma diferença estatisticamente significativa a favor do GLA em um domínio dos três que compõem o instrumento. Houve também uma diferença significativa favorecendo o GLA em dois dos três domínios no ADDQoL. Houve também uma diferença estatisticamente significativa nos valores da HbA1c favorecendo o GLA.

Polonsky et al. ⁽⁴²⁾ mostraram uma diferença estatisticamente significativa favorecendo o GLA usando o instrumento DTSQs do domínio da satisfação do tratamento; no entanto, os outros domínios não foram relatados. Não houve diferença estatística com os níveis de HbA1c.

Tabela 2 - Características gerais dos estudos incluídos.

Estudo	Desenho	Instrumentos	Nº de Instrumento	Nº de Participantes	País	Abrangência	Financiador	Conflitos de Interesse	Duração do estudo (meses)	Classificação Duração*	Newcastle-Ottawa
Päivärinta et al (2008) ⁽³⁵⁾	Coorte não concorrente	DTSQs	1	62 (GLA = 35/NPH = 27)	Finlândia	Único Centro	NR	NR	24	Longo	7
Galen & Carter (2004) ⁽³⁶⁾	Coorte Concorrente	DTSQs, W-BQ28/WBQ12	2	85 (GLA=85/NPH=85)	Inglaterra	Único Centro	SBD RF	Sim	12	Longo	5
Manini et al (2006) ⁽³⁷⁾	Coorte não concorrente	WED	1	87(GLA=47/NPH=47) CONTROLE DE NPH = 40	Itália	Único Centro	NR	NR	8	Longo	4
Dixon et al (2005) ⁽³⁸⁾	Coorte Retrospectiva	DQOL	1	128 (GLA = 64/NPH = 64)	EUA	Único Centro	GCRCP, NCRR, NIH e CDF	NR	6	Intermediário	8
Bolli et al (2007) ⁽³⁹⁾	ECR	WED	1	175 (GLA + LIS = 85/ GLA + LIS = 90)	Itália	Multicêntrico	Sanofi Aventis	Sim	7,5	Longo	-
Witthaus et al (2001) ⁽⁴⁰⁾	ECR	DTSQs eWBQ22	2	517 (GLA + HUMANA = 261/ NPH + HUMANA = 256)	10 Países da Europa	Multicêntrico	Aventis Pharma	Sim	7	Longo	-
Ashwell et al (2008) ⁽⁴¹⁾	ECR	DTSQs/ DTSQc e ADDQol	2	56 (GLA + LIS = 22 / NPH + HUMANA = 26)	Inglaterra	Multicêntrico	Sanofi Aventis	Sim	8	Longo	-
Polonsky et al (2016) ⁽⁴²⁾	ECR	DTSQs	1	771 (GLA = 393/ NPH + REGULAR = 378)	12 Países da Europa + EUA	Multicêntrico	Sanofi Aventis	Sim	7	Longo	-

ADDQoL = Audit of Diabetes Dependent Quality of Life Questionnaire, DM = diabetes *mellitus*, DQOL = Diabetes Quality of Life Measure, DTSQ = Diabetes Quality of Life Measure (DTSQs avalia a satisfação do tratamento no início e o DTSQc medindo a satisfação no final do seguimento), WBQ22 = Well-Being Questionnaire–22 items (WBQ12 = 12 items), W-BQ28 = mixed Well-Being Questionnaire–28, WED = Well-Being Inquiry for Diabetics, *Classificação da Duração do tempo de seguimento = 1-6 meses como curto, 6-12 como intermediário e acima de 12 meses como l; EUA= Estados Unidos da América; General Clinical Research Centers Program (GCRCP), National Centers for Research Resources (NCRR), National Institutes of Health (NIH), The Children's Diabetes Foundation (CDF), South Buckinghamshire Diabetes Research Fund (SBD RF); GLA = Glargina; NPH = Neutral Protamine Hagedorn; LIS = Lispro; NR = Não Relata; ECR = Ensaio Clínico Randomizado.

Tabela 3 - Eficácia, efetividade e qualidade de vida dos estudos incluídos.

Estudo e Instrumento		Domínios		Escore	Valor de p	HbA1c (%)		Valor de p
						NP H	GL A	
Päivärinta et al (2008) ⁽³⁵⁾				NPH	GLA			
DTSQs	Satisfação com o Tratamento	NR		NR				
	Percepção de Hipoglicemia	NR		NR	NR	8.4	8.4	NS
	Percepção de Hiperglicemia	NR		NR				
Galen & Carter (2004) ⁽³⁶⁾				NPH	GLA	Valor de p	NP H	GL A
W-BQ28	Percepção Negativa do Bem-Estar	NR		NR	NS			
	Energia	NR		NR	0.001*			
	Escore Total	NR		NR	0.032*			
	Estresse	NR		NR	NS			
	Percepção Negativa do Bem-Estar com DM	NR		NR	NS	8.4	7.76	0.006*
	Estresse Relacionado com DM	NR		NR	NS			
	Percepção Positiva do DM	NR		NR	0.006*			
DTSQs	Satisfação com o Tratamento	23.7 (DP±0.85)		28.1 (DP±0.87)	0.001*			
	Percepção de Hipoglicemia	NR		NR	NR			
	Percepção de Hiperglicemia	NR		NR	NR			
Manini et al (2006) ⁽³⁷⁾				NPH	GLA	Valor de p	NP H	GL A
WED	Sintomas	15.3 (DP±2.7)		16.1 (DP±2.4)	0.040*			
	Desconforto	13.1 (DP±3.0)		13.4 (DP±3.3)	0.019*			
	Saúde Mental	13.9 (DP±1.9)		14.5 (DP±1.5)	0.197	8.4	7.6	0.0001*
	Impacto	29.6 (DP±4.7)		31.1 (DP±6.1)	0.0002*			
	Escore Total	71.9 (DP±10.7)		75.1 (DP±11.4)	0.0002*			
Dixon et al (2005) ⁽³⁸⁾				NPH	GLA	Valor de p	NP H	GL A
DQOL	Escore Total	1 (DP±1)		1 (DP±1)	NS			
	Impacto	NR		NR	NR	8.3	8.7	0.05
	Satisfação	1.9 (DP±0.6)		1.9 (DP±0.6)	NS			
	Preocupação com DM	2.2 (DP±0.5)		2.2 (DP±0.5)	NS			
Bolli et al (2007) ⁽³⁹⁾				NPH	GLA	Valor de p	NP H	GL A
WED	Impacto	80 (73-85)		77 (73-82)	NS			
	Satisfação	32 (27-38)		31 (27-35)	NS	7.26	7.26	NS
	Preocupações não relacionadas com DM	32 (27-38)		32 (27-34)	NS			
	Preocupações relacionadas com DM	31 (25-34)		32 (27-34)	0.05			

Continua./

Tabela 3 - Eficácia, efetividade e qualidade de vida dos estudos incluídos.

Estudo e Instrumento		Domínios		Escore	Valor de p	HbA1c (%)		Valor de p
		NPH	GLA			NPH	GLA	
Witthaus et al (2001) ⁽⁴⁰⁾								
DTSQs	Satisfação com o Tratamento	27.53	29.11	0.001*				
	Percepção de Hipoglicemia	2.25	2.20	NS				
	Percepção de Hiperglicemia	2.70	2.25	0.038*				
W-BQ22	Bem-estar geral	50.97	51.56	NS				
	Depressão	3.34	3.31	NS				
	Ansiedade	3.67	3.67	NS	NR	NR	NR	NR
	Energia	8.31	8.82	NS				
	Percepção positiva do Bem-estar	13.53	13.72	NS				
W-BQ12	Bem-estar geral	50.52	51.12	NS				
	Percepção Negativa do Bem-estar	NR	NR	NS				
	Percepção positiva do Bem-estar	12.97	13.57	NS				
Ashwell (2008) ⁽⁴¹⁾								
		NPH	GLA	Valor de p	NPH	GLA	Valor de p	
DTSQs	Satisfação com o Tratamento	23.7 (DP± 0.7)	32.3 (DP± 0.7)	0.001*				
	Percepção de Hipoglicemia	NR	NR	NR				
	Percepção de Hiperglicemia	4.0 (DP± 0.2)	2.7 (DP± 0.2)	0.001				
DTSQc	Satisfação com o Tratamento	13.5 (DP± 1.7)	-0.4 (DP±1.8)	0.001*				
	Percepção de Hipoglicemia	NR	NR	NR	7.5	8.0	0.001*	
	Percepção de Hiperglicemia	NR	NR	NR				
ADDQoL	Vida social e a vida profissional	NR	NR	NR				
	Impacto ponderado médio (AWI)	-1.7(DP±0.1)	-1.4(DP± 0.1)	0.003*				
	QV específico para DM	NR	NR	NR				
	QV atual	1.3 (DP±0.1)	1.6 (DP±0.1)	0.014				
Polonsky et al (2016) ⁽⁴²⁾								
		NPH	GLA	Valor de p	NPH	GLA	Valor de p	
DTSQs	Satisfação com o Tratamento	28.40	29.6	0.006*				
	Percepção de Hipoglicemia	NR	NR	NR	7.8	7.9	0.719	
	Percepção de Hiperglicemia	NR	NR	NR				

ADDQoL = Audit of Diabetes Dependent Quality of Life Questionnaire, DM = diabetes mellitus, DQOL = Diabetes Quality of Life Measure, DTSQ = Diabetes Quality of Life Measure (DTSQs avalia a satisfação do tratamento no início e o DTSQc medindo a satisfação no final do seguimento), GLA = glargina, NPH = neutral protamine Hagedorn, NR = não relata, NS = não significante, QV = qualidade de vida, DP = desvios padrão, WBQ22 = Well-Being Questionnaire–22 items (WBQ12 = 12 items), W-BQ28 = mixed Well-Being Questionnaire–28, WED = Well-Being Inquiry for Diabetics, *p < 0.05

DISCUSSÃO

O instrumento mais utilizado para avaliar o impacto do GLA vs. insulina de NPH no presente estudo de RS foi o DTSQ ^(35, 36, 40-42), semelhante aos resultados de Plank et al. ⁽²³⁾ e Vardi et al. ⁽²⁴⁾.

Em geral, não pareceu haver diferença na QV comparando-se GLA e NPH quando a pontuação dos domínios dos diferentes instrumentos foi avaliada (Tabela 3), embora tenham sido observadas diferenças significativas em favor do análogo de insulina GLA em vários domínios nos estudos de Gallen e Carter ⁽³⁶⁾, Manini et al. ⁽³⁷⁾, Bolli et al. ⁽³⁹⁾, Witthaus et al. ⁽⁴⁰⁾, Ashwell et al. ⁽⁴¹⁾ e Polonsky

et al. ⁽⁴²⁾. Isso é semelhante aos resultados das RSs de Plank et al. ⁽²³⁾ e Vardi et al. ⁽²⁴⁾. Nossos resultados também foram consistentes com o estudo de RS realizado por Singh et al. ⁽²⁵⁾, que avaliou a QV como resultado secundário aos valores da HbA1c e da segurança do GLA. No entanto, os autores descobriram que os pacientes preferiam o tratamento com análogos de insulina sobre insulinas humanas. Isso parece, ser devido à flexibilidade na dosagem entre as refeições e à satisfação com o tratamento. No entanto, houve problemas com a qualidade dos estudos avaliados, com pontuações moderadas na escala de *Newcastle-Ottawa* ⁽²⁷⁾. Conflitos de interesse são uma preocupação, se o julgamento dos profissionais de saúde for influenciado por possíveis ganhos financeiros. Também pode haver preocupações com possíveis considerações éticas e bioéticas, centradas nos pacientes que participam da pesquisa e seu bem-estar ⁽⁴³⁾. No entanto, nem sempre isso acontece. Cinco dos oito estudos incluídos nesta RS relataram algum conflito de interesse com as empresas farmacêuticas. Estes incluíram Gallen e Carter ⁽³⁶⁾; Witthaus et al. ⁽⁴⁰⁾; Bolli et al. ⁽³⁹⁾; Ashwell et al. ⁽⁴¹⁾; e Polonsky et al. ⁽⁴²⁾. No entanto, os estudos não foram totalmente favoráveis ao GLA em comparação a insulina NPH, embora tenham registrado domínios que favoreceram estatisticamente o GLA. Uma RS relatou que os estudos que continham patrocínio da indústria possuíam um maior risco relativo, cerca de 27%, de publicar desfechos favoráveis a intervenção investigada, quando comparados aos estudos que possuíam fontes de financiamento independentes ⁽⁴⁴⁾. Resultados favoráveis ao análogo de insulina GLA, também foram observados no estudo de RS conduzido por Marra et al. ⁽¹⁴⁾, em estudos patrocinados por empresas farmacêuticas vs. os estudos onde não havia tal patrocínio. Também deve ser enfatizado que a QV é uma medida subjetiva e que essas relações de conflito de interesse entre pesquisadores, universidades e empresas farmacêuticas podem ser persuasivas, com os achados que muitas vezes favorecem o financiador ^(44, 45).

LIMITAÇÕES

Esta RS incluiu estudos de coorte (prospectivos e retrospectivos), que podem ter resultados limitados do estudo, uma vez que este delineamento de estudo possui viés de seleção e fatores de confusão que não são controlados. Também há preocupações com a validade externa dos ECRs. Além disso, foram comparados ERCs e coortes, porém como não foi realizada uma análise quantitativa, a heterogeneidade estatística não foi um problema para a comparação dos dados, embora tornasse a condução da RS mais desafiadora.

Alguns estudos não apresentaram informações importantes o que inviabilizou uma meta-análise dos instrumentos de QV usados nos estudos primários, bem como a grande diversidade de instrumentos, para avaliar a QV, utilizados pelos estudos recuperados. Alguns autores utilizam instrumentos de satisfação, DTSQs, com o tratamento e não optaram por instrumentos de QV. A QV é um construto mais amplo, como definido pela OMS ⁽¹⁶⁾ do que apenas satisfação com o tratamento vigente. A

ausência de um número considerável de estudos, daqueles inicialmente originados, que tratou QV como um resultado primário, também fez a meta-análise e possíveis comparações difíceis de executar. Apesar dessas limitações, as descobertas do presente estudo são robustas e fornecem orientação para as autoridades no Brasil e em outros países onde ainda há diferenças consideráveis de custo de aquisição entre o análogo de insulina GLA e a insulina NPH.

CONCLUSÃO

Apesar do número limitado de estudos publicados, comparando a QV de pacientes com DM1 tratados com GLA vs. insulina NPH, os achados do presente estudo mostram que os dois tratamentos não possuem diferenças quanto a QV. Isso aumenta o debate atual sobre a inclusão do GLA na lista de medicamentos oficiais financiados publicamente no Brasil, enquanto ainda há consideráveis diferenças nos custos de aquisição. O GLA, no entanto, parece ser melhor aceito pelos usuários no domínio que avaliou a satisfação no tratamento DM1 no instrumento DTSQs. No entanto, esses achados, relacionados à preferência terapêutica do paciente, devem ser vistos com cautela e discutidos à luz de outras comparações do GLA vs. insulina NPH, que se concentraram principalmente na HbA1c e na segurança das diferentes insulinas. A qualidade dos estudos ruins, juntamente com as diferenças consideráveis existentes nos custos de aquisição entre as duas insulinas no Brasil, foram preocupações levantadas pelo presente estudo.

No futuro, em pacientes com doenças crônicas como DM, são necessários mais estudos avaliando o impacto de diferentes abordagens no tratamento sobre a QV dos pacientes como uma medida de resultado primária. Isso pode ajudar a formular diretrizes de tratamento adequadas, incluindo o local de diferentes terapias em regimes de tratamento, juntamente com considerações de eficácia e segurança. Como resultado, as autoridades de saúde serão capazes de maximizar o ganho de saúde de pacientes dentro de um cenário de recursos finitos. Estas são considerações para o futuro.

AGRADECIMENTOS: A pesquisa teve suporte do Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia (GPFE) da UFMG e do Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES). Esta revisão sistemática é parte integrante do projeto de pesquisa “Qualidade de vida e análise de custo-utilidade de pacientes acometidos por Diabetes *Mellitus* tipo I, usuários do análogo de insulina Glargina”, e contou com o apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Almeida PHRF, Álvares J e Araújo VE, desenharam o estudo, analisaram os dados, escreveram e editaram o manuscrito; Almeida PHRF e Brendon T

coletaram os dados e fizeram a análise de risco de viés; Almeida AM, Acúrcio FA, Guerra Júnior AA e Godman B analisaram os dados, editaram o manuscrito e contribuíram para a discussão.

REFERÊNCIAS

1. De Oliveira GL, Guerra Junior AA, Godman B, Acurcio FA. Cost-effectiveness of vildagliptin for people with type 2 diabetes mellitus in Brazil; findings and implications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2017; 17 (2):109–19.
2. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes. Position statement. *Diabetes Care.* 2017; 40 (1): S1–135.
3. German Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG). Long-acting insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus type 1: Executive Summary Commission no. A05-01. 2010. https://www.iqwig.de/en/projects_results/projects/drug_assessment/a05_01_long_acting_insulin_analogues_in_the_treatment_of_diabetes_mellitus_type_1.1197.html. Accessed 2 July 2017.
4. Souza ALC, de Acurcio AF, Junior AAG, do Nascimento RCRM, Godman B, Diniz LM. Insulin glargine in a Brazilian state: should the government disinvest? An assessment based on a systematic review. *Appl Health Econ Health Policy.* 2014; 12(1):19–32.
5. WHO. World Health Organisation. Review of the Evidence Comparing Insulin (Human or Animal) With Analogue Insulins. 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. 1–51. 2011. http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/Insulin_review.pdf. Accessed 6 June 2017.
6. Holden SE, Poole CD, Morgan CL, Currie CJ. Evaluation of the incremental cost to the National Health Service of prescribing analogue insulin. *BMJ Open.* 2011; 1(2):e000258.
7. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. NICE guideline Published: 26 August 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17/resources/type-1-diabetes-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-1837276469701NICE>. Accessed 2 June 2017.
8. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23 (5):639–43.
9. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle JP, Donley D, Mecca T. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23 (11):1666–71.
10. Herwig J, Scholl-Schilling G, Bohles H. Glycaemic control and hypoglycaemia in children, adolescents and young adults with unstable type 1 diabetes mellitus treated with insulin glargine or intermediate-acting insulin. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM.* 2007; 20(4):517–25.
11. Schreiber SA, Russmann A. Long-term efficacy of insulin glargine therapy with an educational programme in type 1 diabetes patients in clinical practice. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(12):3131–6.

12. Salemyr J, Bang P, Ortqvist E. Lower HbA1c after 1 year, in children with type 1 diabetes treated with insulin glargine vs. NPH insulin from diagnosis: a retrospective study. *Pediatric Diabetes*. 2011;12(5):501–5.
13. Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2002; 25(2):275–8.
14. Marra LP, Araújo VE, Silva TBC, Diniz LM, Guerra Junior AA, Acurcio FA, et al. Clinical effectiveness and safety of analog glargine in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther*. 2016;7(2):241–58.
15. Marra LP, Araújo VE, Oliveira GCC, Diniz LM, Guerra Junior AA, de Assis Acurcio F, et al. The clinical effectiveness of insulin glargine in patients with type 1 diabetes in Brazil: findings and implications. *J Comp Eff Res*. 2017; 6(6):519–27.
16. The World Health Organization Quality of Life Assessment. (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med*. 1998; 46(12):1569–85.
17. Seidl EMF, da Costa Zannon CML. Quality of life and health: conceptual and methodological issues. *Cadernos de Saúde Pública*. 2004; 20(2):580–8.
18. Aguiar CCT, Fernandes AP, Carvalho AF, Montenegro-Junior RM. Instrumentos de avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde no diabetes melito. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2008;52(6):931–9. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302008000600004>.
19. da Mata AR, Alvares J, Diniz LM, da Silva MR, Alvernaz dos Santos BR, Guerra Junior AA, et al. Quality of life of patients with diabetes mellitus types 1 and 2 from a referral health centre in Minas gerais, Brazil. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(5):739–46.
20. Rweogerera GMMT, Gaenamong M, Oyewo TA, Gollakota S, Rivera YP, Masaka A, Godman B, Shimwela M, Habte D. Health-related quality of life and associated factors among patients with diabetes mellitus in Botswana. *Alex J Med*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.05.010>.
21. Machado-Alba JE, Medina-Morales DA, Echeverri-Cataño LF. Evaluation of the quality of life of patients with diabetes mellitus treated with conventional or analogue insulins. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016; 116:237–43.
22. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomized controlled trial. *BMJ*. 2002;325(7367):746.
23. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005;165(12):1337–44.
24. Vardi M, Jacobson E, Nini A, Bitterman H. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16(3):CD006297. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006297.pub2>.
25. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180(4):385–97.
26. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009; 21(339):b2700.

27. Wells et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Available at: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Accessed 10 July 2016.
28. Higgins JPT, Green S. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. <http://www.handbook.cochrane.org>. Accessed 3 July 2016.
29. Bradley C, Lewis KS. Measures of psychological well-being and treatment satisfaction developed from the responses of people with tablet-treated diabetes. *Diabet Med* [Internet]. 1990; 7(5):445–51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2142043>. Accessed 20 June 2017.
30. Bradley C. The well-being questionnaire. In: Bradley C, editor. *Handbook of psychology and diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice*. Chur: Harwood Academic Publishers; 1994. p. 89–109.
31. Bradley C. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ). In: Bradley C, editor. *Handbook of psychology and diabetes*. 2nd ed. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 1996. p. 111–32.
32. Mannucci E, Ricca V, Bardini G, Rotella CM. Well-being enquiry for diabetics: a new measure of diabetes-related quality of life. *Diab Nutr Metab*. 1996; 9:89e102.
33. The DCCT Research Group. Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure for the diabetes control and complications trial (DCCT). *Diabetes Care*. 1988;11(9):725–32. <https://doi.org/10.2337/diacare.11.9.725>.
34. Bradley C, Todd C, Gorton T, Symonds E, Martin A, Plowright R. The development of an individualized questionnaire measure of perceived impact of diabetes on quality of life: the ADDQoL. *Qual Life Res* [Internet]. 1999; 8(1-2):79–91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10457741>. Accessed 6 June 2017.
35. Paivarinta M, Tapanainen P, Veijola R. Basal insulin switch from NPH to glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(3 Pt 2):83–90.
36. Gallen IW, Carter C. Prospective audit of the introduction of insulin glargine (lantus) into clinical practice in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3352–3.
37. Manini R, Forlani G, Moscatiello S, Zannoni C, Marzocchi R, Marchesini G. Insulin glargine improves glycemic control and health-related quality of life in type 1 diabetes. *NutrMetabCardiovasc Dis*. 2007;17(7):493–8.
38. Dixon B, Peter Chase H, Burdick J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G, et al. Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2005;6(3):150–4.
39. Bolli GB, Songini M, Trovati M, Del Prato S, Ghirlanda G, Cordera R, et al. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs. NPH basal insulin in subjects with Type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009; 19(8):571–9.
40. Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2001; 18(8):619–25.
41. Ashwell SG, Bradley C, Stephens JW, Witthaus E, Home PD. Treatment satisfaction and quality of life with insulin glargine plus insulin lispro compared with NPH insulin plus unmodified human insulin in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008; 31(6):1112–7.

42. Polonsky W, Traylor L, Gao L, Wei W, Ameer B, Stuhr A, et al. Improved treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes treated with insulin glargine 100 U/mL versus neutral protamine Hagedorn insulin: an exploration of key predictors from two randomized controlled trials. *J Diabetes Complicat*. 2016; 31(3):562–8.
43. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med* [Internet]. 1993; 329(8):573–6. <https://doi.org/10.1056/nejm199308193290812>.
44. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017; 2:33. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.
45. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* [Internet]. 2003; 289(4):454–65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12533125>. Accessed 2 June 2017.

Apêndice 1- Tabela 4 - Estratégias de busca completa e detalhes dos 634 estudos recuperados.

Bases Eletrônicas	Estratégia de busca	Estudos Recuperados
Medline(Pubmed)	((((((((((((((Diabetic Ketoacidosis[MeSH Terms]) OR Diabetes Mellitus, Type 1[MeSH Terms]) OR Diabetes Mellitus, Insulin*Dependent[Text Word]) OR Insulin-Dependent Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Juvenile-Onset Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Type 1 Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Sudden-Onset Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Diabetes Mellitus, Type II[Text Word]) OR IDDM[Text Word]) OR Insulin*Dependent Diabetes Mellitus 1[Text Word]) OR Juvenile*Onset Diabetes[Text Word]) OR Brittle Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Ketosis-Prone Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Diabetes, Autoimmune[All Fields] AND Text Word) OR Autoimmune Diabetes[Text Word]) NOT diabetes insipidus[MeSH Terms])) AND (((((((Insulin, Isophane[MeSH Terms]) OR Isophane Insulin[Text Word]) OR NPH Insulin[Text Word]) OR NPH[Text Word]) OR Protamine Hagedorn Insulin[Text Word]) OR Neutral Protamine Hagedorn Insulin[Text Word])) OR (((((((LY2963016 insulin glargine [Supplementary Concept]OR glargine[Text Word]) OR lantus[Text Word]) OR insulin glargine[Text Word]) OR HOE*901[Text Word]) OR "Insulin, Long-Acting"[Mesh]) AND (((((((((((((((((((((((quality of life"[MeSH Terms]) OR "quality of life"[Text Word]) OR "life qualities"[Text Word]) OR "life quality"[Text Word]) OR "health related quality of life"[Text Word]) OR "qol"[Text Word]) OR "hrqol"[Text Word]) OR "hrqol"[Text Word]) OR ("quality of well being scale self administered"[Text Word] OR "quality of well being scale self administeredqwsa"[Text Word])) OR "qwb-sa"[Text Word]) OR "euroqol"[Text Word]) OR "eq 5d"[Text Word]) OR "eq 5d 3l"[Text Word]) OR "the medical outcomes study 36 item short form health survey"[Text Word]) OR "sf 36"[Text Word]) OR "world health organization quality of life"[Text Word]) OR ("whoqol"[Text Word] OR "whoqol 100"[Text Word] OR "whoqolbref"[Text Word] OR "whoqolbref questionnaire"[Text Word])) OR "quality adjusted life years"[Text Word]) OR "qalys"[Text Word]) OR "nottingham health profile"[Text Word]) OR ("sickness impact profile"[Text Word] OR "sickness impact profile sip"[Text Word])) OR "dartmouth coop"[Text Word]) OR "hrql"[Text Word]) OR "health utilities index"[Text Word]) OR "hui"[Text Word]) OR "short form 6d"[Text Word]) OR "sf 6d"[Text Word]) OR ("diabetes 39"[Text Word] OR "diabetes 39 questionnaire"[Text Word])) OR ("diabetes quality of life measure"[Text Word] OR "diabetes quality of life questionnaire"[Text Word])) OR "dqol"[Text Word]) OR ("audit of diabetes dependent quality of life"[Text Word] OR "audit of diabetes dependent quality of life addq"[Text Word])) OR ("addqol"[Text Word] OR "addqol questionnaire"[Text Word])) OR "diabetes attitude scale"[Text Word]) OR "diabetes knowledge test"[Text Word]) OR ("diabetes empowerment scale"[Text Word] OR "diabetes empowerment scale short"[Text Word] OR "diabetes empowerment scale short form"[Text Word])) OR ("michigan neuropathy screening instrument"[Text Word] OR "michigan neuropathy screening instrument questionnaire"[Text Word])) OR ("diabetes treatment satisfaction questionnaire"[Text Word] OR "diabetes treatment satisfaction questionnaire score"[Text Word] OR "diabetes treatment satisfaction questionnaire scores"[Text Word] OR "diabetes treatment satisfaction questionnaire status"[Text Word] OR "diabetes treatment satisfaction questionnaire status version"[Text Word]))	259
EMBASE	#1'diabetic ketoacidosis'/exp OR 'acidosis, diabetic' OR 'diabetes acidosis' OR 'diabetes ketoacidosis' OR 'diabetes ketosis' OR 'diabetic acidosis' OR 'diabetic ketosis' OR 'insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'brittle diabetes'	249

OR 'brittle diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus type 1' OR 'diabetes mellitus type i' OR 'diabetes mellitus, insulin-dependent' OR 'diabetes mellitus, type 1' OR 'diabetes mellitus, type i' OR 'diabetes mellitus, brittle' OR 'diabetes mellitus, insulin dependent' OR 'diabetes mellitus, juvenile onset' OR 'diabetes type 1' OR 'diabetes type i' OR 'diabetes, juvenile' OR 'dm 1' OR 'early onset diabetes mellitus' OR 'iddm' OR 'insulin dependent diabetes' OR 'juvenile diabetes' OR 'juvenile diabetes mellitus' OR 'juvenile onset diabetes' OR 'juvenile onset diabetes mellitus' OR 'ketoacidotic diabetes' OR 'labile diabetes mellitus' OR 'type 1 diabetes' OR 'type 1 diabetes mellitus' OR 'type i diabetes' OR 'type i diabetes mellitus' #2 'isophane insulin'/exp OR 'nph' #3 'insulin glargine'/exp OR 'abasaglar' OR 'abasria' OR 'basaglar' OR 'glargine insulin' OR 'hoe 901' OR 'hoe901' OR 'insulin glargine recombinant' OR 'insulin [a21 glycine b31 arginine b32 arginine]' OR 'lantus' OR 'lantussolostar' OR 'ly 2963016' OR 'ly2963016' OR 'optisulin' OR 'optisulin depot' OR 'optisulin long' OR 'toujeo' #4 'quality of life'/exp OR 'health related quality of life' OR 'hrql' OR 'life quality' OR 'qol' OR 'hrqol' OR 'quality adjusted life year'/exp OR 'qaly' OR 'quality adjusted life years' OR 'quality-adjusted life years' OR 'euroqol' OR 'eq 5d' OR 'eq 5d 3l' OR 'short form 36'/exp OR '36 item short form health survey' OR 'sf-36' OR 'sf36' OR 'short form 36 health survey' OR 'world health organization quality of life' OR 'whoqol' OR 'whoqolbref' OR 'hui' OR 'diabetes 39' OR 'dqol' OR 'addqol' OR 'diabetes treatment satisfaction questionnaire' #1 AND #2 AND #3 AND #4

##1 MeSH descriptor: [Diabetic Ketoacidosis] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees #3 Diabetes Mellitus, Insulin\$Dependent (Word variations have been searched) #4 Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (Word variations have been searched) #5 Sudden-Onset Diabetes Mellitus (Word variations have been searched) #6 Diabetes Mellitus, Type I (Word variations have been searched) #7 Insulin\$Dependent Diabetes Mellitus 1 (Word variations have been searched) #8 Brittle Diabetes Mellitus (Word variations have been searched) #9 Ketosis-Prone Diabetes Mellitus (Word variations have been searched) #10 Diabetes, Autoimmune (Word variations have been searched) #11 Autoimmune Diabetes (Word variations have been searched) #12 insulin\$* depend\$ (Word variations have been searched) #13Type 1 Diabetes Mellitus (Word variations have been searched) #14 Juvenile-Onset Diabetes Mellitus (Word variations have been searched) #15 Type 1 Diabetes Mellitus (Word variations have been searched) #16 {or #1-#15} #17 MeSH descriptor: [Insulin, Long-Acting] explode all trees #18 glargine (Word variations have been searched) #19 lantus (Word variations have been searched) #20 insulin glargine (Word variations have been searched) #21 HOE\$901 (Word variations have been searched) #22 {or #17-#21} #23 MeSH descriptor: [Insulin, Isophane] explode all trees #24 Isophane Insulin (Word variations have been searched) #25 NPH (Word variations have been searched) #26 Protamine Hagedorn Insulin (Word variations have been searched) #27 Neutral Protamine Hagedorn Insulin (Word variations have been searched) #28 {or #23-#27} #29 {and #22, #28} #30 MeSH descriptor: [Quality of Life] explode all trees #31 Life Qualities (Word variations have been searched) #32 Life Quality (Word variations have been searched) #33 QOL (Word variations have been searched) #34 HRQOL (Word variations have been searched) #35 QWB (Word variations have been searched) #36 Quality of Well Being Scale (Word variations have been searched) (Word variations have been searched) #37 EuroQol (Word variations have been searched) #38 EQ-5D (Word variations have been searched) #39 The Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (Word variations have been searched) #40 SF-36 (Word variations have been searched) #41 World Health Organization Quality of Life (Word variations have been searched) #42 WHOQOL (Word variations have been searched) #43 WHOQOL-100 (Word variations have been searched) #44 WHOQOL-Bref (Word variations have been searched) #45 Quality-Adjusted Life Years (Word variations have been searched) #46 QALYs (Word variations have been searched) #47 Nottingham Health Profile (Word variations have been searched) #48 The Dartmouth Primary Care Cooperative Information Project (Word variations have been searched) #49 Health Utilities Index (Word variations have been searched) #50 The Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (Word variations have been searched) #51The EuroQol Instrument (Word variations have been searched) #52 McMaster Health Index Questionnaire (Word variations have been searched) #53 Short-Form 6 dimensions (Word variations have been searched) #54 SF-6D (Word variations have been searched) #55 Diabetes-39 (Word variations have been searched) #56 The 20-Item Short Form Health Survey (Word variations have been searched) #57 SF-20 (Word variations have been searched) #58 Diabetes Care Profile (Word variations have been searched) #59 Diabetes Quality of Life Measure (Word variations have been searched) #60 Diabetes Mellitus Knowledge (Word variations have been searched) #61 Diabetes-Specific Quality-of-life Scale (Word variations have been searched) #62 Diabetes Health Profile (Word variations have been searched) #63 Diabetes Impact Measurement Scales (Word variations have been searched) #64 Appraisal of Diabetes Scale (Word variations have been searched) #65 Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life (Word variations have been searched) #66 ADDQoL (Word variations have been searched) #67 Questionnaire on Stress in Patients with Diabetes- Revised (Word variations have been searched) #68 Questionnaire on Stress in Patients with Diabetes (Word variations have been searched) #69 Well-Being Enquiry for Diabetics (Word variations have been searched) #70 Problem Areas in Diabetes (Word variations have been searched) #71 Diabetes Attitudes Questionnaires (Word variations have been searched) #72 Diabetes Fear of Injecting (Word variations have been searched) #73 Self-Testing Questionnaire (Word variations have been searched) #74 Insulin Treatment Satisfaction Questionnaires (Word variations have been searched) #75 Impact of Child Illness (Word variations have been searched) #76 Patient Satisfaction with Insulin Therapy Questionnaire (Word variations have been searched) #77 Diabetes Quality of Life for Youth Scale (Word

variations have been searched) #78 DQOLY (Word variations have been searched) #79 Diabetes Attitude Scale (Word variations have been searched) #80 Diabetes Knowledge Test (Word variations have been searched) #81 Diabetes Empowerment Scale (Word variations have been searched) #82 Diabetes Family Behavior Scale (Word variations have been searched) #83 Diabetic Foot Ulcer Scale (Word variations have been searched) #84 Hypoglycemia Fear Survey (Word variations have been searched) #85 Michigan Neuropathy Screening Instrument (Word variations have been searched) #86 Norfolk QOL-DN (Word variations have been searched) #87 Insulin Management Diabetes Self-efficacy (Word variations have been searched) #88 Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Word variations have been searched) #89 {or #30-#88} #90 {and #16, #22, #28, #89}

LILACS

((mh:"Diabetes Mellitus Tipo 1" AND "Cetoacidose Diabética") OR (tw:dmid OR dmt1 OR (diabet\$ tip\$1) OR (diabet\$ tip\$1) OR (diabet\$ tip\$ I) OR (diabet\$ tip\$ 1) OR (Diabetes Auto-Imune) OR (C18.452.394.750.124) OR (C19.246.267) OR (C20.111.327) OR (Diabetes Mellitus Instável) OR (Diabetes Mellitus Insulino-Dependente) OR (Diabetes Mellitus Dependente de Insulina) OR (Diabetes Mellitus de Início na Juventude) OR (Diabetes Mellitus com Tendência à Cetose) OR (Diabetes Mellitus de Início Súbito))) [Palavras] [Palavras] and (("Insulina" OR "Insulina NPH" OR D06.472.699.587.200.500.625 OR D12.644.548.586.200.500.625 ORD06.472.699.587.200.300.200 OR D12.644.548.586.200.300.200) OR (tw: glargin\$ OR insulin\$ OR isofan\$ OR nph OR isophane OR detemir) OR (ti: glargin\$ OR insulin\$ OR isofan\$ OR nph OR isophane OR detemir) OR (ab: glargin\$ OR insulin\$ OR isofan\$ OR nph OR isophane OR detemir)) [Palavras] [Palavras] and (((((((((((((((((((("QUALITY OF LIFE") or "QOL") or "QL") or "HRQL") or "HRQOL") or "EUROQOL") or "EUROQOL-5D") or "EQ-5D") or "SF-36") or "WHOQOL" or "WHOQOL--BREF" or "WHOQOL-100" or "WHOQOL-ABREVIADO" or "WHOQOL-BREVE") or "QUALITY-ADJUSTED LIFE YEARS") or "QALYS") or "SICKNESS IMPACT PROFILE") or "SIP") or "D-39") or "DQOL") or "DKN-A") or "ADDQOL") or "PAID") or "ATT-19") or "DFS") or "HFS") or "MNSI") or "IMDSES") or "WED"

23

Total de Estudos

634

5 ARTIGO 2

PACIENTES COM DIABETES TIPO 1 EM USO DE ANÁLOGO DE INSULINA GLARGINA COMPARADOS A INSULINA NPH: QUAL O PESO DA INSULINOTERAPIA NA QUALIDADE DE VIDA?²

RESUMO

OBJETIVO: Identificar quais são os fatores associados à qualidade de vida (QV) de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) que fazem uso do análogo de insulina Glargina (GLA) em comparação a *neutral protamine hagedorn* (NPH). **MÉTODOS:** Foi realizado um estudo transversal em março de 2017, no estado de Minas Gerais (MG), com 401 pacientes com DM1 que faziam uso do GLA que foram comparados a 179 pacientes que faziam uso da insulina NPH, entre janeiro e fevereiro de 2014, em MG. Utilizou-se um questionário com três blocos: A) dados sociodemográficos; B) dados clínicos e de acesso ao serviço; e C) QV pelo *Euroqol* (EQ-5D-3L). A coleta de dado foi realizada por meio de entrevistas telefônicas. Analisou-se a correlação, por meio de uma regressão linear múltipla pelo método *forward stepwise*, das variáveis preditoras utilidade do EQ-5D-3L com todas as explicativas, adotando uma significância estatística $p < 0.05$. **RESULTADOS:** O grupo do GLA foi constituído majoritariamente por homens (51%), jovens com idade entre 21-40 anos (46%), não negros (58%), pertencentes a classe A1-B2 (74%), autopercepção de saúde muito bom/bom (51%), não foram acamados (87%), uma a três consultas (51%), nenhuma hospitalização (74%), faziam exercício físico (58%), entre uma e três comorbidades (74%) e um maior número de hipoglicemia (66%). As variáveis: ser jovem, autopercepção de saúde muito bom/bom, não ter sido acamado, nenhuma a três consultas médicas, nenhuma hospitalização, exercício físico, ter entre zero a três comorbidades e não ter hipoglicemia grave, foram responsáveis por explicar uma melhor QV (41.3%). **CONCLUSÃO:** Os achados deste estudo apontaram para uma desigualdade no acesso a medicamentos entre as populações tratadas com GLA em comparação NPH, bem como a falta de correlação entre o tipo de insulina com a QV dos pacientes com DM1, fatores sociodemográficos e dados clínicos foram mais importantes para explicar a QV dos diabéticos, principalmente a hipoglicemia grave.

Palavras-Chave: Diabetes Mellitus Tipo 1, Insulina Iofana, Insulina Glargina, Qualidade de Vida.

² Este artigo será submetido ao periódico *Diabetes Research and Clinical Practice*.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To identify the factors associated with quality of life (QOL) of patients with type 1 diabetes mellitus (TDM1) who use Glargine insulin (GLA) in comparison to a neutral protamine protein (NPH). **METHODS:** A cross-sectional study was conducted in March 2017 in the state of Minas Gerais (MG), with 401 patients with TDM1 who used GLA, who compared 179 patients who were part of NPH insulin between January and February 2014, in MG. A questionnaire with three blocks was used: A) sociodemographic data; B) clinical data and access to the service; and C) QOL by Euroqol (EQ-5D-3L). Data collection was performed through telephone interviews. A correlation, by means of a multiple linear regression by the forward stepwise method, of the variables predicting utility of the EQ-5D-3L with all the explanatory variables was adopted, adopting a statistical significance $p < 0.05$. **RESULTS:** The GLA group consisted mainly of men (51%), young people aged 21-40 years (46%), non-blacks (58%), belonging to class A1-B2 (74%), (51%), one in a consultation (51%), lack of hospitalization (74%), did physical exercise (58%), between one and three comorbidities (74%), and a greater number of hypoglycaemia (66%). As variables: being young, very good / good health self-perception, not having been bedridden, only one consultation, one hospitalization, physical exercise, between zero and three comorbidities and not having severe hypoglycemia, 3%). **CONCLUSION:** The findings of this study pointed to a lack of access to medication among populations treated with GLA in NPH tablets, as well as a lack of correlation between the type of insulin with QOL of patients with DM1, sociodemographic factors and clinical data were more important to explain a QOL of diabetics, especially a grave of hypoglycemia.

Keywords: Type 1 Diabetes Mellitus, Insulin Isofana, Insulin Glargine, Quality of Life.

1 INTRODUÇÃO

Diabetes *Mellitus* (DM) é uma doença crônica que requer cuidados médicos de forma contínua e que possui uma alta prevalência ⁽¹⁾. Segundo *International Diabetes Federation* (IDF) cerca de 422 milhões de adultos vivem com DM no mundo em 2014 e esse valor pode chegar a 642 milhões de diabéticos em 2040, porém metade dos adultos que vivem com DM não possuem um diagnóstico consolidado o que tornaria esses números ainda mais elevados ^(2,3). Dentre os subtipos do DM, o Diabetes *Mellitus* Tipo 1 (DM1) representa de 5% a 10% dos casos, sendo caracterizado pela destruição das células produtoras de insulina e seu tratamento consiste na reposição da insulina ⁽¹⁾. Estimativas indicam que pessoas que vivem com DM possuem gastos em saúde em torno de US\$827 bilhões, o que representa cerca de 12% dos gastos em saúde no mundo ⁽³⁾. Estão disponíveis vários tipos de insulina, que diferem entre si especialmente quanto aos parâmetros farmacocinéticos. Para a carga glicêmica das principais refeições são indicadas insulinas de ação

rápida, por exemplo a insulina regular ou ultrarrápidas como a lispro. Para manter os níveis glicêmicos dentro da normalidade nos períodos entre refeições é indicado o uso de insulinas de ação prolongada ou intermediária, dentre elas cita-se a Neutral Protamine Hagedorn (NPH) que possui um perfil de ação intermediária, e o análogo de insulina Glargina (GLA) com um perfil farmacocinético de longa duração. A NPH ou Dna recombinante (Dna-r) geralmente são as primeiras escolhas terapêuticas quando é confirmado o diagnóstico do DM1⁽⁴⁾.

A Rede Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS), em 2010, apontou que os vieses metodológicos identificados nos estudos não permitem afirmar diferenças entre as insulinas GLA e NPH, referente ao controle glicêmico pelo seu principal preditor a hemoglobina glicada (HbA1c) e em relação à redução do risco de hipoglicemia, apesar dos resultados apontarem para uma discreta superioridade. Além disso, os vieses descritos pelos próprios autores e os pequenos benefícios poderiam não se manter no mundo real ⁽⁵⁾. Em 2013, a Comissão Nacional de Incorporação em Tecnologia (CONITEC), agência brasileira de avaliação de tecnologia em saúde (ATS) do Brasil, fez uma recomendação a nível nacional pela não incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro do GLA para o tratamento do DM1, porque as evidências disponíveis não comprovaram a superioridade do tratamento em comparação a NPH ⁽⁶⁾.

No entanto, o GLA foi incorporado ao rol de medicamentos disponibilizados pelo SUS do estado de Minas Gerais (MG) no Brasil em 2005, como uma resposta ao crescente número de solicitações judiciais pelos usuários, MG conta ainda com as insulinas NPH e regular para tratamento do DM1. Sua incorporação impactou em um gasto incremental anual de 291%, cerca de US\$6 milhões em 2012, aos cofres públicos do estado de MG ⁽⁷⁾.

Após a incorporação do GLA ao SUS de MG, foram conduzidas duas revisões sistemáticas (RS) ^(7,8), que avaliaram eficácia e efetividade, nas quais não demonstraram superioridade do GLA quando comparado a NPH no controle da HbA1c em níveis satisfatórios, bem como para a segurança. Os resultados encontrados pela coorte não concorrente de Marra *et al.*, (2017), ratificam a meta-análise realizada anteriormente⁽⁸⁾ em que o GLA não demonstrou vantagem clínica em relação à NPH para o controle glicêmico (HbA1c <7%) ⁽⁹⁾.

Destaca-se, que o controle glicêmico desejável e a minimização dos episódios de hipoglicemia são aspectos fundamentais para uma melhoria na qualidade de vida (QV) desses pacientes com DM1, haja vista que cerca de 10% das mortes desses indivíduos, principalmente jovens, seja devida à hipoglicemia ⁽¹⁰⁾.

Estão disponíveis uma gama de instrumentos para verificar a QV dos pacientes com DM1. O instrumento genérico *EuroQol*, com 5 dimensões e 3 níveis (EQ-5D-3L), pode ser usado tanto em

indivíduos saudáveis (população em geral) quanto para grupos de pacientes com diferentes patologias, sendo bastante utilizado em todo o mundo por propiciar avaliações econômicas⁽¹¹⁾. Não existe um consenso preciso de quais são os fatores que influenciam a QV de pacientes com DM, porém são elencados: insulinoterapia, hipoglicemia, controle glicêmico, idade, etnia, nível social, nível de escolaridade, complicações da doença, fatores psicológicos e familiares, conhecimento sobre a doença, tipo de cuidados de saúde, dentre outros^(12,13).

Existem lacunas nos estudos internacionais, quanto a melhoria da QV, com o tratamento do GLA, pois o medicamento poderia diminuir os episódios de hipoglicemia e causaria menos incômodos no tratamento e com isso uma melhor QV. Ademais, não identificamos na literatura do Brasil estudos que avaliem a QV dos pacientes com DM1 tratados com as insulinas GLA *versus* (vs.) NPH. Assim, este estudo se propõe a identificar quais são os fatores associados à QV dos pacientes com DM1 para as duas insulinoterapias.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Desenho

Estudo transversal e analítico, realizado durante todo o mês de março de 2017 com uma amostra de 401 pacientes do SUS do estado de MG, integrante do projeto “Qualidade de vida e análise de custo-utilidade de pacientes acometidos por diabetes mellitus tipo 1, usuários de insulina Glargina”, iniciado em 2015 e conduzido no mesmo estado.

Como comparador foi utilizado uma amostra de 179 pacientes portadores de DM1, que faziam uso da insulina NPH e outras insulinas, advindos do projeto Dia a Dia, “Uma avaliação epidemiológica e econômica dos esquemas terapêuticos utilizados no tratamento do diabetes *mellitus* em Minas Gerais”. No qual foi realizado um inquérito domiciliar, em 63 municípios de MG, sendo 61 municípios do interior mais Belo Horizonte e Contagem, entre janeiro e fevereiro de 2014⁽¹⁴⁾.

2.2 Inclusão

Participaram do estudo pacientes com DM1, ≥ 18 anos, em uso do GLA por um período ≥ 6 meses, com outras insulinas associadas ao tratamento ou não.

2.3 Exclusão

Pacientes com diagnóstico de transtornos mentais (excetuando-se a depressão e bipolaridade), acamados, pacientes com déficit cognitivo e mulheres grávidas ou amamentando.

2.4 Coleta

Foi elaborado um questionário constituído por três blocos: A) dados sociodemográficos; B) estilo de vida, clínico e de acesso aos serviços de saúde; C) EQ-5D-3L. Os blocos A e B, não validados, passaram por um teste piloto, não inclusivo, com a participação de 30 pacientes, para fins de ajustes e adequações. Para fins de comparação entre as variáveis, foi usado um questionário semelhante ao do projeto Dia a Dia ⁽¹⁴⁾.

As entrevistas foram feitas individualmente por meio de ligações telefônicas com pacientes que faziam uso do GLA. Os dados dos pacientes elegíveis foram extraídos dos processos submetidos a Secretária Estadual de Saúde (SES-MG) com avaliação e deferimento pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES). Salienta-se, que foram realizadas até cinco tentativas de contato telefônico em horários distintos.

2.5 A) Dados sociodemográficos

Os dados sociodemográficos foram constituídos por: idade, sexo, etnia, situação marital, escolaridade em anos, tipo de moradia, presença de outros moradores na residência e a distribuição de classe social, baseado no consumo pela metodologia de Classificação Econômica do Brasil da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), no qual é gerado uma classificação por classe social: A, B1, B2, C1, C2 e D-E ⁽¹⁵⁾.

2.6 B) Dados clínicos e de acesso ao serviço de saúde

Os participantes foram questionados em relação à: autopercepção de saúde; consultas médicas e hospitalizações no último ano; plano de saúde; problemas para acessar os serviços de saúde; número de comorbidades; tempo de diagnóstico; consumo de álcool e tabaco. Por fim, foi questionado sobre os exercícios físicos e se os indivíduos foram acamados nos últimos 15 dias; autorrelato das hipoglicemias e os tipos (grave ou não grave) nos últimos 30 dias.

2.7 C) Qualidade de vida

Para avaliação da QV foi utilizado o EQ-5D-3L. O instrumento foi validado e traduzido para o Brasil ⁽¹⁶⁾. O EQ-5D-3L é composto por 5 dimensões (mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão) e 3 níveis de gravidade (sem problema, algum problema ou problema moderado e problemas mais graves). As combinações entre as dimensões e os níveis de

gravidade identificam 243 possíveis estados de saúde, nos quais são gerados um escore de utilidade ⁽¹¹⁾, que poderá ser utilizado em avaliações econômicas posteriores.

2.8 Análises dos dados

A tabulação dos dados foi feita nos *softwares* Excel 2010[®] e IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 23.0 (IBM Corp, Armonk, Estados Unidos) para a realização das análises estatísticas. Verificou-se os parâmetros de normalidade com o teste de *Kolmogorov-Smirnov* para as utilidades do EQ-5D-3L.

As variáveis preditoras sociodemográficas, estilo de vida, dados clínico e de acesso aos serviços de saúde foram descritas na forma de frequências absolutas (FA) e relativa (FR), posteriormente foram analisadas com o teste de qui-quadrado de *Pearson* para verificar as diferenças entre as proporções, quando necessário foi realizada a análise de Bonferroni. Os estados de saúde do EQ-5D-3L também foram descritos na forma de FA e FR. As utilidades, idade, tempo de diagnóstico do DM1 e número de comorbidades foram apresentadas na forma de média, desvio padrão (DP) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Para verificar as diferenças entre as médias das utilidades de ambas as populações, GLA vs. NPH, foram usados os testes t de *Student* ou a análise de variância (ANOVA).

Foi realizada uma análise de regressão linear múltipla pelo método por passo (*forward stepwise*), em que todas as variáveis preditoras foram incluídas no modelo. Posteriormente foram excluídas as que não atenderam os valores $p < 0.10$ e permanecem no modelo final as variáveis que obtiveram valores $p < 0.05$. A adequação do modelo foi feita pela análise de resíduos.

2.9 Ética

A pesquisa seguiu todos os preceitos éticos vigentes, sendo aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa com nº de protocolo 55876816.0.0000.519 e parecer favorável 1.572.257.

3 RESULTADOS

Dos 580 pacientes avaliados, a maioria foi constituída por mulheres 54% (313), estavam na faixa etária entre 21-40 anos 37% (212) com uma média de 43.86 anos (DP±18.954; IC95%: 42.31; 45.41), 53% (310) declaram-se não negros, 54% (315) não possuíam uma relação marital, cerca de 60% (349) estudaram ≥ 9 anos, 81% (471) possuíam moradia própria, 93% (540) declaram morar com alguém e quanto a classificação social 74% (429) se encontravam entre a classificação A1-B2.

Foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre indivíduos tratados com GLA vs. NPH. O grupo tratado com GLA era formado por uma maioria de homens ($p=0.002$), com faixa etária entre 21-40 ($p<0.001$), não negros ($p=0.001$), maior escolaridade ≥ 9 anos ($p<0.001$) e a uma classificação social A1-B2 ($p<0.001$) (Tabela 1).

Tabela 5 – Características sociodemográficas dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (n=580). Minas Gerais, Brasil, 2017.

Variáveis		Total = 580		NPH = 179		GLA = 401	
		n	%	n	%	n	%
Sexo*	Feminino	313	54%	114	64%	199	49%
	Masculino	267	46%	65	36%	202	51%
Idade*		43.86±18.954		40.76±18.831		50.82±21.485	
	1-20	62	11%	24	13%	38	10%
	21-40	212	37%	27 ^a	15%	185 ^b	46%
	41-60	175	30%	58	32%	117	29%
	61-90	131	22%	70 ^a	40%	61 ^b	15%
Etnia*							
	Negros	270	47%	102	57%	168	42%
	Não Negros	310	53%	77	43%	233	58%

Continuação. /

Tabela 5 – Características sociodemográficas dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (n=580). Minas Gerais, Brasil, 2017.

Variáveis		Total = 580		NPH = 179		GLA = 401	
Situação Marital							
	Com Companheiro	265	46%	78	44%	187	47%
	Sem companheiro	315	54%	101	56%	214	53%
Escolaridade*							
	< 9 anos	231	40%	154	86%	77	19%
	≥ 9 anos	349	60%	25	14%	234	81%
Tipo de Moradia							
	Própria	109	19%	34	19%	75	19%
	Não Própria	471	81%	145	81%	326	81%
Moradores na Residência							
	Sozinho	40	7%	27	8%	13	7%
	Acompanhado	540	93%	374	92%	166	93%
Classificação Social*							
	A1-B2	429	74%	28 ^a	16%	401 ^b	100%
	C1-C2	92	15,9%	92 ^a	51%	0 ^b	0%
	D-E	59	10,1%	59 ^a	33%	0 ^b	0%

* valor de p <0.05, estatisticamente significante entre os grupos GLA e NPH; ^{a,b} análise de Bonferroni, as proporções entre os grupos da linha diferem estaticamente; A1-A2 = a melhor condição social e D-E a pior condição social (KAMAKURA; MAZZON, 2016)¹⁵

A maioria dos indivíduos relataram ter uma autopercepção de saúde muito bom/bom 51% (296), 87% (501) não tinham sido acamados nos últimos 15 dias, 51% (298) fizeram de uma a três consultas no último ano, 74% (430) não foram hospitalizados no último ano, 53% (310) não possuem plano de saúde, 58% (335) praticaram exercícios físicos nos últimos 15 dias, acesso ao médico e marcar consultas ficaram com 35% (197) dos problemas mais recorrentes para acessar os serviços de saúde.

Foram relatadas entre uma a três comorbidades com uma média de 2.44 ($DP \pm 3.05$) por indivíduo, as comorbidades mais autorrelatadas foram retinopatia e problemas visuais 17% (238), hipertensão 13% (179) e de problemas cardíacos com 7% (103). O tempo de diagnóstico do DM1 ficou entre 5 meses a 65 anos com média de 17.05 ($DP \pm 10.97$).

Quanto a presença de crises de hipoglicemia nos últimos 30 dias 65% (379) disseram não ter, porém dos pacientes que relataram crises a não grave prevaleceu com 18% (98). Cerca de 74% (479) não fazia uso de álcool e 98% (522) não fumavam e a 43% (249) não fazia uso de outras insulinas. Entre os pacientes que relataram o uso de outras insulinas, a insulina lispro foi a mais utilizada com 25% (147).

As variáveis percepção de saúde muito bom/bom ($p < 0.000$), não foram acamados nos últimos 15 dias ($p < 0.000$), possuíam entre uma a três consultas médicas no último ano ($p < 0.000$), com nenhuma hospitalização no último ano ($p = 0.001$), presença de plano de saúde ($p < 0.000$) e exercício físico regular nos últimos 15 dias ($p < 0.000$), obtiveram proporções diferentes para o grupo tratado com GLA em comparação aos tratados com NPH. Além disso, verificou-se que indivíduos em uso do GLA relataram maiores proporções de problemas na marcação de consulta e disponibilidade do médico ($p < 0.000$), obtiveram menor número de comorbidades entre uma e três ($p < 0.000$), menor tempo de diagnóstico 11-20 anos ($p = 0.002$), maior número de episódios de hipoglicemia grave e não grave ($p < 0.000$), menor consumo de álcool ($p = 0.003$) e tabaco ($p < 0.000$) e usavam a insulina ultrarrápida lispro ($p < 0.000$) (Tabela 2).

Tabela 6 – Dados clínicos, estilo de vida e acesso aos serviços de saúde dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (n=580). Minas Gerais, Brasil, 2017.

Variáveis	Total = 580		NPH = 179		GLA = 401	
Autopercepção de Saúde*	n	%	n	%	n	%
Muito Bom/Bom	296	51%	69 ^a	39%	227 ^b	57%
Regular	229	39%	74 ^a	41%	155 ^a	39%
Ruim/Muito Ruim	55	10%	36 ^a	20%	19 ^b	4%
Acamado*						
Sim	79	13%	39	22%	40	10%
Não	501	87%	140	78%	361	90%
Consultas*						
Quatro ou Mais	255	44%	112 ^a	63%	143 ^b	35%
Uma a três	298	51%	59 ^a	33%	239 ^b	60%
Nenhuma Vez	17	3%	6 ^a	3%	11 ^a	3%
NS/NR	10	2%	2 ^a	1%	8 ^a	2%
Hospitalizações*						
Nenhuma Vez	430	74%	118 ^a	66%	312 ^b	78%
Uma Vez	112	20%	40 ^a	22%	72 ^a	18%
Duas Vezes ou mais	38	6%	21 ^a	12%	17 ^b	4%
Plano de Saúde*						
Sim	270	47%	46	26%	224	56%
Não	310	53%	133	74%	177	44%

Continuação. /

Tabela 6 – Dados clínicos, estilo de vida e acesso aos serviços de saúde dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (n=580). Minas Gerais, Brasil, 2017.

Variáveis		Total = 580		NPH = 179		GLA = 401	
Exercício Físico*							
	Sim	335	58%	78	44%	257	64%
	Não	245	42%	101	56%	144	36%
Problemas para acessar os serviços de saúde*							
	Marcar Consulta/Médico	197	35%	54 ^a	30%	143 ^a	36%
	Não Tem Problemas	189	31%	79 ^a	45%	110 ^b	28%
	Medicamentos	132	22%	23 ^a	13%	109 ^b	26%
	Outros	62	12%	22 ^a	12%	39 ^a	10%
Número de Comorbidades Associadas*							
		2.44 ± 3.054		4.44 ± 3.054		1.55 ± 1.289	
	0	13	2%	13 ^a	7%	0 ^b	0%
	1-3	433	74%	60 ^a	33%	373 ^b	93%
	4-6	83	14%	61 ^a	34%	22 ^b	5%
	7-9	37	7%	32 ^a	18%	5 ^b	1.8%
	10>	14	3%	13 ^a	7%	1 ^b	0.2%

Continuação. /

Tabela 6 – Dados clínicos, estilo de vida e acesso aos serviços de saúde dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (n=580). Minas Gerais, Brasil, 2017.

Variáveis	Total = 580		NPH = 179		GLA = 401	
Tempo de Diagnóstico* (em anos)	17.05 ±10.973		15.07 ±11.955		17.93 ±10.400	
0-10	199	34%	80 ^a	44%	119 ^b	30%
11-20	209	36%	62 ^a	35%	147 ^b	35%
21-30	105	18%	22 ^a	12%	83 ^b	21%
31-40	52	9%	10 ^a	6%	42 ^a	11%
41>	15	3%	5 ^a	3%	10 ^a	3%
Crise de Hipoglicemia						
Sim	191	33%	64	36%	127	32%
Não	379	65%	115	64%	264	66%
NS/NR	10	2%	0	0%	10	2%
Tipo de Hipoglicemia*						
Grave	93	16%	46 ^a	50%	47 ^b	11%
Não Grave	98	17%	18 ^a	19%	80 ^b	20%
Não Teve	379	65%	115 ^a	31%	264 ^a	66%
NS/NR	10	2%	0	0%	10	3%
Consumo de Álcool*						
Não Consome	479	74%	32	18%	282	70%
Consome	151	26%	147	82%	119	30%

Continuação. /

Tabela 6 – Dados clínicos, estilo de vida e acesso aos serviços de saúde dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 (n=580). Minas Gerais, Brasil, 2017.

Variáveis		Total = 580		NPH = 179		GLA = 401	
Consumo de Tabaco*							
	Sim	58	10%	30	17%	28	7%
	Não	522	90%	149	83%	373	93%
Outras Insulinas*							
	NR	249	43%	136 ^a	76%	113 ^b	28%
	Lispro	147	25%	7 ^a	4%	140 ^b	35%
	Asparte	88	15%	2 ^a	1%	86 ^b	21%
	Glulisina	60	10%	0 ^a	0%	60 ^b	15%
	Outras	36	7%	34 ^a	19%	2 ^b	1%

* valor de $p < 0.05$, estatisticamente significativo entre os grupos GLA e NPH; ^{a,b} as proporções entre os grupos da coluna diferem estatisticamente; NT = Não Teve; NR = Não Relata, NS = Não sabe.

A análise do EQ-5D-3L demonstrou que 29% dos pacientes com DM1 tinham um estado de saúde perfeito (11111), seguido de 13% (11112), 10% (11122) e 9% (11121); outras condições de saúde apareceram em proporções menores e a pior condição de saúde (33333) apresentou 0,5% dos casos. Na análise de subgrupo 23% dos indivíduos que usavam GLA obtiveram estado de saúde perfeito (11111), seguidos 11% (11112), 7% (11122) e o pior estado de saúde não foi relatado. Cerca de 19% dos pacientes tratados com NPH possuíam o estado de saúde perfeito (11111), os estados de saúde (11121) e (11122) obtiveram a mesma porcentagem de 10% e o pior estado de saúde (33333) foi relatado em 2% dos casos (Tabela 3).

Os problemas moderados, que têm impacto sobre a QV relacionada, foram relatados nas dimensões de ansiedade/depressão e dor/mal estar com o mesmo valor (35%), mobilidade (19%) e atividades habituais (17%) e cuidados pessoais com o menor número de pacientes com problemas moderados (7%). Para o grupo tratado com GLA esses valores foram de (36%) ansiedade/depressão, (31%) em dor/mal estar, (13,8%) em mobilidade, (13%) em atividades habituais e cuidados pessoais (5,8%). Os problemas moderados, em indivíduos tratados com NPH, foram de (44%) em dor/mal estar,

(35%) em mobilidade, (34%) em ansiedade/depressão, atividades habituais (25%) e cuidados pessoais (9%) (Tabela 3).

Quanto às utilidades, a população total obteve uma utilidade média de 0.810 (DP±0.200, IC95%: 0.793;0.826). Os pacientes com DM1 usuários do GLA obtiveram uma utilidade média de 0.849 (DP±0.158, IC95%: 0.833;0.864) e os usuários de NPH ficaram com uma utilidade média de 0.722 (DP±0.252, IC95%: 0.685;0.760). Foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre as utilidades médias do GLA e NPH ($p<0.000$).

Tabela 7 – Escore do EQ-5D-3L dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 tratados com GLA e NPH (n = 580). Minas Gerais, Brasil, 2017.

Variáveis		Total = 580		NPH = 179		GLA = 401	
		n	%	n	%	n	%
Mobilidade	1	459	80%	109	61%	350	86%
	2	112	19%	62	35%	50	13.8%
	3	9	1%	8	4%	1	0.2%
Cuidados Pessoais	1	529	91%	154	86%	375	94%
	2	41	7%	16	9%	25	5.8%
	3	10	2%	9	5%	1	0.2%
Atividades Habituais	1	466	80%	122	68%	344	86%
	2	96	17%	44	25%	52	13%
	3	18	3%	13	7%	5	1%
Dor/Mal Estar	1	311	54%	67	37%	244	61%
	2	202	35%	78	44%	124	31%
	3	67	11%	34	19%	33	8%
Ansiedade/Depressão	1	285	49%	85	47%	200	50%
	2	203	35%	60	34%	143	36%
	3	92	16%	34	19%	58	14%

As variáveis que permaneceram no modelo final da regressão linear, foram analisadas quanto suas utilidades médias por categoria (Tabela 4).

Tabela 8 – Utilidades médias das variáveis que compuseram o modelo final da regressão linear.

Variáveis	Utilidade Média
Idade*	
1-40	0.879
41-60	0.786
61-90	0.696
Autopercepção de Saúde*	
Regular	0.776
Ruim/Muito Ruim	0.548
Muito Bom/Bom	0.884
Acamado*	
Sim	0.644
Não	0.836
Consultas*	
Não Sabe/Não Respondeu	0.787
Quatro ou Mais vezes	0.735
Nenhuma Vez a Três Vezes	0.871
Hospitalizações*	
Uma Vez	0.783
Duas Vezes ou mais	0.595
Nenhuma Vez	0.836
Exercício Físico*	
Não	0.730
Sim	0.868

Continuação. /

Tabela 8 – Utilidades médias das variáveis que compuseram o modelo final da regressão linear.

Variáveis	Utilidade Média
Nº de Comorbidades Associadas*	
4-6	0.697
7>	0.570
0-3	0.858
Tipo de Hipoglicemia*	
Grave	0.708
Não Grave	0.831

* valor de $p < 0.05$, estatisticamente significativo entre os grupos

As variáveis preditoras que permaneceram no modelo final explicaram 41.3% da variabilidade das utilidades.

As análises de regressão múltipla evidenciaram que indivíduos mais jovens, 21-40 anos, possuem um melhor QV. As variáveis clínicas: autopercepção de saúde relatada como muito bom/bom; não ter sido acamado, com no máximo três consultas no último ano; nenhuma hospitalização no último ano; ter realizado atividade física regularmente nos últimos 15 dias; ter entre zero e três comorbidades, hipoglicemia não grave; foram responsáveis por uma melhor QV nos indivíduos com DM1 (Tabela 5).

Tabela 9 – Análise de regressão múltipla por *forward stepwise* dos fatores associados à QV dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 tratados com GLA e NPH (n = 580). Minas Gerais, Brasil, 2017.

Variáveis		Utilidade		
		Coefficiente	DP±	Valor p
Idade	41-60	-0.022	0.015	0.148
	61-90	-0.059	0.018	<0.001
	1-40	0		
Autopercepção de Saúde	Regular	-0.116	0.017	<0.001
	Ruim/Muito Ruim	-0.372	0.026	<0.001
	Muito Bom/Bom	0		

Continuação. /

Tabela 9 – Análise de regressão múltipla por *forward stepwise* dos fatores associados à QV dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 tratados com GLA e NPH (n = 580). Minas Gerais, Brasil, 2017.

Variáveis		Utilidade		
		Coefficiente	DP±	Valor p
Acamado	Sim	-0.191	0.023	<0.001
	Não	0		
Consultas	Não Sabe/Não Respondeu	-0.085	0.050	0.087
	Quatro ou Mais vezes	-0.148	0.018	<0.001
	Nenhuma Vez a Três Vezes	0		
Hospitalizações	Uma Vez	-0.053	0.020	0.010
	Duas Vezes ou mais	-0.240	0.032	<0.001
	Nenhuma Vez	0		
Exercício Físico	Não	-0.138	0.016	<0.001
	Sim	0		
Nº de Comorbidades Associadas	4-6	-0.161	0.021	<0.001
	7>	-0.288	0.026	<0.001
	0-3	0		
Tipo de Hipoglicemia	Grave	-0.043	0.017	0.012
	Não Grave	0		

* valor de p <0.05 estatisticamente significante

4 DISCUSSÃO

O debate sobre o uso de análogos de insulina para um melhor controle glicêmico, com menor número de crises de hipoglicemia e com isso um melhor QV em comparação às insulinas humanas, não é recente. No entanto, existem arestas a serem aparadas sobre se realmente existe uma melhoria da QV nos pacientes com DM1 que fazem uso do GLA em comparação a NPH.

As características sociodemográficas mais prevalentes: sexo feminino, entre a quarta e terceira década de vida, solteiros, foram semelhantes aos dados encontrados em outro estudo que utilizou o EQ-5D-3L para mensurar a QV em pacientes com DM1 no estado de MG⁽¹³⁾. O menor número de homens pode ser explicado pelos hábitos atribuídos a sua figura em sociedade, pois a busca por cuidados médicos por esses indivíduos é diminuta no Brasil quando comparados aos indivíduos do gênero feminino que procuram os serviços com maior frequência na perspectiva de prevenção e diagnóstico⁽¹⁷⁾.

No contexto das características sociodemográficas, foram observadas grandes discrepâncias, apontando para uma desigualdade socioeconômica no acesso a medicamentos. Os pacientes com DM1 que fazem uso do GLA são majoritariamente indivíduos brancos, com um alto grau de escolaridade e pertencentes ao estrato social A ou B. Esses achados indicam uma barreira de acesso aos medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica pelas populações com

menores condições socioeconômicas. Dados de um recente estudo nacional sobre acesso e utilização de medicamentos, apontaram que o acesso total em populações dos estratos sociais C, D e E são menores quando comparados aos estratos A/B⁽¹⁸⁾, resultados ratificados no presente trabalho. O que pode ser justificado pela maior disponibilidade dos serviços de saúde, consultas médicas com endocrinologistas e ou especialistas, públicos e privados para essa população⁽¹⁹⁾.

O número de comorbidades autorrelatadas no presente trabalho foram semelhantes aos levantados em uma unidade ambulatorial em Belo Horizonte com uma população de DM1, com uma maior prevalência de indivíduos com retinopatia e problemas visuais⁽¹³⁾. Os dados são bastante preocupantes, pois o perfil sociodemográfico foi constituída majoritariamente por mulheres e as mesmas possuem menores complicações microvasculares quando comparado aos homens no DM, mas maiores complicações macrovasculares de uma forma geral⁽¹⁹⁾. Nesse sentido, se faz necessário o fomento de políticas públicas voltadas para a triagem da retinopatia diabética, em toda a população, com intervalos regulares.

No que tange os dados clínicos e de acessos aos serviços de saúde, foram observadas diferenças entre as populações (GLA vs. NPH). Indivíduos que fazem uso do GLA possuem uma melhor autopercepção de saúde, foram menos acamados, frequentaram um maior número de vezes o consultório médico, não foram hospitalizados, possuem plano de saúde, fazem exercícios regularmente, relataram problemas na marcação de consulta e disponibilidade do médico, menor número de comorbidades, um maior tempo de diagnóstico, menor consumo de álcool e tabaco. No entanto, os dados encontrados não possuem ligação com o GLA e sim com as características socioeconômicas, haja vista a grande discrepância entre os estratos sociais dos pacientes tratados com NPH. Dados semelhantes aos levantados em uma coorte realizada com pacientes DM1, realizada nos Estados Unidos da América, sobre autopercepção de saúde em que foi evidenciado que homens relataram melhor saúde do que as mulheres, e pessoas com níveis socioeconômicos mais altos geralmente se descrevem com uma melhor saúde do que aquelas em níveis mais baixos⁽²⁰⁾. Salienta-se, que os resultados em saúde da população possuem uma associação de como ocorre o acesso aos serviços de saúde no Brasil, por uma dupla porta público-privada, para população com uma melhor condição socioeconômica, além disso a barreira de acesso aos medicamentos nos serviços é menor nos grupos com melhores condições sociais⁽²²⁾.

O número de episódios de hipoglicemia (grave e não grave) foi maior no grupo do GLA em comparação aos usuários de NPH, resultados que divergem com os estudos controlados publicados pelo fabricante. Em um dos primeiros ensaios clínicos publicados comparando GLA vs. NPH, foi evidenciado um menor número de episódios de hipoglicemia grave em indivíduos que faziam uso do GLA ($p=0.0307$), no entanto os episódios de hipoglicemia, de uma forma em geral, foram

semelhantes em ambos os grupos ⁽²³⁾. Em relação aos dados de mundo real, um estudo de coorte não encontrou diferenças estatisticamente significantes nas frequências de hipoglicemia grave ou noturna entre GLA vs. NPH ⁽²⁴⁾. Os achados levantados no presente estudo, nos permitem levar a hipótese que o GLA possui melhores desfechos de segurança em ambientes controlados, porém quando submetidos aos cenários de mundo real seus resultados são semelhantes ou ligeiramente superiores a NPH. Ressalta-se, que esses dados são corroborados pela meta-análise de estudos observacionais conduzida por Mara *et al.*, (2016), no qual o GLA obteve um favorecimento discreto nos desfechos de efetividade e segurança, sem resultados clínicos relevantes, enfatizado que o GLA não deve ter uma recomendação terapêutica diferenciada frente aos outros tratamentos ⁽⁸⁾.

Os dados referentes à QV, mensurados pelo instrumento EQ-5D-3L, obtiveram resultados semelhantes aos encontrados por Mata *et al.*, (2016), com prevalência dos melhores estados de saúde e com valores quase inexistentes do pior estado de saúde, bem como predomínio de problemas de níveis moderados nos cinco domínios do EQ-5D-3L. Além disso, os resultados apontaram por uma melhor QV em pacientes tratados com o GLA, inclusive com um menor número de problemas moderados em saúde quando comparados aos tratados com NPH. Esses achados, não parecem ter uma relação com a insulino terapia, pois as características sociodemográficas, econômicas, clínicas e acesso aos serviços de saúde foram melhores nos indivíduos tratados com GLA quando comparados com NPH. Além disso, existem um grande número de variáveis que podem influenciar em uma melhor QV, sugerindo possíveis variáveis preditoras não avaliadas que poderiam ser determinantes nesses indivíduos ^(25,26).

Um estudo conduzido na Colômbia que utilizou o EQ-5D-3L para verificar a QV de pacientes tratados com análogos de insulina em comparação às insulinas humanas, obteve dados semelhantes aos achados no presente estudo, com melhores valores da QV ligados aos indivíduos tratados com análogos de insulina (incluído GLA), porém sem significância estatística ⁽²⁷⁾. Melhores valores de QV podem estar ligados a preferência terapêutica dos pacientes que fazem uso dos análogos de insulina em detrimento das insulinas humanas, por possíveis benefícios com a flexibilidade na dosagem entre as refeições e satisfação com o tratamento, ou seja, uma preferência do indivíduo por tomar o medicamento ⁽²⁵⁾ somados ao perfil distinto dos indivíduos que fazem uso do GLA no estudo. Haja vista, que mesmo em RS com ensaios clínicos não foram encontrados valores de eficácia, com um controle glicêmico desejável, que justifiquem a manutenção do tratamento com GLA apenas por uma preferência pelo medicamento ⁽⁷⁾.

O modelo de regressão obteve uma explicação de 41.3%, sendo considerada alta, e evidenciou uma melhor QV em indivíduos jovens, com uma autopercepção de saúde muito boa, que não foram acamados, com nenhuma ou até três consultas, nenhuma hospitalização, não sedentários, poucas

comorbidades e episódios de hipoglicemia não grave, no entanto o tipo de insulina, GLA ou NPH, não teve importância para explicar a QV dos indivíduos com DM1. O Grupo Brasileiro de Estudo do DM1 realizou um estudo transversal prospectivo, entre dezembro de 2008 e 2010, nas cinco regiões geográficas brasileiras (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste) com o instrumento EQ-5D-3L, em que foram usadas como variáveis preditoras a HbA1c, prática de atividade física, duração do DM, idade e complicações micro e macrovasculares. No entanto, todas as variáveis que entraram no modelo só foram capazes de explicar 7,1% da QV dos pacientes com DM1⁽²⁵⁾.

O número de determinantes envolvidos na QV, em indivíduos com DM1, é amplo e não é tão claro ou ainda pode variar nas populações em que se aplica o instrumento de QV, porém sabe-se que pessoas com DM possuem piores escores de QV quando se comparado com a população em geral⁽²⁶⁾. Nesse sentido, os achados do estudo indicam a necessidade de uma maior atenção à saúde dos indivíduos idosos, que se mostraram com pior QV em relação aos mais jovens, uma vez que o DM1 aumenta as chances de distúrbios mentais como a depressão e transtornos de ansiedade⁽²⁹⁾. Além disso, incentivar a prática de atividade física para melhorar o controle glicêmico e a perda de peso para minimizar o número de comorbidades associadas ao DM1^(30,31).

Destaca-se a correlação entre a hipoglicemia grave, com maiores proporções no grupo tratado com GLA, e uma pior QV. Em um estudo que utilizou três instrumentos para mensurar as relações entre o medo da hipoglicemia e a QV relacionada ao DM1 em adultos noruegueses, chegaram aos mesmos resultados do presente estudo, evidenciando existe relação entre um maior número de episódios de hipoglicemia e uma pior QV⁽³²⁾. Os pacientes em uso do GLA, devem ser monitorados ou convidados para uma mudança de tratamento, preferencialmente NPH, pois os achados apontaram para piores valores de QV em pacientes tratados com GLA, haja vista o maior número de hipoglicemia no grupo. Além disso, o tipo de insulina (GLA ou NPH) não teve uma importância direta para os resultados de QV, mas com as maiores proporções de crises de hipoglicemia em indivíduos tratados com GLA, podemos inferir uma pior QV atrelada ao GLA e uma melhor QV com NPH.

Os pontos fortes do presente trabalho são: 1) estudo sobre QV em indivíduos com DM1 de MG com EQ-5D-3L; 2) a comparação da QV entre duas alternativas terapêuticas, GLA vs. NPH; 3) é um estudo inédito em um dos poucos estados do Brasil que incorporou o GLA em seu rol de medicamentos; 4) fornece valores de utilidades para a condução de estudos farmacoeconômicos entre as duas alternativas terapêuticas, o que pode impactar na revisão da sua incorporação junto à autoridade sanitária brasileira.

Os pontos negativos e limitações do trabalho são principalmente voltadas pela forma de coleta dos dados, por meio de autorrelato e dos períodos recordatórios distintos, pois os estudos foram

conduzidos em períodos de tempo diferentes. Não foi possível verificar se a HbA1c poderia explicar a QV, pois o projeto dia-a-dia não teve como objetivo mensurar essa variável.

5 CONCLUSÃO

A população com DM1 do grupo do GLA se mostrou com uma melhor QV quando comparada ao grupo de NPH. No entanto, o tipo de insulina não obteve uma correlação direta para uma melhor QV no modelo de regressão. O GLA poderia ter como principais vantagens, demonstradas pelo fabricante, a comodidade na sua administração, melhor controle glicêmico, menor número de hipoglicemia e uma melhor QV, mas o estudo demonstrou maiores proporções de crises de hipoglicemia em pacientes tratados GLA em comparação aos que faziam uso da NPH, além disso uma pior QV foi correlacionada aos episódios de hipoglicemia grave, nos quais o GLA obteve uma maior proporção.

Além da hipoglicemia, outras variáveis foram fatores associados a uma melhor QV como: ser jovem, ter uma boa autopercepção de saúde, acesso ao plano de saúde, atividade física regular, menor número de comorbidades, menor número de consultas e hospitalizações e não ter ficado acamado.

Salienta-se a grande discrepância entre os estratos sociais, centrados em A e B, dos pacientes usuários do GLA em comparação aos da NPH que pertenciam a classificação C, D e E. Sendo clara a barreira de acesso encontrada pela população mais pobre na aquisição de medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica. Em conclusão, se faz necessário um monitoramento ou troca de terapia com indivíduos que usam o GLA, pois eles foram mais acometidos por episódios de hipoglicemia o que comprometeu a QV, sendo necessário uma justificativa pelo fabricante do medicamento sobre o alto custo da tecnologia em comparação a NPH.

REFERÊNCIAS

- 1 - American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes. Position statement. Diabetes Care. 2017 Jan; 40(1): S1–S135.2 - International Diabetes Federation (IDF). Diabetes atlas. Seventh Edition, 2015.
- 3 - De Oliveira GLA, Guerra Júnior AA, Godman B, Acurcio F de A. Cost-effectiveness of vildagliptin for people with type 2 diabetes mellitus in Brazil; findings and implications. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res [Internet]. 2017 Apr;17(2):109–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14737167.2017.1292852>.
- 4 - Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. Diabetes 49:2142-2148,2000.

- 5 - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2014/Insulinas-tipoI-FINAL.pdf>. Acessado em 15 de julho de 2017.
- 6 - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - REBRATS. Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa_setor/Brats/2010_mes12_brats_13.pdf. Acessado em 14 de julho de 2017.
- 7 - Caires de Souza AL, de Souza ALC, de Assis Acurcio F, Júnior AAG, do Nascimento RCRM, Godman B, et al. Insulin Glargine in a Brazilian State: Should the Government Disinvest? An Assessment Based on a Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014;12(1):19–32.
- 8 - Marra LP, Araújo VE, Silva TBC, Diniz LM, Guerra Junior AA, Acurcio FA, et al. Clinical Effectiveness and Safety of Analog Glargine in Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther*. 2016 Jun;7(2):241–58.
- 9 - Marra LP, Araújo VE, Oliveria GCC, Diniz LM, Guerra Júnior AA, de Assis Acurcio F et al. The clinical effectiveness of insulin glargine in patients with type 1 diabetes in Brazil: findings and implications. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2017 Apr 28.
- 10 - Seaquist ER, Chow LS. Hypoglycemia in Diabetes: Does Insulin Type Matter? *JAMA* [Internet]. 14 de julho de 2017;318(1):31–2. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.8075>.
- 11 - EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* [Internet]. 1990;16(3):199–208. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0168-8510\(90\)90421-9](http://dx.doi.org/10.1016/0168-8510(90)90421-9).
- 12 - Novato T de S, de Sá Novato T, Grossi SAA. Fatores associados à qualidade de vida de jovens com diabetes mellitus do tipo 1. *Rev Esc Enferm USP* [Internet]. 2011;45(3):770–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0080-62342011000300032>.
- 13 - da Mata AR, Álvares J, Diniz LM, da Silva MRR, Alvernaz dos Santos BR, Guerra Júnior AA, et al. Quality of life of patients with Diabetes Mellitus Types 1 and 2 from a referral health centre in Minas Gerais, Brazil. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 3 de março de 2016;9(5):739–46. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1586/17512433.2016.1152180>.
- 14 - Ribeiro da Silva, Michael Ruberson, Alvares, J., Diniz, Leonardo Maurício, Ribeiro dos Santos, Jéssica Barreto, Reis, Edna Afonso, da Mata, Adriana Rodrigues, Araújo, Vânia Eloisa de, Acúrcio, Francisco de Assis. Uso de medicamentos e fatores associados à polifarmácia em indivíduos com diabetes mellitus em Minas Gerais. *Cien Saude Colet* [periódico na internet] (2016/Ago). [Citado em 31/08/2017]. Está disponível em: <http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/uso-de-medicamentos-e-fatores-associados-a-polifarmacia-em-individuos-com-diabetes-mellitus-em-minas-gerais/15840>
- 15 - Kamakura W, Mazzon JA. Critérios de estratificação e comparação de classificadores socioeconômicos no brasil. *Revista de Administração de Empresas* [Internet]. 2016;56(1):55–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-759020160106>.
- 16 - Andrade MV, et al. Sistemas de valores do instrumento EQ-5D-3L de mensuração da qualidade de vida relacionada à saúde: uma análise para o estado de Minas Gerais. *Grupo de Estudos em*

Economia da Saúde e Criminalidade, Centro de Desenvolvimento e Planejamento Regional - CEDEPLAR, Universidade Federal de Minas Gerais, 2012. Disponível em <http://www.researchgate.net/publication/266416984_SISTEMA_DE_VALORES_DO_INSTRUMENTO_EQ5D_DE_MENSURAO_DE_QUALIDADE_DE_VIDA_RELACIONADA_SADE_UMA_ANALISE_PARA_O_ESTADO_DE_MINAS_GERAIS>.

Acessado em: jul. 2017.

17 - Ferreira FS, Santos C B (2009) Health-related quality of life of diabetic patients seen by family health team. *Revista Enfermagem UERJ*, Rio de Janeiro, jul/set; 17(3): 406-11.

18 - Oliveira MA, Luiza VL, Tavares NUL, Mengue SS, Arrais PSD, Farias MR, et al. Access to medicines for chronic diseases in Brazil: a multidimensional approach. *Rev Saude Publica* [Internet]. dezembro de 2016;50(suppl 2):6s. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050006161>.

19 - Katrein F, Tejada CAO, Restrepo-Méndez MC, Bertoldi AD. Desigualdade no acesso a medicamentos para doenças crônicas em mulheres brasileiras. *Cadernos de Saúde Pública* [Internet]. 2015;31(7):1416–26. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00083614>.

20 - Maric-Bilkan C. Sex differences in micro- and macro-vascular complications of diabetes mellitus. *Clin Sci* [Internet]. 1º de maio de 2017;131(9):833–46. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1042/CS20160998>.

21 - Huang G-H. Self-rated Health among Young People with Type 1 Diabetes in Relation to Risk Factors in a Longitudinal Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2004;159(4):364–72. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwh055>.

22 - Andrade MV, de Souza Noronha KVM, de Miranda Menezes R, Souza MN, de Barros Reis C, Martins DR, et al. Desigualdade socioeconômica no acesso aos serviços de saúde no Brasil: um estudo comparativo entre as regiões brasileiras em 1998 e 2008. *Economia Aplicada* [Internet]. 2013;17(4):623–45. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-80502013000400005>.

23 - Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2000 May;23(5):639–43. 24- Päivärinta M, Tapanainen P, Veijola R. Basal insulin switch from NPH to glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* [Internet]. junho de 2008;9(3 Pt 2):83–90. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00341.x>

25 - Braga de Souza ACC, Felício JS, Koury CC, Neto JFA, Miléo KB, Santos FM, et al. Health-related quality of life in people with type 1 Diabetes Mellitus: data from the Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 24 de dezembro de 2015;13:204. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12955-015-0396-0>

26 - Aguiar CCT, Fernandes AP, Carvalho AF, Montenegro-Junior RM. Instrumentos de avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde no diabetes melito. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2008;52(6):931–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302008000600004>.

- 27 - Machado-Alba JE, Medina-Morales DA, Echeverri-Cataño LF. Evaluation of the quality of life of patients with diabetes mellitus treated with conventional or analogue insulins. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2016;116:237–43. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.039>.
- 28 - Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* [Internet]. 17 de fevereiro de 2009;180(4):385–97. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.081041>.
- 29 - Ducat L, Rubenstein A, Philipson LH, Anderson BJ. A review of the mental health issues of diabetes conference. *Diabetes Care* [Internet]. fevereiro de 2015;38(2):333–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/dc14-1383>.
- 30 - Naughton MJ, Yi-Frazier JP, Morgan TM, Seid M, Lawrence JM, Klingensmith GJ, et al. Longitudinal associations between sex, diabetes self-care, and health-related quality of life among youth with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr* [Internet]. junho de 2014;164(6):1376–83.e1. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.027>
- 31 - Solli O, Stavem K, Kristiansen IS. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 4 de fevereiro de 2010;8:18. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-8-18>.
- 32 – Strandberg RB, Graue M, Wentzel-Larsen T, Peyrot M, Wahl AK, Rokne B. The relationships among fear of hypoglycaemia, diabetes-related quality of life and psychological well-being in Norwegian adults with Type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2017 Feb;124:11–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2016.12.018>

6 Considerações Finais

Os estudos de RS são a melhor evidência disponível e possuem um alto rigor metodológico para sumarizar os dados da literatura, apontando para as possíveis decisões em saúde. No presente estudo de RS, sobre a QV de pacientes que fazem uso do GLA vs. NPH, foi possível verificar que as insulinoterapias possuem valores equivalentes na QV dos indivíduos com DM1. No entanto, o GLA possui uma maior preferência dentre os pacientes com DM1 em comparação a NPH, pois os dados encontrados no estudo apontaram para um favorecimento no domínio de satisfação com o tratamento no instrumento DTSQs, ou seja, existe uma preferência terapêutica pelos pacientes com DM1 em usar o GLA, pois poderia existir uma maior flexibilidade na dosagem entre as refeições.

Quanto aos dados sobre a HbA1c, não foram encontrados valores de controle glicêmico desejáveis no grupo do GLA, apenas três estudos dos oito incluídos, demonstraram valores estatisticamente significantes, porém sem um controle efetivo da glicemia com um valor de HbA1c <7%.

Os achados, que estão relacionados à preferência terapêutica do paciente, devem ser vistos com cautela e discutidos com estudos de comparação entre GLA vs. NPH, principalmente os que abordam a HbA1c, segurança do análogo juntamente com exames para acompanhamento da meta terapêutica. Nesse sentido, os valores de QV devem ser necessariamente acompanhados de resultados satisfatórios no controle da HbA1c. Assim, a maior satisfação com o tratamento do GLA não deve ser o único e nem o principal parâmetro a ser considerado para a permanência dos análogos de insulina em listas oficiais de medicamentos nos sistemas de saúde e para a escolha do tratamento em portadores do DM1.

Os estudos observacionais são de suma importância para entender as intervenções terapêuticas no mundo real e fazem o contraponto dos estudos controlados com pacientes e condições ideais. O estudo transversal conduzido neste trabalho evidenciou diferenças importantes entre usuários do GLA e da NPH.

Os pacientes que fazem uso do GLA eram homens com uma classe social alta, eram jovens, brancos com um alto grau escolaridade. No entanto, a população tratada com NPH possui características sociodemográficas completamente divergentes com usuários do GLA, sendo a maioria de mulheres, negras e com baixa escolaridade. Os dados levantados no presente trabalho, nos mostra uma barreira de acesso a medicamentos. Sendo necessário uma discussão na democratização do acesso aos medicamentos do CEARF, bem como uma melhoria no nível de informações prestada aos usuários do SUS sobre seus direitos na tentativa de mitigar as discrepâncias no acesso universal.

Além disso, o estudo apontou para diferenças nos aspectos clínicos e de acesso aos serviços de saúde, pois os usuários do GLA obtiveram melhor autopercepção da sua saúde, acesso a plano de saúde, menor número de comorbidades, dentre outros. Indicadores ratificados pelas melhores condições financeiras desses pacientes. Entretanto, o uso do GLA foi atribuído a um maior número de episódios de hipoglicemia grave e não grave quando se comparado a NPH.

O modelo de regressão múltipla evidenciou a importância de cada variável para explicar a QV. Os dados mostraram que a insulinoterapia não foi importante diretamente para a composição do modelo, no entanto os episódios de hipoglicemia grave e não grave foram correlacionados com a QV. Dados preocupantes, pois os pacientes tratados com GLA experimentaram um maior número de episódios de hipoglicemias, dados que divergem dos ECR sobre a segurança do análogo GLA.

Os dados apresentados nos dois estudos ratificam a discussão sobre a permanência do GLA no rol de medicamentos do SUS. Marra (2016), Caires de Souza (2014), CONITEC (2013), REBRATS (2010) apontaram para a falta de evidência clínica sobre o uso do GLA em comparação a primeira escolha terapêutica, a NPH. Além disso, o fabricante precisa justificar o custo do medicamento praticado, com fatura paga pelo governo de MG, no mercado diante das evidências que apontam para real benefício sobre o uso em eficácia, efetividade, QV e segurança.

Por fim, a *Pharmaceutical Management Agency* ou em português Agência de Gestão Farmacêutica da Nova Zelândia aprovou o uso do GLA como terapia de segunda linha e só recomenda o seu uso em pacientes alérgicos à insulina convencional ou que não conseguiram controlar a doença com insulina tradicional. Assim, o estudo conclui que o uso do GLA deveria ter um uso restrito por pacientes selecionados, que realmente possam obter algum ganho terapêutico com seu uso.

7 Conclusões

A escolha correta da insulinoterapia é extrema importância para os pacientes com DM1. Um rol de medicamentos que seja efetivo e seguro é de fundamental importância para garantir um controle glicêmico desejável ($HbA1c < 7\%$) o que garantiria um controle efetivo da doença com um menor número de complicações e com uma melhor QV. Nesse sentido, o financiamento dos medicamentos disponibilizados para esses pacientes representa um custo elevado para o Sistema Único de Saúde e para os próprios pacientes. Estudos de revisão sistemática e estudos observacionais, do tipo transversais podem auxiliar nas estimativas de QV entre os medicamentos utilizados por essa população. Atualmente o GLA, é o medicamento mais utilizado pelos pacientes do estado de MG para tratamento do DM1, porém os dados sobre a QV destes pacientes eram desconhecidos no Brasil, além disso o uso do análogo ainda não foi consolidado com a melhor alternativa terapêutica, porque a insulina NPH é a primeira escolha no tratamento do DM1 e a mais vantajosa economicamente.

Essas reflexões sobre a padronização de um rol de medicamentos que seja custo-efetivo é um grande desafio para qualquer sistema de saúde mundo e não seria diferente para brasileiro, principalmente em um cenário com demandas infinitas e uma dotação orçamentária finita. Para

tentar equalizar essa lista com os melhores medicamentos, se faz necessário o uso das melhores evidências e o uso de ferramentas para tomada de decisão como a avaliação em tecnologia em saúde para a incorporação de medicamentos ao SUS. Outros artifícios podem ser usados como o desinvestimento, negociações de preço, compartilhamento de risco, diretrizes com melhores critérios para uso, dentre outros.

Além disso, os achados deste trabalho nos mostraram a necessidade de conduzir um estudo futuro de custo-efetividade, na perspectiva do SUS, entre GLA vs. NPH, pois ainda existem dúvidas sobre a manutenção do medicamento na lista de medicamentos financiados publicamente pelas autoridades brasileiras. Sendo necessário, essas análises para auxiliar a tomada de decisão em saúde para maximizar os recursos e melhorar economicidade do SUS.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, C. C. T. *et al.* Instrumentos de avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde no diabetes melito. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 52, n. 6, p. 931-939, Aug. 2008.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standards of medical care in diabetes. Position statement. **Diabetes Care**. 2017 Jan; 40(1): S1–S135.

BRAGA DE SOUZA *et al.* Health-related quality of life in people with type 1 Diabetes Mellitus: data from the Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. **Health and Quality of Life Outcomes**. v. 13, n. 1, p. 1-19, Dec. 2015.

BOLLI, G.B. *et al.* Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with Type 1 diabetes. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 19, n. 8, p. 571 – 579, Oct. 2009.

CAIRES DE SOUZA, A. L. *et al.* Insulin Glargine in a Brazilian State: Should the Government Disinvest? An Assessment Based on a Systematic Review. **Appl Health Econ Health Policy**. v.12, p.19–32, Jan. 2014.

CANADIAN DIABETES ASSOCIATION (CDA). Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013: Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. **Can J Diabetes**, v. 37, suppl. 1, p. S1-S212, Apr. 2013.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS – CONITEC – 114. Relatório de Recomendação das Insulinas análogas para diabetes mellitus tipo 1. **CONITEC**. Dez. 2013.

COSTA, L. M. F.C.; VIEIRA, S. E. Quality of life of adolescents with type 1 diabetes. **Clinics**, São Paulo , v. 70, n. 3, p. 173-179, mar. 2015.

CURCIO, R. *et al.* Instrumentos relacionados ao diabetes mellitus adaptados e validados para a cultura brasileira. **Rev. Eletr. Enf. [Internet]**. Disponível em: ><http://www.fen.ufg.br/revista/v13/n2/13n2a20.htm>.< Acessado em: abr. 2016.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL GROUP (DCCT). Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure for the diabetes control and complications trial (DCCT). The DCCT Research Group. **Diabetes Care**.v.11, p.725-32, 1988.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD) (2015-2016)/Adolfo Milech...[et.al.]; organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio - São Paulo: **A.C. Farmacêutica**, 2016.

FLECK, M. *et al.* Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida “WHOQOL-bref”. **Rev Saúde Pública**. v. 34, n. 2, p. 178-183, 2000.

HARTMAN, I. Insulin analogs: impact on treatment success, satisfaction, quality of life, and adherence. **Clinical medicine & research**, v. 6, n. 2, p. 54–67, set. 2008.

HIGGINS J. P. T.; GREEN S. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. **The Cochrane Collaboration**, 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org. Acessado em: 10 de julho de 2016.

HOPKINSON, H.E. *et al.* Twice- rather than once-daily basal insulin is associated with better glycaemic control in Type 1 diabetes mellitus 12 months after skills-based structured education in insulin self-management. **Diabetic Medicine**. v. 32, n. 8, p. 1071-1076. May 2015.

INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **Diabetes atlas**. Seventh Edition, 2015.

MAIA, F.R. *et al.* Substituição da insulina NPH por insulina glargina em uma coorte de pacientes diabéticos: estudo observacional. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 51, n. 3, p. 426-430, Apr. 2007.

MANINI, R. *et al.* Insulin glargine improves glycemic control and health-related quality of life in type 1 diabetes. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**. v. 17, n. 7, p. 493 – 498 Sep. 2007.

MARRA, L.P. *et al.* Clinical Effectiveness and Safety of Analog Glargine in Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Diabetes Ther**, p.1–18, Apr 2016.

MINAS GERAIS. **Secretaria de Estado de Saúde**. Resolução SES nº1761 de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a utilização de Insulina Glargina em Portadores de Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1). Belo Horizonte: 2009.

MINAS GERAIS. **Secretaria de Estado de Saúde**. Resolução SES-MG nº 2359 de 17 de Junho de 2010. Dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a utilização de análogo Glargina em portadores de Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1). Belo Horizonte: 2010.

MINAS GERAIS. **Secretaria de Estado de Saúde**. Superintendência de Assistência Farmacêutica. Relação de medicamentos do Estado de Minas Gerais/Secretaria de Estado de Saúde. Superintendência de Assistência Farmacêutica. Belo Horizonte: 2012.

NOVATO, Tatiana de Sá; GROSSI, Sonia Aurora Alves. Fatores associados à qualidade de vida de jovens com diabetes mellitus do tipo 1. **Rev. esc. enferm. USP**, São Paulo , v. 45, n. 3, p. 770-776, jun. 2011.

PIRES, A. C.; CHACRA. A. R. A. Evolução da insulino terapia no diabetes mellito tipo 1. **Arq Bras Endocrinol Metab**. vol. 52, n. 2, p. 268-278, Mar. 2008.

PUBLIC HEALTH AGENCY OF CANADA (PHAC). Diabetes in Canada: Facts and figures from a public health perspective. **PHAC**, Ottawa, 2011.

RATNER, R. E. *et al.* Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. **Diabetes Care**. v. 23 n. 5, p. 639-643, May. 2000.

REDE NACIONAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (REBRATS). Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS). Insulina glargina e insulina detemir no controle da diabetes mellitus tipo 1. **BRATS**. v. 13 n. V. p. 1-32, Dez. 2010.

RIBEIRO DA SILVA, M. R. *et al.* Uso de medicamentos e fatores associados à polifarmácia em indivíduos com diabetes mellitus em Minas Gerais. Cien Saude Colet **[periódico na internet]** (2016/Ago). [Citado em 30/07/2017]. Está disponível em: <http://cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/uso-de-medicamentos-e-fatores-associados-a-polifarmacia-em-individuos-com-diabetes-mellitus-em-minas-gerais/15840>

SANCHES, Andréia Cristina Conegero *et al.* Insulin analogues versus human insulin in type 1 diabetes: direct and indirect meta-analyses of efficacy and safety. **Braz. J. Pharm. Sci.**, São Paulo, v. 49, n. 3, p. 501-509, Sept. 2013.

SIMMONS, D. *et al.* Diabetes UK Position Statement Competency frameworks in diabetes. **Diabet. Med.** v. 32, n.5, p. 576–584, Jan 2015.

SIMON G. *et al.* Treatment Satisfaction and Quality of Life With Insulin Glargine Plus Insulin Lispro Compared With NPH Insulin Plus Unmodified Human Insulin in Individuals With Type 1 Diabetes. **Diabetes Care**. v. 31, n. 6, p.1112-1117, Jun 2008.

SINGH, S. R. *et al.* Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. **CMAJ**. v. 180, n. 4, p. 385-387, Feb. 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Revisão sobre análogos de insulina: indicações e recomendações para a disponibilização pelos serviços públicos de saúde. Posicionamento Oficial SBD nº 01/2011, **SBD**. São Paulo, 2011.

THE NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE – NICE guideline. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. **NICE**, p. 1-87, 2015.

THE DIAMOND PROJECT GROUP. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. Journal compilation UK. **Diabetic Medicine**, v. 23, n. 16, p. 857–866, Feb. 2006.

TRICCO A. C. *et al.* Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. **BMJ**. v. 34, n. 9, p. 1-13, Aug. 2014.

VARDI M., Jacobson E., Nini A., Bitterman H. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2008, Issue 3. Art. No.: CD006297. DOI: 10.1002/14651858.CD006297.pub2.

WELLS *et al.* **The Newcastle-Ottawa Scale (NOS)** for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Acessado em 10 de julho de 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, **WHO** Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global report on diabetes. Geneve: **World Health Organization**; 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneve: **World Health Organization**; 2014.



UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA SOCIAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA -
PPGMAF

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Resolução nº 466, de 12 de Dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada **“QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES ACOMETIDOS POR DIABETES MELLITUS TIPO 1 EM USO DO ANÁLOGO DE INSULINA GLARGINA”**, sob a responsabilidade do mestrando Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida e da professora Doutora Juliana Álvares, ambos pesquisadores vinculados à Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. A pesquisa pretende avaliar a qualidade de vida de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 que recebem o análogo de insulina glargina pelo Sistema Único da Saúde em detrimento de pacientes que fazem uso da insulina NPH. Sua participação não é obrigatória. Se houver qualquer constrangimento decorrente deste estudo em qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa, desistência ou retirada de consentimento não acarretará prejuízo no fornecimento da insulina ou dos seus insumos. Sua participação é voluntária e livre de qualquer forma de pagamento, podendo desistir a qualquer momento do estudo, sem qualquer prejuízo e/ou penalidades. Ao concordar em participar da pesquisa você deverá estar à disposição para responder algumas perguntas por meio de questionários via telefone. Porém, existe o risco de alguma pergunta lhe causar constrangimento ou incômodo, ficando o(a) senhor(a) à vontade para não responder tal pergunta. Os registros da sua participação nesse estudo serão mantidos em sigilo. Nós guardaremos os registros de cada pessoa, e somente o pesquisador responsável e colaboradores terão acesso a estas informações. Qualquer relatório ou publicação resultante deste trabalho manterá a identificação do participante de forma anônima. Os benefícios originados deste estudo serão coletivos, nenhum participante receberá vantagem individual de qualquer espécie. O estudo proporcionará espaços de discussão sobre o uso da insulina glargina e sua relevância acerca das necessidades de saúde dos portadores de diabetes. Serão garantidas explicações adicionais aos participantes da pesquisa em qualquer momento da mesma, entre em contato com Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida ou Juliana Álvares no endereço da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 - Pampulha, Belo Horizonte - MG, 31270-901 ou pelo telefone (31) 3409-6847 (Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica) ou e-mails: henriqueriibeiro.farm@gmail.com e jualvares@gmail.com. Ou ainda pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG no mesmo endereço indicado anteriormente, pelo email: coep@prpq.ufmg.br ou pelo telefone (31) 3409-4592.

Se o(a) senhor(a) aceitar participar livremente deste estudo, por favor assine comigo este termo de consentimento em duas vias, sendo que uma ficará com o(a) senhor(a). Agradeço sua atenção!

Assinatura do Participante

Assinatura do Pesquisador

Belo Horizonte, Data: ____/____/____



UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE FARMÁCIA

DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA SOCIAL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA -

PPGMAF

APÊNDICE B – Questionário Sociodemográfico

Nome _____

1. Idade: _____ anos

2. Sexo

(0) Feminino (1) Masculino

3. Etnia

(0) Branca (1) amarela (2) parda (3) preta (4) indígena (5) Não Sabe/Não Respondeu

4. Situação Marital

(0) Casado (1) Solteiro (2) Divorciado (3) Viúvo (4) União Civil Estável/Amigado/Junto

(5) Outros

5. Nível de Escolaridade

(0) Analfabeto (1) Ensino Fundamental Incompleto 1ª a 3ª série do 1º grau (2) Ensino Fundamental Completo até a 4ª série do 1º grau (3) Médio Incompleto 1º ciclo ou da 5ª a 8ª série do 1º grau (4) Médio Completo 2º ciclo ou 2º grau (5) Superior Incompleto (6) Superior Completo (7) Pós-Graduação (Lato ou Stricto) (8) Não Sabe/Não Respondeu

6. Religião

(0) Católico (1) Protestante/Evangélico (2) Espírita (3) Religiões de Matriz Africana (Umbanda, Candomblé, dentre outras) (4) Religioso (Sem vínculos com religiões específicas) (5) Outras religiosidades (6) Ateus e Agnósticos

7. Tipo de Moradia

(0) Própria (1) Não Própria

8. Residentes da Moradia

(0) Mora Sozinho (1) Mora Acompanhado

9. Renda Familiar

(0) ≤ 1 salário Entre (1) 1-2 salários (2) Entre 2-3 salários (3) Entre 3-4 salários (4) 4 > salários



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA SOCIAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA -
PPGMAF

APÊNDICE C – Dados Ocupacionais

1. Ocupação

(0) Estudante (1) Trabalhador (2) Estudante e Trabalhador (3) Desempregado (4) Serviço Doméstico (5) Aposentado/Pensionista

2. Quantas Horas você Trabalha e ou Estuda por Semana?

(0) 5 - 10 Horas (1) 11 - 20 Horas (2) 21 - 30 Horas (3) 31 - 40 Horas (4) > 40 horas (5) Sem Atividades

3. Você considera seu trabalho, estudo ou ambos estressantes

(0) Sim (1) Não (2) Não trabalha/Não estuda/Desempregado/Pensionista/Aposentado/Afastado (Vá p/ consumo de bebidas alcoólica Apêndice E)

4. Após seu trabalho ou Estudo, você sente disposição para realizar outras atividades? (Lazer/Atividades Recreativas, Tarefas Domésticas, Compras, Pagar Contas)

(0) Sim (1) Não

5. Vínculo Empregatício

(0) Emprego Informal (sem contribuição previdenciária) (1) Emprego Formal (contribui com o regime previdenciário) (2) Estudante/Desempregado/Aposentado/Pensionista/Afastado



UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA SOCIAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA -
PPGMAF

APÊNDICE D – Estilo de Vida, Clínico e de Acesso aos Serviços de Saúde

1. Com que frequência você consome bebidas alcoólicas

- (0) Não bebe (1) Uma vez por mês ou menos (2) De duas a quatro vezes por mês (3) Duas a três vezes por semanas
(4) De quatro ou mais vezes por semana

2. Você Fuma?

- (0) Fumante (1) Ex-Fumante (2) Não Fumante

3. Você realizou alguma atividade física nos últimos 15 dias?

- (0) Sim (1) Não

4. Quantidade _____ em anos que é diabético

5. Hemoglobina Glicada (HbA1c) _____ (Resposta em porcentagem)

6. Altura _____ (Resposta em centímetros)

7. Peso _____ (Resposta em quilogramas)

8. Como você avalia sua saúde?

- (0) Muito bom/bom (1) Regular (2) Ruim/muito ruim (3) Não Sabe/Não Respondeu

9. Você tem alguma dificuldade para realizar suas atividades habituais? (Exemplo: Caminhar, correr, fazer exercícios físicos):

- (0) Sim (1) Não

10. Você esteve acamado nos últimos 15 dias?

- (0) Sim (1) Não

11. Número de consultas médicas no último ano

- (0) Nenhuma vez (1) Uma a três vezes (2) Quatro ou mais vezes (3) Não Sabe/Não Respondeu

12. Número de crises de hipoglicemia nos últimos 3 meses

- (0) Nenhuma/Não Sabe (1) 1-3 (2) 4-6 (3) > 7-9 (4) 10 ou mais

12.1 Números de crises de hipoglicemia nos últimos 30 dias?

13. Qual tipo de hipoglicemia mais frequente nos últimos 3 meses

- (0) Hipoglicemia Grave (precisou de ajuda de outras pessoas) (1) Hipoglicemia Noturna (2) Hipoglicemia (sem ajuda de terceiros) (3) Não se aplica

13.1 Qual o tipo de hipoglicemia mais frequente nos últimos 30 dias?

(0) grave (1) não grave

14. Você esteve hospitalizado no último ano?

(0) Não, Nenhuma Vez (vá p/ questão do plano de saúde) (1) Sim, Uma vez (2) Sim, Duas vezes ou mais

15. Motivos das Hospitalizações

(0) Hospitalizações por hipoglicemia (1) Hospitalizações por outras Causas (2) Não se aplica

16. Você possui plano de saúde privado?

(0) Sim (vá p/ próxima pergunta) (1) Não (vá p/ a pergunta sobre principal problema quando precisa de serviços de saúde)

17. Seu plano de saúde privado fornece medicamentos?

(0) Sim (1) Não (2) Não Sabe/Não Respondeu

18. Quando você precisa de serviços de saúde, qual é a sua principal dificuldade?

(0) Chegar ao local do serviço (1) Marcar a consulta (2) Não consegue médico na hora que precisa (3) Falta de medicamentos e insumos (4) Não tem problemas (5) Não precisa de serviços de saúde (6) Outros

19. Você tem outras doenças?

(0) Hipertensão (1) Doenças Cardíacas (2) AVC (3) Angina (4) Doenças Renais (5) Retinopatia - Complicação do diabetes que afeta os olhos (6) Trombose/isquemia (7) Dislipidemia - colesterol alto (8) Obesidade (9) Pé diabético - feridas no pé causada pela diabetes (10) Neuropatia Diabética - dor, dormência ou formigamento perda de sensação nas mãos, braços, pernas e pés (11) Artrite, artrose ou reumatismo (12) Doença pulmonar crônica (ASMA e DPOC) (13) Problemas de audição (14) Problemas de visão (15) Depressão (16) Hipotireoidismo (17) Neoplasias (tumores, câncer) (19) Não possui outras doenças (20) Outras

**UFMG**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA

DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA SOCIAL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA -
PPGMAF

APÊNDICE E – Uso de Medicamentos

1. Você faz uso de medicamentos para tratar doenças Crônicas?

(0) Sim (vá p/ próxima pergunta) (1) Não (vá p/ pergunta sobre outras insulinas usadas)

2. Quais medicamentos você usa?

3. Quais outras insulinas você usa com a Glargina?

(0) Lispro (Humalog) (1) Glulisina (Apidra) (2) Asparte (Novorapid) (3) Outras_____ (4) Não se Aplica

4. Qual é a apresentação da Glargina?

(0) Seringa (1) Caneta

5. Qual é a apresentação da outra insulina que você usa

(0) Seringa (1) Caneta (2) Não se aplica

6. Quantas vezes por dia você faz uso da glargina?

(0) 1x (1) 2x (2) 3x (3) 4x ou mais



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA SOCIAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA -
PPGMAF

APÊNDICE F – Artigo 1

Patient

<https://doi.org/10.1007/s40271-017-0291-3>



CrossMark

SYSTEMATIC REVIEW

Quality of Life of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using Insulin Analog Glargine Compared with NPH Insulin: A Systematic Review and Policy Implications

Paulo H. R. F. Almeida^{1,2} · Thales B. C. Silva^{1,2} · Francisco de Assis Acurcio^{1,2} ·
Augusto A. Guerra Júnior^{1,2} · Vania E. Araújo^{1,2} · Leonardo M. Diniz³ ·
Brian · Alessandra M. Almeida^{1,2} · Juliana Alvares^{1,2}

© The Author(s) 2018. This article is an open access publication

Abstract

Introduction Insulin analog glargine (GLA) has been available as one of the therapeutic options for patients with type 1 diabetes mellitus to enhance glycemic control. Studies have shown that a decrease in the frequency of hypoglycemic episodes improves the quality of life (QoL) of diabetic patients. However, there are appreciable acquisition cost differences between different insulins.

Vania E. Araújo
vaniaearaujo@gmail.com

Leonardo M. Diniz
lmdiniz.med@gmail.com

Alessandra M. Almeida
alessandraalm@gmail.com

Juliana Alvares
jualvares@gmail.com

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s40271-017-0291-3>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

Published online: 10 January 2018

Brian Godman
brian.godman@strath.ac.uk

Paulo H. R. F. Almeida
henriqueribeiro.farm@gmail.com

Thales B. C. Silva
thalescs1@gmail.com

Francisco de Assis Acurcio
acurcio@ufmg.br

Augusto A. Guerra Júnior
augustoguerramg@gmail.com

Consequently, there is a need to assess their impact on QoL to provide future guidance to health authorities.

Method A systematic review of multiple databases including Medline, LILACS, Cochrane, and EMBASE databases with several combinations of agreed terms involving randomized controlled trials and cohorts, as well as manual searches and gray literature, was undertaken. The primary outcome measure was a change in QoL. The quality of the studies and the risk of bias was also assessed. **Results** Eight studies were eventually included in the systematic review out of 634 publications. Eight different QoL instruments were used (two generic, two mixed, and

¹ Postgraduate Program in Medicines and Pharmaceutical Assistance, School of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

² SUS Collaborating Centre for Technology Assessment and Excellence in Health (CCATES), Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

³ School of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

⁴ Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Strathclyde, Glasgow G4 0RE, UK

⁵ Division of Clinical Pharmacology, Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge, 141 86 Stockholm, Sweden

⁶ Health Economics Centre, University of Liverpool Management School, Liverpool, UK

four specific), in which the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) was the most used. The systematic review did not consistently show any significant difference overall in QoL scores, whether as part of subsets or combined into a single score, with the use of GLA versus neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin. Only in patient satisfaction measured by DTSQ was a better result consistently seen with GLA versus NPH insulin, but not using the Well-being Inquiry for Diabetics (WED) scale. However, none of the cohort studies scored a maximum on the Newcastle–Ottawa scale for quality, and they generally were of moderate quality with bias in the studies.

Conclusion There was no consistent difference in QoL or patient-reported outcomes when the findings from the eight studies were collated. In view of this, we believe the current price differential between GLA and NPH insulin in Brazil cannot be justified by these findings.

Key Points for Decision Makers

In Brazil, insulin glargine (GLA) has been available as a treatment option versus neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin for a number of years to enhance glycemic control and patients' quality of life as an easier preparation to administer than NPH insulin.

A systematic review failed to consistently show any significant difference in quality of life scores between GLA versus NPH insulin. Only in patients' satisfaction measured by the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire was a better result consistently seen with GLA versus NPH insulin. However, there were concerns with the quality of the studies.

Based on our findings, we believe the current price differential between the two insulin preparations in Brazil cannot be justified within its universal healthcare system.

1 Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a chronic and complex disease that requires continuous medical care. DM can be subdivided into several etiological types, with Type 1 DM (T1DM) and Type 2 DM (T2DM) being the most prevalent [1]. T1DM is characterized by the destruction of the islets of Langerhans and insulin-secreting β 1 cells in the

pancreas mediated by the immune response, and its treatment is based on the replacement of deficient or non-existent insulin [2].

There are a range of insulins currently available for the treatment of patients with T1DM. These include both neutral protamine Hagedorn (NPH), which has an intermediate action profile, and longer-acting insulins such as analog glargine (GLA). NPH is usually the first-choice treatment when the diagnosis of T1DM is confirmed in view of typically appreciably lower costs than the analogs, and similar effectiveness [3–7]. GLA was developed as a better alternative to basal insulin, aiming for a peak-free preparation and with prolonged action, which mimics the insulin secretion of individuals without DM. This has resulted in a decrease in episodes of hypoglycemia as well as better glycemic control, mainly glycated hemoglobin (HbA1c), compared with NPH insulin in some publications [8–12], with HbA1c the main predictor of the effectiveness of T1DM treatment. The monitoring and maintenance of HbA1c at levels $\leq 7\%$ is fundamental to reducing chronic microvascular (retinopathy, nephropathy, and neuropathy) and macrovascular complications (peripheral arterial disease, carotid disease, and coronary artery disease), as well as acute complications, which includes episodes of hypoglycemia and hyperglycemia associated with T1DM [2, 13].

However, in two systematic reviews (SRs), no benefits for GLA compared with NPH insulin were found for the main outcome measure, HbA1c, in terms of effectiveness as well as safety [4, 14]. Similar results were seen in a recent cohort study in Brazil [15]. The difference in the findings may partly be due to the study sponsors, with studies with conflicts of interest favoring GLA versus those studies without conflicts of interest [14]. Another important aspect is the price difference that can exist between GLA and NPH insulin. In the state of Minas Gerais, Brazil, there was an increase of just under 300% in the costs of insulins to the State's Department of Health after the incorporation of GLA. This resulted in approximately US\$6 million being spent on insulins in 2012, exacerbated by the price difference between NPH and GLA in Brazil at over 500% [4, 15].

Improved quality of life (QoL), defined by the World Health Organization (WHO) as a way of measuring the individual's perception of their life position, cultural aspects, personal goals, and concerns [16], is fundamental to understanding the notion of health. Consequently, this is an important variable in clinical practice, as well as helping with decisions on priority setting and resource allocation. The measurement of the impact of different treatments on QoL, as well as its improvement, is one of the expected humanistic results of healthcare practices and public policies in the fields of health promotion and disease prevention, especially chronic diseases such as T1DM [16, 17]. Several instruments have been used to evaluate the impact

of different treatments on the QoL of patients with diabetes [18]. Effective control of T1DM, and minimal problems with insulin therapy, tend to favorably influence patients' QoL [19–22].

It is hypothesized that the use of GLA versus NPH insulin would promote better QoL, as GLA insulin could lead to a decrease in the episodes of hypoglycemia and would also cause less discomfort to patients. There have been several SRs to assess differences in effectiveness and safety of GLA versus NPH insulins [14, 23–25]. However, we did not identify any SRs in the literature measuring the impact on patients' QoL as a primary outcome, although our unit and others have assessed the impact of T1DM on patients' health-related QoL (HRQoL) [17]. In addition, we are aware that Plank et al. [23], in their SR, also assessed the impact of the different insulins on patients' QoL but found no evidence of an improvement in patients' scores with GLA versus NPH insulins with the instruments used. Vardi et al. [24] in their SR for the Cochrane Collaboration showed higher scores in patient satisfaction favoring GLA; however, when using the Audit of Diabetes-Dependent Quality-of-Life Questionnaire (ADDQoL) instrument, no differences were seen between the two insulins. Assessing the impact of the two insulins on QoL is important given the current differences in acquisition costs between GLA and NPH insulin in Brazil, and the need to maximize health gain within finite resources in the current economic situation. Consequently, we aimed to evaluate the impact on QoL of T1DM patients using either GLA or NPH insulin through an SR of randomized clinical trials (RCTs) and observational studies. The findings will be used to further guide pricing and other strategies for insulins in Brazil to help maximize the use of available resources for these patients. Within Brazil, CONITEC (The national Committee for Health Technology Incorporation) currently assess the potential listing and funding of new medicines based on their relative efficacy, safety, costs, and budget impact versus current standards in all or defined populations. This is based on published evidence. Subsequently, at the state level, committees including the Commission of Pharmaceuticals and Therapeutics (Comissão de Farmácia e Terapêutica–CFT) in Minas Gerais, further evaluate their relative value versus current standards for inclusion within state-wide agreed treatment guidance, with prescribing against the agreed guidance subsequently monitored [4].

2 Methods

An SR of the literature was undertaken according to the methodological guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) [26]. SRs are seen as important for scientific research as

they typically reflect the best evidence on a topic, with the findings subsequently used to improve treatments and policy decisions where pertinent.

The SR protocol for this study was registered in the PROSPERO database (International Prospecting Register of Ongoing Systematic Reviews) under n8 CRD42016046875 (https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_reord.asp?ID=CRD42016046875).

2.1 Databases and Search Strategy

Available publications were selected until January 2017 in the following databases: MEDLINE (PubMed), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Cochrane Library, and EMBASE. Several combinations of terms were used following the PICO (population, intervention, comparison and outcome) strategy: T1DM, GLA, NPH and QoL (Table 1). As a complement to the electronic search, a manual search was carried out in all included studies, as well as in the periodicals Diabetes Care and Quality of Life Research, in the years 2000 to December 2016, by two independent reviewers. A search of studies in the gray literature was also carried out in the Digital Library of the Federal University of Minas Gerais (UFMG), and in the thesis and dissertations bank of the Coordination of Improvement of Personnel of Higher Education (CAPES) and the Brazilian Digital Library of Theses and Dissertations. Table 1 describes the overview of the search strategy based on the Medline (PubMed) database, with more details contained in Appendix 1 (see electronic supplementary material). Key terms included T1DM, GLA, NPH, and QoL.

2.2 Selection of Studies and Eligibility Criteria

RCTs and cohort studies (prospective and retrospective) were subsequently selected for the SR from the papers identified that assessed the impact of GLA versus NPH insulin on patients' QoL.

We excluded cohort studies and RCTs that did not concentrate on QoL as the primary outcome measure, studies with oral hypoglycemic medicines concomitant with insulin in patients with T1DM, as well as studies with a sample of 30 individuals or less or that had a follow-up time of <4 weeks. 4 weeks was considered the minimum time to effectively measure the impact of different treatments on patients' QoL based on an earlier study from our group [14].

2.3 Data Collection and Analysis

Initially, the recovered studies in the databases were allocated on a single basis to exclude those duplicated by the EndNote software. Thereafter, two independent reviewers

Table 1 Search strategies used to undertake the systematic review

Electronic databases	Search strategy	Recovered studies
Medline (PubMed)	<pre> ((((((((((((((((Diabetic Ketoacidosis[MeSH Terms]) OR Diabetes Mellitus, Type 1[MeSH Terms]) OR Diabetes Mellitus, Insulin*Dependent[Text Word]) OR Insulin-Dependent Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Juvenile-Onset Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Type 1 Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Sudden- Onset Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Diabetes Mellitus, Type I[Text Word]) OR IDDM[Text Word]) OR Insulin*Dependent Diabetes Mellitus 1[Text Word]) OR Juvenile*Onset Diabetes[Text Word]) OR Brittle Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Ketosis-Prone Diabetes Mellitus[Text Word]) OR Diabetes, Autoimmune[All Fields] AND Text Word) OR Autoimmune Diabetes[Text Word]) NOT diabetes insipidus[MeSH Terms])) AND (((((((Insulin, Isophane[MeSH Terms]) OR Isophane Insulin[Text Word]) OR NPH Insulin[Text Word]) OR NPH[Text Word]) OR Protamine Hagedorn Insulin[Text Word]) OR Neutral Protamine Hagedorn Insulin[Text Word])) OR (((((((LY2963016 insulin glargine [Supplementary Concept]OR glargine[Text Word]) OR lantus[Text Word]) OR insulin glargine[Text Word]) OR HOE*901[Text Word])) OR “Insulin, Long-Acting”[Mesh])) AND (((((((((((((((((((“quality of life”[MeSH Terms]) OR “quality of life”[Text Word]) OR “life qualities”[Text Word]) OR “life quality”[Text Word]) OR “health related quality of life”[Text Word]) OR “qol”[Text Word]) OR “hrqol”[Text Word]) OR “hrqol”[Text Word]) OR (“quality of well being scale self administered”[Text Word]) OR “quality of well being scale self administeredqwb sa”[Text Word])) OR “qwb-sa”[Text Word]) OR “euroqol”[Text Word]) OR “Eq 5d”[Text Word]) OR “Eq 5d 3 l”[Text Word]) OR “the medical outcomes study 36 item short form health survey”[Text Word]) OR “sf 36”[Text Word]) OR “world health organization quality of life”[Text Word]) OR (“whoqol”[Text Word]) OR “whoqol 100”[Text Word]) OR “whoqolbref”[Text Word]) OR “whoqolbref questionnaire”[Text Word])) OR “quality adjusted life years”[Text Word]) OR “qaly”[Text Word]) OR “nottingham health profile”[Text Word]) OR (“sickness impact profile”[Text Word]) OR “sickness impact profile sip”[Text Word])) OR “dartmouth coop”[Text Word]) OR “hrql”[Text Word]) OR “health utilities index”[Text Word]) OR “hui”[Text Word]) OR “short form 6d”[Text Word]) OR “sf 6d”[Text Word]) OR (“diabetes 39”[Text Word]) OR “diabetes 39 questionnaire”[Text Word])) OR (“diabetes quality of life measure”[Text Word]) OR “diabetes quality of life questionnaire”[Text Word])) OR “dqol”[Text Word]) OR (“audit of diabetes dependent quality of life”[Text Word]) OR “audit of diabetes dependent quality of life addq”[Text Word])) OR (“addqol”[Text Word]) OR “addqol questionnaire”[Text Word])) OR “diabetes attitude scale”[Text Word]) OR “diabetes knowledge test”[Text Word]) OR (“diabetes empowerment scale”[Text Word]) OR “diabetes empowerment scale short”[Text Word]) OR “diabetes empowerment scale short form”[Text Word])) OR (“michigan neuropathy screening instrument”[Text Word]) OR “michigan neuropathy screening instrument questionnaire”[Text Word])) OR (“diabetes treatment satisfaction questionnaire”[Text Word]) OR “diabetes treatment satisfaction questionnaire score”[Text Word]) OR “diabetes treatment satisfaction questionnaire scores”[Text Word]) OR “diabetes treatment satisfaction questionnaire status”[Text Word] OR “diabetes treatment satisfaction questionnaire status version”[Text Word])) </pre>	259

(PA and TS) evaluated the titles (Phase 1), the abstracts (phase 2) and the full text (phase 3). A third reviewer (VA) was asked to solve possible discordances. Sociodemographic characteristics of the patients, treatment period, and QoL were extracted in duplicate in a form, previously formulated and tested in Excel, for this purpose. A qualitative synthesis of the studies was performed, since the heterogeneity of the measurement instruments and the data did not make a quantitative synthesis possible as undertaken with previous SRs concentrating on issues such as effectiveness when measuring HbA1c levels and hypoglycemic episodes [14, 23–25].

The methodological quality of the cohort studies was evaluated using the Newcastle–Ottawa scale. This scale was originally developed to evaluate the quality of observational studies. It contains eight items. These include representativeness of the sample in the exposed cohort, selection of the unexposed cohort, exposure by the type of

measure used (e.g., secure records or structured interviews), how the outcome of interest was assessed, whether the follow-up of the study was long enough for the hypothesis of the results to occur, and if there was adequate follow-up of the cohorts. Stars are assigned to each completed item, with the highest possible score being nine. A score above six means that the study has high methodological quality [27].

In order to assess the risk of bias in RCTs, the current recommendation of the Cochrane Collaboration is to use the Revman software (Review Manager 5.3). This program consists of two parts, in which seven domains are distributed: random sequence generation, concealment of allocation, blinding of participants and professionals, incomplete outcomes, reporting of outcome, and other sources of bias [28]. The sources of funding for the identified studies were examined for potential sources of bias, as the influence of this on the findings and their

implications was seen in a previous SR comparing the different insulin types [14]. Comments regarding any conflict of interest, study financing by a manufacturer of any of the insulins, or if any of the authors were related to the pharmaceutical industry or had received fees from them, were examined and documented.

2.4 Quality-of-Life Scales

A number of QoL scales have been used in the literature to assess the impact of different treatment options on patients' QoL in studies, including both generic and disease-specific instruments. The most prevalent scales used for studies assessing the QoL of patients with diabetes include:

- The mixed Well-Being Questionnaire 28 (W-BQ28), which has the following domains: positive perception of well-being, negative perception of well-being, energy, and stress. For the specific part, these included positive perception of well-being related to DM, negative perception of well-being related to DM, and stress related to DM [29, 30].
- The Well-Being Questionnaire (WBQ22), which provides a general welfare score comprising 22 items and has the following domains: depression, anxiety, energy, and positive perception of well-being. There is also WBQ12, which is a shortened version of WBQ22 with 12 items and four domains: negative well-being, energy, positive well-being, and general well-being [30].
- The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ). The DTSQs instrument evaluates treatment satisfaction at the beginning, with DTSQc used at the end of follow-up. DTSQ presents three domains: satisfaction with current treatment, perceived frequency of hypoglycemia, and perceived frequency of hyperglycemia. DTSQc uses the same domains as DTSQs, but it has different response options and asks respondents to assess changes in current treatment satisfaction (endpoint) compared with baseline in order to overcome a possible ceiling effect [31].
- The Well-being Inquiry for Diabetics (WED) evaluates four areas of psychological well-being: (a) somatic symptoms related to diabetes and physical functioning; (b) concerns related to diabetes and emotional state; (c) mental health; (d) family relationships, friends network, and society [32].
- The Diabetes Quality of Life Measure (DQOL) presents four domains: impact, satisfaction, concerns about DM, and concerns about social and vocational life [33].
- The Audit of Diabetes-Dependent Quality-of-Life Questionnaire (ADDQoL), an instrument that has four domains: social and professional life, average weighted

impact (AWI), specific QoL for DM, and current QoL that refers to the overall score [34].

3 Results

3.1 Study Selection for the Systematic Review

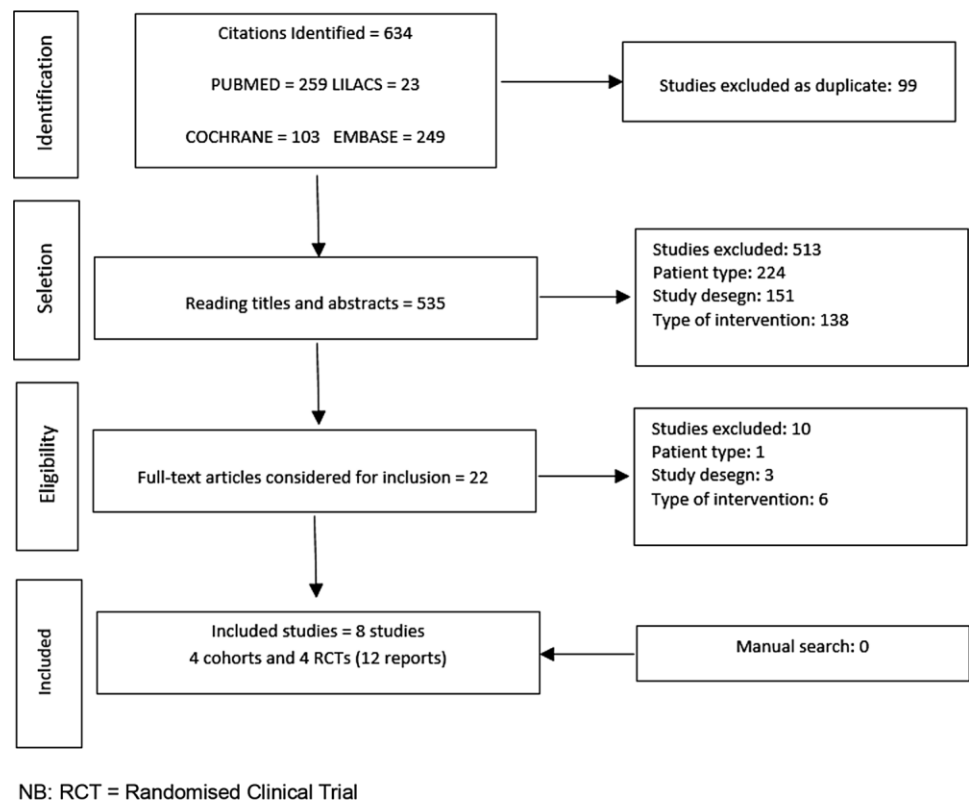
We found 634 publications in the electronic databases (Fig. 1). After exclusion of 99 duplicates, 535 articles were selected for title and abstract analysis. Of these, 513 publications were subsequently excluded for a variety of reasons (Fig. 1), resulting in 22 publications for complete reading. Manual searches, which included analyzing all volumes and chosen periodicals page by page without the help of any search engine and checking all references in the SRs, did not return any relevant further studies for inclusion. Finally, 8 studies with 11 publications (9 papers and 2 conference abstracts) remained for the SR (Fig. 1). Studies were excluded mainly because they included patients with T2DM; used insulins other than GLA and NPH, or concentrated on oral antidiabetics alone, or patients were taking these concomitantly with injectable insulins; were not cohorts or RCTs; or did not use any instrument to measure QoL.

3.2 Study Characteristics

From the eight included studies, four cohorts [35–38] (two retrospective [35, 38], two prospective studies [36, 37]) and four RCTs [39–42] were identified that met our criteria (Fig. 1). The follow-up time of patients in these eight studies ranged from 6 to 24 months; three cohort studies [35–37] had a long follow-up period (12 months or more) and one [38] had an intermediate time (6–12 months). All RCTs [39–42] had a long follow-up time (≥ 12 months). Three studies [35, 37, 39] reported no conflicts of interest and five [36, 38, 40–42] declared a conflict of interest with pharmaceutical companies funding the studies or fee-paying the authors. The studies evaluated approximately 1855 individuals to compare the QoL among patients with T1DM who used either GLA or NPH insulin.

Concerning the characteristics of individuals with T1DM in the identified studies, patients' ages ranged from 5 to 40 years, on average. Two studies evaluated the QoL of pediatric individuals [35, 38] and six analyzed the impact of the different insulin preparations on the QoL of adult patients [36, 37, 39–42]. The studies had a majority of men, with the duration of T1DM ranging from 2.9 (SD ± 0.2) to 22.3 (SD ± 15.5) years (Table 2).

Fig. 1 Overview of the flowchart of the selection of included studies



3.3 Methodological Quality

None of the cohort studies scored a maximum of nine stars on the Newcastle–Ottawa scale, and in general, the studies obtained only a moderate quality score (Table 2). In addition, none of the studies had a low risk of bias in all seven domains. In the second domain, about allocation concealment, all studies had a high risk of bias, since the insulin bottles were identifiable. For the third and fourth domains, on blinding of participants, professionals, and evaluators, all studies had a high risk of bias (open-label). Only one study blinded the data raters. Regarding the sixth domain, about reporting of selective outcomes, one study did not report in the protocol that the QoL of patients would be collected in the Electronic case records, being considered a high risk of bias. The others were judged as having insufficient information. In the seventh domain, dealing with other sources of bias, all the studies had some kind of link with the pharmaceutical industry, declared or otherwise, being considered a high risk of bias. In general, the four RCTs had poor methodological quality (Fig. 2).

3.4 Data Synthesis

The eight studies used eight instruments, in total, to evaluate the QoL of patients with T1DM comparing GLA and NPH insulins. Two generic instruments were used in the

studies. These included W-BQ28 (mixed character) [36], and WBQ22 (generic) [40]. Four specific instruments were used to measure the QoL of patients with T1DM. These included the DTSQs and DTSQc [35, 36, 40–42], DQOL [38], and the ADDQoL [42], with a mixed scale—the WED scale [37]—as well.

3.5 Findings

We will principally document the impact of the different insulin preparations on QoL with key details incorporated into Tables 2 and 3, which include the study design, study population and numbers, the QoL instruments used and their scores, any conflicts of interest, study duration, and the quality of the studies.

In the study by Päiväranta et al. [35], there was no statistical difference between the insulins using the DTSQs. There was also no statistically significant difference in HbA1c levels between the two insulins.

Gallen and Carter [36] observed differences between baseline and the endpoints in some of the parameters studied using W-BQ28 and DTSQs, including well-being and energy, favoring GLA. The other domains showed no differences in the QoL of GLA compared with NPH insulin. When the DTSQs instrument was used, a statistically significant difference in satisfaction between the treatments was observed. In the other domains, no

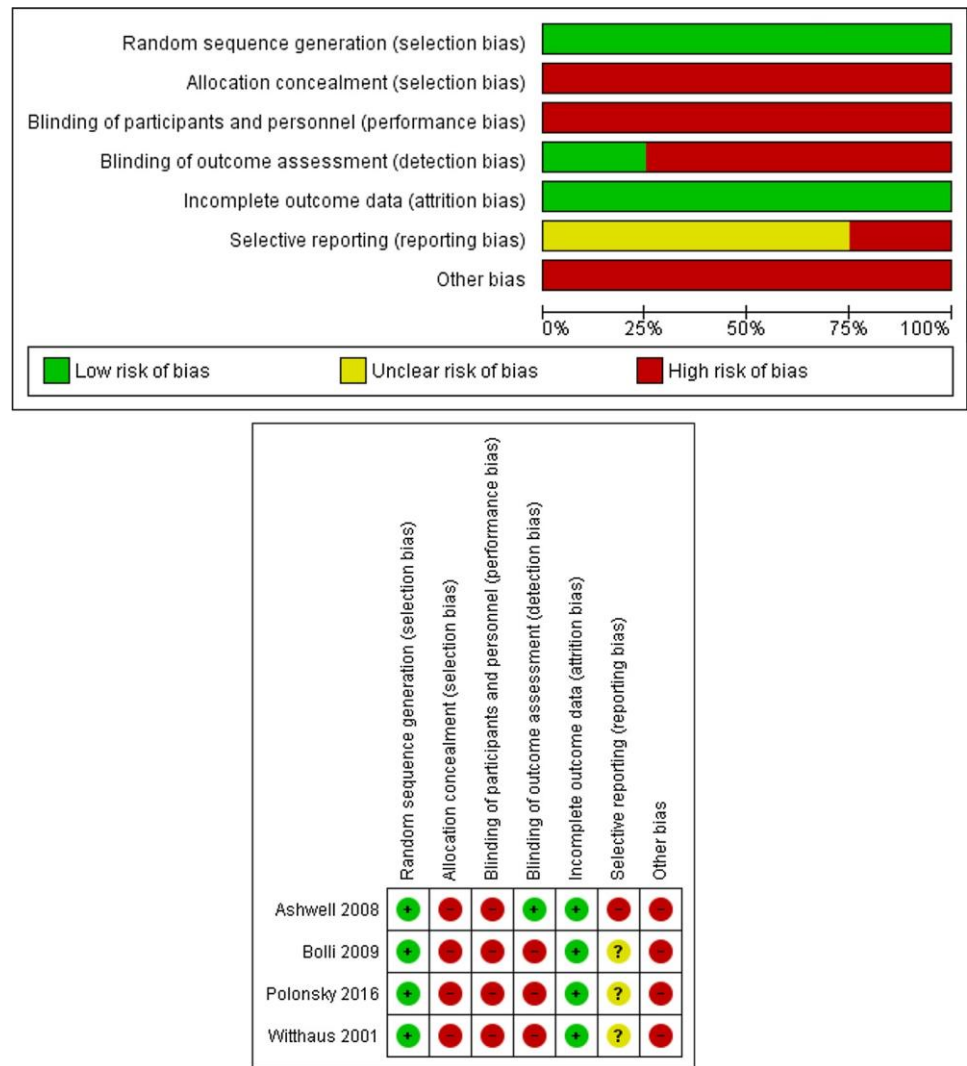
Table 2 General characteristics of included studies

Study	Design	Instruments	Number of instruments	Number of participants	Country	Study scope	Funding	Conflicts of interest	Study duration (months)	Classification duration ^a	Newcastle–Ottawa
Päivärinta et al. [35]	Retrospective cohort	DTSQs	1	62 (GLA = 35/NPH = 27)	Finland	Single center	NR	NR	24	Long	7
Gallen and Carter [36]	Prospective cohort	DTSQs, W-BQ28/ WBQ12	2	85 (GLA = 85/NPH = 85)	England	Single center	SBD RF	Yes	12	Long	5
Manini et al. [37]	Prospective cohort	WED	1	87 (GLA = 47/NPH = 47); NPH CONTROL = 40	Italy	Single center	NR	NR	8	Long	4
Dixon et al. [38]	Retrospective cohort	DQOL	1	128 (GLA = 64/NPH = 64)	USA	Single center	GCRCP, NCRR, NIH and CDF	NR	6	Intermediate	8
Bolli et al. [39]	RCT	WED	1	175 (GLA ? LIS = 85/ GLA ? LIS = 90)	Italy	Multicentric	Sanofi Aventis	Yes	7.5	Long	
Witthaus et al. (2001) [40]	RCT	DTSQs, WBQ22	2	517 (GLA ? HUMAN = 261/ NPH ? HUMAN = 256)	10 European countries	Multicentric	Aventis Pharma	Yes	7	Long	
Ashwell et al. [41]	RCT	DTSQs/ DTSQc, ADDQoL	2	56 (GLA ? LIS = 22/ NPH ? HUMAN = 26)	England	Multicentric	Sanofi Aventis	Yes	8	Long	
Polonsky et al. [42]	RCT	DTSQs	1	771 (GLA = 393/ NPH ? REGULAR = 378)	12 European countries ? USA	Multicentric	Sanofi Aventis	Yes	7	Long	

ADDQoL Audit of Diabetes Dependent Quality of Life Questionnaire, *CDF* Children's Diabetes Foundation, *DQOL* Diabetes Quality of Life Measure, *DTSQ* Diabetes Quality of Life Measure (DTSQs evaluates treatment satisfaction at the beginning with DTSQc measuring it at the end of follow-up), *GCRCP* General Clinical Research Centers Program, *GLA* glargine, *LIS* lispro, *NCRR* National Centers for Research Resources, *NIH* National Institutes of Health, *NPH* neutral protamine Hagedorn, *NR* not reported, *RCT* randomized clinical trial, *SBD RF* South Buckinghamshire Diabetes Research Fund, *WBQ22* Well-Being Questionnaire–22 items (WBQ12 = 12 items), *W-BQ28* mixed Well-Being Questionnaire 28, *WED* Well-Being Inquiry for Diabetics

^aClassification of Duration of follow-up = 1–6 months as short, 6–12 months as intermediate, and ≥ 12 months as long

Fig. 2 Cochrane Collaboration bias risk graph



difference in QoL was observed between GLA and NPH. Overall, GLA had a significantly favorable impact on HbA1c compared with NPH insulins.

Manini et al. [37] found a statistically significant difference in favor of GLA insulin in three out of the four domains of the QoL scale (WED) used: symptoms, discomfort, and impact, with the overall total score statistically favoring GLA. A statistically significant difference was also observed for HbA1c favoring GLA (7.6%) compared with NPH insulin (8.4%).

None of the domains in the study of Dixon et al. [38] using DQOL showed any statistically significant differences in the scores between GLA and NPH insulin on QoL, although borderline significance when looking at HbA1c values.

Only one domain showed a difference in the study of Bolli et al. [39] using the WED, with no difference seen in HbA1c values between the two insulins.

In the three instruments used by Witthaus et al. [40], no statistically significant difference was seen in the domains of W-BQ12 and W-BQ22. In the DTSQs, a statistically significant difference was seen in favor of GLA insulin in two out of the four domains: satisfaction with treatment and perception of hypoglycemia.

Ashwell et al. [41] found statistically significant differences in favor of GLA insulin in two out of three domains in DTSQc, with one not recorded. Similarly, with DTSQc, there was one statistically significant difference in favor of GLA insulin with three not recorded. There was also a significant difference favoring GLA in two out of the three domains in the ADDQoL. There was also a statistically significant difference in terms of HbA1c favoring GLA.

Polonsky et al. [42] showed a statistically significant difference in favor of GLA insulin using the DTSQs in treatment satisfaction; however, the other domains were not recorded. No statistical difference was seen with HbA1c levels.

Table 3 Efficacy, effectiveness, and quality of life of included studies

Study and instrument	Domains	Score		<i>p</i> Value	HbA1c (%)		<i>p</i> Value	
		NPH	GLA		NPH	GLA		
Päivärinta et al. [35]								
DTSQs	Satisfaction with treatment	NR	NR	NR	8.4	8.4	NS	
	Hypoglycemia perception	NR	NR					
	Perception of hyperglycemia	NR	NR					
Gallen and Carter [36]								
W-BQ28	Negative perception of well-being	NR	NR	NS	8.4	7.76	0.006*	
	Energy	NR	NR	0.001*				
	Total well-being	NR	NR	0.032*				
	Stress	NR	NR	NS				
	Negative perception of welfare with DM	NR	NR	NS				
	Stress related to DM	NR	NR	NS				
	Diabetes-related positive well-being	NR	NR	0.006*				
DTSQs	Satisfaction with treatment	23.7 (SD ± 0.85)	28.1 (SD ± 0.87)	0.001*				
	Perception of hypoglycemia	NR	NR	NR				
	Perception of hyperglycemia	NR	NR	NR				
Manini et al. [37]								
WED	Symptoms	15.3 (SD ± 2.7)	16.1 (SD ± 2.4)	0.040*	8.4	7.6	0.0001*	
	Discomfort	13.1 (SD ± 3.0)	13.4 (SD ± 3.3)	0.019*				
	Serenity	13.9 (SD ± 1.9)	14.5 (SD ± 1.5)	0.197				
	Impact	29.6 (SD ± 4.7)	31.1 (SD ± 6.1)	0.0002*				
	Total score	71.9 (SD ± 10.7)	75.1 (SD ± 11.4)	0.0002*				
Dixon et al. [38]								
DQOL	Total score	1 (SD ± 1)	1 (SD ± 1)	NS	8.3	8.7	0.05	
	Impact	NR	NR	NR				
	Satisfaction	1.9 (SD ± 0.6)	1.9 (SD ± 0.6)	NS				
	Concerned with DM	2.2 (SD ± 0.5)	2.2 (SD ± 0.5)	NS				
Bolli et al. [39]								
WED	Impact	80 (73–85)	77 (73–82)	NS	7.26	7.26	NS	
	Satisfaction	32 (27–38)	31 (27–35)	NS				
	General worries	32 (27–38)	32 (27–34)	NS				
	Diabetes-related worries	31 (25–34)	32 (27–34)	0.05				
Witthaus et al. [40]								
DTSQs	Satisfaction with treatment	27.53	29.11	0.001*	NR	NR	NR	
	Perception of hypoglycemia	2.25	2.20	NS				
	Perception of hyperglycemia	2.70	2.25	0.038*				
W-BQ22	General well-being	50.97	51.56	NS				
	Depression	3.34	3.31	NS				
	Anxiety	3.67	3.67	NS				
	Energy	8.31	8.82	NS				
	Positive perception of well-being	13.53	13.72	NS				
W-BQ12	General well-being	50.52	51.12	NS				
	Negative perception of well-being	NR	NR	NS				
	Positive perception of well-being	12.97	13.57	NS				

Table 3 continued

Study and instrument	Domains	Score		<i>p</i> Value	HbA1c (%)		<i>p</i> Value
		NPH	GLA		NPH	GLA	
Ashwell et al. [41]							
DTSQs	Satisfaction with treatment	23.7 (SD ± 0.7)	32.3 (SD ± 0.7)	0.001*	7.5	8.0	0.001*
	Perception of hypoglycemia	NR	NR	NR			
	Perception of hyperglycemia	4.0 (SD ± 0.2)	2.7 (SD ± 0.2)	0.001			
DTSQc	Satisfaction with treatment	13.5 (SD ± 1.7)	− 0.4 (SD ± 1.8)	0.001*			
	Perception of hypoglycemia	NR	NR	NR			
	Perception of hyperglycemia	NR	NR	NR			
ADDQoI	Social life and work life	NR	NR	NR			
	Average weighted impact (AWI)	− 1.7 (SD ± 0.1)	− 1.4(SD ± 0.1)	0.003*			
	QoL specific for DM	NR	NR	NR			
	Current QoL	1.3 (SD ± 0.1)	1.6 (SD ± 0.1)	0.014			
Polonsky et al. [42]							
DTSQs	Satisfaction with treatment	28.40	29.6	0.006*	7.8	7.9	0.719
	Perception of hypoglycemia	NR	NR	NR			
	Perception of hyperglycemia	NR	NR	NR			

ADDQoL Audit of Diabetes Dependent Quality of Life Questionnaire, *DM* diabetes mellitus, *DQOL* Diabetes Quality of Life Measure, *DTSQ* Diabetes Quality of Life Measure (DTSQs evaluates treatment satisfaction at the beginning with DTSQc measuring it at the end of follow-up), *GLA* glargine, *NPH* neutral protamine Hagedorn, *NR* not reported, *NS* not significant, *QoL* quality of life, *SD* standard deviation, *WBQ22* Well-Being Questionnaire–22 items (WBQ12 = 12 items), *W-BQ28* mixed Well-Being Questionnaire–28, *WED* Well-Being Inquiry for Diabetics

* $p \leq 0.05$

4 Discussion

The most used instrument to assess the impact of GLA versus NPH insulin in our SR was the DTSQs [35, 36, 40–42], similar to Plank et al. [23] and Vardi et al. [24].

In general, there appeared to be no difference overall in QoL comparing GLA and NPH insulins when the score of the domains of the different instruments were evaluated (Table 3), although significant differences were seen in favor of GLA insulin in a number of the domains in the studies by Gallen and Carter [36], Manini et al. [37], Bolli et al. [39], Witthaus et al. [40], Ashwell et al. [41] and Polonsky et al. [42]. This is similar to the SRs of Plank et al. [23] and Vardi et al. [24]. Our findings were also consistent with the SR performed by Singh et al. [25], which evaluated QoL as a secondary result of HbA1c outcome and GLA safety. However, the authors found that patients preferred treatment with insulin analogs over human insulins. This appeared to be due to the flexibility in the dosage between meals and satisfaction with the treatment. There were issues though with the quality of the assessed studies, with typically only moderate scores on the Newcastle–Ottawa Scale [27].

Conflicts of interest are a concern if the judgment of healthcare professionals is influenced by possible financial gain. There can also be concerns with possible ethical and bioethical considerations, centering on patients participating in the research and their well-being [43]. However, we recognize that this is not always the case. Five of the eight studies included in this SR reported some conflict of interest with pharmaceutical companies. These included Gallen and Carter [36]; Witthaus et al. [40]; Bolli et al. [39]; Ashwell et al. [41]; and Polonsky et al. [42]. However, the studies were not totally favorable towards GLA over NPH insulin, although they recorded domains that statistically favored GLA insulin. This can be a concern with one SR reporting that studies with pharmaceutical company sponsorship had a greater relative risk, approximately 27%, of publishing outcomes favorable to the investigated intervention when compared with studies that had independent sources of funding [44]. Favorable results towards GLA insulin were also seen in the SR by Marra et al. [14] in studies sponsored by pharmaceutical companies versus those studies where there was no such sponsorship. It should also be emphasized that QoL is a subjective measure and that these conflict of interest relationships between researchers, universities, and

pharmaceutical companies can be persuasive, with the findings often favoring the funder [44, 45].

5 Limitations

We accept this SR only included cohort studies (prospective and retrospective), which may have limited study findings, since this study design has selection bias and confounding factors that are not controlled. There are also concerns with the external validity of RCTs. In addition, RCTs and cohorts were compared, but as no quantitative analysis was performed, statistical heterogeneity was not a problem for data comparison, although it made this more challenging.

Some studies did not present important information, which impaired a meta-analysis of the QoL instruments used in the primary studies. There was also considerable diversity among the instruments used to assess the QoL, which also precluded a full meta-analysis. Some authors also used instruments of satisfaction with treatment (DTSQs) and did not opt for QoL instruments. This is a concern as QoL is a broader construct, as defined by the WHO [16], than just satisfaction with the current treatment. The absence of an appreciable number of papers out of those initially sourced that treated QoL as a primary endpoint also made the meta-analysis and associated comparisons more difficult. Despite these limitations, we believe our findings are robust and provide guidance to the authorities in Brazil and other countries where there are still considerable acquisition cost differences between GLA and NPH insulins.

6 Conclusion

Despite the limited number of published studies comparing the QoL of patients with T1DM treated with GLA versus NPH insulin, we believe our study findings showing a relative lack of overall difference between the two are robust. This adds to the current debate about the inclusion of GLA insulin in the list of official reimbursed medicines in Brazil whilst there are still considerable acquisition cost differences. GLA, however, seems to be better accepted by users in the domain that assessed satisfaction in T1DM treatment in the DTSQs instrument. However, these findings, which are related to the patient's therapeutic preference, should be viewed with caution and discussed in the light of other comparisons of GLA versus NPH insulin, which have principally focused on HbA1c and the safety of the different insulins. This especially given some of the concerns with the quality of the reviewed studies coupled

with existing considerable differences in acquisition costs between the two insulins in Brazil.

In the future, in patients with chronic diseases such as diabetes, we would like to see more studies assessing the impact of different treatment approaches on the QoL of patients as a primary outcome measure. This can help to formulate appropriate treatment guidelines, including the place of different therapies in treatment regimens alongside considerations of effectiveness and safety. As a result, health authorities will be better able to maximize the health gain of patients within finite resources. These are considerations for the future.

Acknowledgements The research was supported by the Research Group on Pharmacoepidemiology (GPFE – *Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia*) of UFMG and the SUS Collaborating Centre for Technology Assessment and Excellence in Health (CCATES – *Centro Colaborador do SUS em Avaliação de Tecnologia e Excelência em Saúde*). This systematic review is an integral part of the research project “Quality of life and cost-utility analysis of patients with Type I Diabetes Mellitus, users of the analog Glargine”, and was financially supported by the National Council for Scientific and Technological Development (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPQ).

Author Contributions Statement PA, TS, AG Jr, VA, FdeAA, LD, AMA and JA designed the concept, PA, TS and VA undertook the systematic review, PA, TS, BBG and JA undertook the drafting of the first manuscript. All authors subsequently contributed to the revision of the first and subsequent manuscripts as well as the revisions following reviewer comments.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of interest Paulo Almeida, Thales Silva, Francisco De Assis Acurcio, Augusto Guerra Júnior, Vania Araújo, Leonardo Diniz, Brian Godman, Alessandra Almeida, and Juliana Alvares declare they have no conflicts of interest.

Data Availability All the papers that were included in the review are cited and can be sourced by other researchers and assessed using similar methodologies.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

References

1. De Oliveira GL, Guerra Junior AA, Godman B, Acurcio FA. Cost-effectiveness of vildagliptin for people with type 2 diabetes mellitus in Brazil; findings and implications. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2017;17(2):109–19.
2. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes. Position statement. *Diabetes Care.* 2017;40(1):S1–135.

3. German Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG). Long-acting insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus type 1: Executive Summary Commission No. A05-01. 2010. https://www.iqwig.de/en/projects_results/projects/drug_assessment/a05_01_long_acting_insulin_analogues_in_the_treatment_of_diabetes_mellitus_type_1.1197.html. Accessed 2 July 2017.
4. Souza ALC, de Acúrcio AF, Junior AAG, do Nascimento RCRM, Godman B, Diniz LM. Insulin glargine in a Brazilian state: should the government disinvest? An assessment based on a systematic review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014;12(1):19–32.
5. WHO. World Health Organisation. Review of the Evidence Comparing Insulin (Human or Animal) With Analogue Insulins. 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. 1–51. 2011. http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/Insulin_review.pdf. Accessed 6 June 2017.
6. Holden SE, Poole CD, Morgan CL, Currie CJ. Evaluation of the incremental cost to the National Health Service of prescribing analogue insulin. *BMJ Open*. 2011;1(2):e000258.
7. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. NICE guideline Published: 26 August 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17/resources/type-1-diabetes-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-1837276469701NICE>. Accessed 2 June 2017.
8. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(5):639–43.
9. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle JP, Donley D, Mecca T. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(11):1666–71.
10. Herwig J, Scholl-Schilling G, Bohles H. Glycaemic control and hypoglycaemia in children, adolescents and young adults with unstable type 1 diabetes mellitus treated with insulin glargine or intermediate-acting insulin. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*. 2007;20(4):517–25.
11. Schreiber SA, Russmann A. Long-term efficacy of insulin glargine therapy with an educational programme in type 1 diabetes patients in clinical practice. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(12):3131–6.
12. Salemyr J, Bang P, Orqvist E. Lower HbA1c after 1 year, in children with type 1 diabetes treated with insulin glargine vs. NPH insulin from diagnosis: a retrospective study. *Pediatric Diabetes*. 2011;12(5):501–5.
13. Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2002;25(2):275–8.
14. Marra LP, Araújo VE, Silva TBC, Diniz LM, Guerra Junior AA, Acúrcio FA, et al. Clinical effectiveness and safety of analog glargine in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther*. 2016;7(2):241–58.
15. Marra LP, Araújo VE, Oliveria GCC, Diniz LM, Guerra Júnior AA, de Assis Acúrcio F, et al. The clinical effectiveness of insulin glargine in patients with type 1 diabetes in Brazil: findings and implications. *J Comp Eff Res*. 2017;6(6):519–27.
16. The World Health Organization Quality of Life Assessment. (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med*. 1998;46(12):1569–85.
17. Seidl EMF, da Costa Zannon CML. Quality of life and health: conceptual and methodological issues. *Cadernos de Saúde Pública*. 2004;20(2):580–8.
18. Aguiar CCT, Fernandes AP, Carvalho AF, Montenegro-Junior RM. Instrumentos de avaliação de qualidade de vida relacionada à saúde no diabetes melito. *Arq Bras Endocrinol Metabol [Internet]*. 2008;52(6):931–9. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302008000600004>.
19. da Mata AR, Alvares J, Diniz LM, da Silva MR, Alvernaz dos Santos BR, Guerra Junior AA, et al. Quality of life of patients with diabetes mellitus types 1 and 2 from a referral health centre in Minas gerais, Brazil. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(5):739–46.
20. Rwegerera GMMT, Gaenamong M, Oyewo TA, Gollakota S, Rivera YP, Masaka A, Godman B, Shimwela M, Habte D. Health-related quality of life and associated factors among patients with diabetes mellitus in Botswana. *Alex J Med*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.05.010>.
21. Machado-Alba JE, Medina-Morales DA, Echeverri-Cataño LF. Evaluation of the quality of life of patients with diabetes mellitus treated with conventional or analogue insulins. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;116:237–43.
22. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ*. 2002;325(7367):746.
23. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005;165(12):1337–44.
24. Vardi M, Jacobson E, Nini A, Bitterman H. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16(3):CD006297. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006297.pub2>.
25. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180(4):385–97.
26. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;21(339):b2700.
27. Wells et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Available at: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Accessed 10 July 2016.
28. Higgins JPT, Green S. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. <http://www.handbook.cochrane.org>. Accessed 3 July 2016.
29. Bradley C, Lewis KS. Measures of psychological well-being and treatment satisfaction developed from the responses of people with tablet-treated diabetes. *Diabet Med [Internet]*. 1990;7(5):445–51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2142043>. Accessed 20 June 2017.
30. Bradley C. The well-being questionnaire. In: Bradley C, editor. *Handbook of psychology and diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice*. Chur: Harwood Academic Publishers; 1994. p. 89–109.
31. Bradley C. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ). In: Bradley C, editor. *Handbook of psychology and diabetes*. 2nd ed. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 1996. p. 111–32.
32. Mannucci E, Ricca V, Bardini G, Rotella CM. Well-being enquiry for diabetics: a new measure of diabetes-related quality of life. *Diab Nutr Metab*. 1996;9:89e102.

33. The DCCT Research Group. Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure for the diabetes control and complications trial (DCCT). *Diabetes Care*. 1988;11(9):725–32. <https://doi.org/10.2337/diacare.11.9.725>.
34. Bradley C, Todd C, Gorton T, Symonds E, Martin A, Plowright R. The development of an individualized questionnaire measure of perceived impact of diabetes on quality of life: the ADDQoL. *Qual Life Res* [Internet]. 1999; 8(1-2):79–91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10457741>. Accessed 6 June 2017.
35. Päivärinta M, Tapanainen P, Veijola R. Basal insulin switch from NPH to glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(3 Pt 2):83–90.
36. Gallen IW, Carter C. Prospective audit of the introduction of insulin glargine (lantus) into clinical practice in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3352–3.
37. Manini R, Forlani G, Moscatiello S, Zannoni C, Marzocchi R, Marchesini G. Insulin glargine improves glycemic control and health-related quality of life in type 1 diabetes. *NutrMetabCardiovasc Dis*. 2007;17(7):493–8.
38. Dixon B, Peter Chase H, Burdick J, Fiallo-Scharer R, Walravens P, Klingensmith G, et al. Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2005;6(3):150–4.
39. Bolli GB, Songini M, Trovati M, Del Prato S, Ghirlanda G, Cordera R, et al. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs. NPH basal insulin in subjects with Type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(8):571–9.
40. Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2001;18(8):619–25.
41. Ashwell SG, Bradley C, Stephens JW, Witthaus E, Home PD. Treatment satisfaction and quality of life with insulin glargine plus insulin lispro compared with NPH insulin plus unmodified human insulin in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(6):1112–7.
42. Polonsky W, Traylor L, Gao L, Wei W, Ameer B, Stuhr A, et al. Improved treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes treated with insulin glargine 100 U/mL versus neutral protamine Hagedorn insulin: an exploration of key predictors from two randomized controlled trials. *J Diabetes Complicat*. 2016;31(3):562–8.
43. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med* [Internet]. 1993;329(8):573–6. <https://doi.org/10.1056/nejm199308193290812>.
44. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017;2:33. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.
45. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* [Internet]. 2003; 289(4):454–65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12533125>. Accessed 2 June 2017.



UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA SOCIAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA -
PPGMAF

ANEXO I – Escala de Avaliação de Qualidade de *Newcastle-Ottawa*

Instruções: As estrelas representadas no modelo indicam as respostas consideradas como corretas. Um estudo pode alcançar no máximo uma estrela para cada questão das sessões Seleção e Resultados e duas estrelas para a sessão Comparabilidade. Portanto, o máximo de estrelas que poderá ser alcançado por cada estudo será 9.	
Seleção	
1	Representatividade da amostra na coorte exposta 1. A amostra é verdadeiramente representativa da média na comunidade (o grupo deve escolher o grau de representatividade desejado). ★ 2. A amostra é relativamente representativa da média na comunidade. ★ 3. A amostra foi selecionada de um grupo de usuários (ex. enfermeiras, voluntários). 4. Não houve descrição da origem da amostra da coorte exposta.
2	Seleção da coorte não exposta 1. A coorte não exposta foi selecionada da mesma comunidade da coorte exposta. ★ 2. A seleção da coorte não exposta foi feita de diferentes origens. 3. Não houve descrição da origem da amostra da coorte não exposta.
3	Determinação da exposição por: 1. Registros confiáveis (ex. prontuários). ★ 2. Entrevista estruturada. ★ 3. Relatório de auto-avaliação. 4. Não houve descrição sobre a determinação da exposição.
4	Demonstração de que os resultados de interesse não estavam previamente determinados no início do estudo 1. Sim. ★ 2. Não.
Comparabilidade	
1	Comparabilidade das coortes com base no desenho ou análise 1. O estudo foi controlado por: (o grupo deve selecionar o fator mais importante). ★ 2. O estudo foi controlado por um fator adicional: (o grupo deve selecionar fator de importância secundária). ★
Resultados	
1	Avaliação dos resultados 1. Avaliação independente (duplo-cego, triplo-cego). ★ 2. Pareamento de registros (dados clínicos secundários). ★ 3. Relatório de auto avaliação. 4. Não há descrição sobre a avaliação dos resultados.
2	Tempo de acompanhamento suficiente para ocorrer o resultado 1. Sim (selecionar um período adequado para ocorrência do resultado de interesse). ★ 2. Não.
3	Adequação do tempo de acompanhamento da coorte 1. Acompanhamento completo – todos os indivíduos foram considerados na análise. ★ 2. A perda de indivíduos durante o acompanhamento não parece introduzir vieses (bias) – pequena perda - (selecionar uma taxa de acompanhamento adequada > ____ %). ★ 3. Percentual de acompanhamento < ____% (selecionar uma taxa de acompanhamento adequada) e sem descrição dos perdidos. 4. Percentual de perda não declarado pelo estudo.



UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA SOCIAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA -
PPGMAF

ANEXO II – Avaliação dos riscos de viés dos ensaios clínicos da Colaboração Cochrane

Domínio	Suporte para o Julgamento	Julgamento do Autor da Revisão		
Viés de Seleção				
1. Geração da sequência aleatória	Descrever em detalhe o método utilizado para gerar a sequência aleatória, para permitir avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis.	Baixo risco de viés:		
		Tabela de números randômicos;		
		Geração de números randômicos por computador;		
		Arremesso de moeda;		
		Arremesso de moeda;		
		Jogando dados;		
		Sorteio;		
		Minimização.		
		Alto risco de viés:		
		Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento;		
		Sequência gerada por alguma regra com base na data (ou dia) de admissão;		
		Sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital ou clínica;		
		Alocação pelo julgamento do profissional;		
		Alocação pela preferência do participante;		
		Alocação baseada em resultados de exames ou testes prévios;		
		Alocação pela disponibilidade da intervenção.		
		Risco de viés incerto:		
		Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.		
2. Ocultação de alocação	Descrever em detalhes o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, para determinarmos se a alocação das intervenções pôde ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes	Baixo risco de viés:		
		Ocultação de alocação por uma central;		
		Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica;		
		Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados.		
		Alto risco de viés:		
		Utilizando um processo aberto de randomização (exemplo: lista randômica de números);		
		Envelopes sem critérios de segurança (exemplo: envelopes não selados, ou que não sejam opacos ou que não sejam numerados sequencialmente);		
		Alternância ou rotação;		
		Data de nascimento;		
		Número de prontuário;		
		Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação.		
		Risco de viés incerto:		
		Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Este é o caso se estiver descrito que a ocultação foi realizada utilizando envelopes, mas não estiver claro se foram selados, opacos e numerados sequencialmente.		
		Viés de performance		
		Baixo risco de viés:		

3. Cegamento de participantes e profissionais. Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)	Descrever todas as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante. Fornecer informações se realmente o cegamento foi efetivo.	Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento; Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado. Alto risco de viés: Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento; Tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento. Risco de viés incerto: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.
Viés de detecção		
4. Cegamento de avaliadores de desfecho. Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)	Descrever todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante. Fornecer informações se o cegamento pretendido foi efetivo.	Baixo risco de viés: Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento; Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado. Alto risco de viés: Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento; Os avaliadores de desfechos foram cegos, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho mensurado pode ter sido influenciado pela falta de cegamento. Risco de viés incerto: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés; O estudo não relata esta informação.
Viés de atrito		
5. Desfechos incompletos. Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)	Descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise. Descrever se as perdas e exclusões foram informadas no estudo, assim como suas respectivas razões. Descreve se houve reinclusão de algum participante.	Baixo risco de viés: Não houve perda de dados dos desfechos; Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse; Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos; Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparados com o risco observado do evento não é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado; Dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados. Alto risco de viés: Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção; Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito; Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos, capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado. “As-treated” análise, feita com desvio substancial da intervenção recebida em relação à que foi randomizada; Imputação simples dos dados feita de forma inapropriada. Risco de viés incerto: Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (exemplo: número randomizado não relatado, as razões para perdas não foram descritas).
Viés de relato		
		Baixo risco de viés: O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto; O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados.

6. Relato de desfecho seletivo	Indicar a possibilidade de os ensaios clínicos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.	Alto risco de viés:
		Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados;
		Um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados;
		Um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-especificados (a não ser que uma justificativa clara seja fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado);
		Um ou mais desfechos de interesse da revisão foram reportados incompletos, e não podem entrar na metanálise;
		O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo.
		Risco de viés incerto:
Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria.		
Outros vieses		
7. Outras fontes de viés	Declarar outro viés que não se enquadra em outro domínio prévio da ferramenta. Se em protocolos de revisões forem pré-especificadas questões neste domínio, cada questão deve ser respondida	Baixo risco de viés:
		O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.
		Alto risco de viés:
		Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo; ou
		Foi alegado como fraudulento;
		Teve algum outro problema.
		Risco de viés incerto:
Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe; ou		
Base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.		



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA SOCIAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA -
PPGMAF

ANEXO III – Critério de Classificação Econômica Brasil (Estratificação Socioeconômica)

INSTRUÇÃO: Todos os itens devem ser perguntados pelo entrevistador e respondidos pelo entrevistado.									
ITENS DE CONFORTO					Não Possui	1	2	3	4 +
Quantidade de automóveis de passeio exclusivamente para uso particular									
Quantidade de empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana									
Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho									
Quantidade de banheiros									
DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel									
Quantidade de geladeiras									
Quantidade de freezers independentes ou parte da geladeira duplex									
Quantidade de microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones									
Quantidade de lavadora de louças									
Quantidade de fornos de micro-ondas									
Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional									
Quantidade de máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca									
A água utilizada neste domicílio é proveniente de?									
1	Rede Geral de Distribuição								
2	Poço ou nascente								
3	Outro Meio								
Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é:									
1	Asfaltada/Pavimentada								
2	Terra/Cascalho								
Qual é o grau de instrução do chefe da família? Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio.									
1	Analfabeto / Fundamental I incompleto								
2	Fundamental I completo / Fundamental II incompleto								
3	Fundamental completo/Médio Incompleto								
4	Médio completo/Superior incompleto								
5	Superior completo								

**UFMG**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA SOCIAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA -
PPGMAF

ANEXO IV – EQ-5D-3L

Instrumento EQ-5D-3L

Neste momento, queremos entender como está o seu estado de saúde atual. Eu vou ler três afirmações em cada questão e você deverá indicar qual delas melhor descreve o seu estado de saúde hoje.

1 MOBILIDADE

1. Não tenho problemas em andar
2. Tenho alguns problemas em andar
3. Estou limitado a ficar na cama

2. CUIDADOS PESSOAIS

1. Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais, p. ex. me lavar ou vestir
2. Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
3. Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho(a)

3 ATIVIDADES HABITUAIS *(ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)*

1. Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
2. Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
3. Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais

4 DOR/MAL ESTAR

1. Não tenho dores ou mal estar
2. Tenho dores ou mal estar moderados
3. Tenho dores ou mal-estar extremos

5 ANSIEDADE/DEPRESSÃO

1. Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)
2. Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)
3. Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA SOCIAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA -
PPGMAF

ANEXO V – DIABETES QUALITY OF LIFE MEASURE (DQOL-Brasil-8)

Instruções: Por favor, leia cada questão cuidadosamente e, na linha de cada pergunta, circule o número que melhor representa a sua opinião. Por favor, **NÃO DEIXE NENHUMA QUESTÃO EM BRANCO**. Em caso de dúvida, consulte a pessoa que lhe entregou o questionário.

SATISFAÇÃO	Muito Satisfeito	Bastante Satisfeito	Médio Satisfeito	Pouco Satisfeito	Nada Satisfeito
0. Você está satisfeito(a) com seu tratamento atual?	1	2	3	4	5
1. Você está satisfeito(a) com a flexibilidade que você tem na sua dieta?	1	2	3	4	5
2. Você está satisfeito(a) com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
IMPACTO	Nunca	Quase Nunca	Às Vezes	Quase Sempre	Sempre
3. Com que frequência sua diabetes interfere em seus exercícios físicos?	1	2	3	4	5
4. Com que frequência você se sente incomodado por ter diabetes?	1	2	3	4	5
5. Com que frequência você come algo que não deveria ao invés de dizer que tem diabetes?	1	2	3	4	5
PREOCUPAÇÕES: SOCIAL/VOCACIONAL	Nunca	Quase Nunca	Às Vezes	Quase Sempre	Sempre
6. Com que frequência te preocupa se você irá ter filhos?	1	2	3	4	5
PREOCUPAÇÕES RELACIONADA A DIABETES	Nunca	Quase Nunca	Às Vezes	Quase Sempre	Sempre
7. Com que frequência te preocupa se você virá a desmaiar?	1	2	3	4	5
8. Com que frequência te preocupa se você terá complicações devidas a sua diabetes?	1	2	3	4	5

**UFMG**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA SOCIAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA -
PPGMAF

ANEXO VI – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa – COEP



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE 55876816.0.0000.5149

Interessado(a): Profa. Juliana Alvares
Departamento de Farmácia Social
Faculdade de Farmácia- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 01 de junho de 2016, o projeto de pesquisa intitulado "**Qualidade de vida e análise de custo-utilidade de pacientes acometidos por Diabetes Mellitus tipo I, usuários do análogo de insulina Glargina**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

Prof. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz
Coordenadora do COEP-UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA SOCIAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA -
PPGMAF

ANEXO VII – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis: the (PRISMA)

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	1
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	4
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	4
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	4
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	7
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	4
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	4-6
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	7-8
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	7
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	7
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	7
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	-
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	-

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	8
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	-
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	8-9
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	15
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	10-11
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	-
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	17-19
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	-
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	20
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	22
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	23
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA SOCIAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA –
PPGMAF

ANEXO VIII – PROSPERO (International Prospectiv Register of Ongoing Systematic Reviews)

UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

NHS
National Institute for
Health Research

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

**Quality of life of patients in type 1 diabetes in use of insulin glargin versus NPH:
systematic review**

*Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida, Juliana Álvares, Alessandra Maciel Almeida, Vânia Eloisa de Araújo, Thales Brendon Castano Silva,
Francisco de Assis Acúrcio, Augusto Afonso Guerra Junior*

Citation

Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida, Juliana Álvares, Alessandra Maciel Almeida, Vânia Eloisa de Araújo, Thales Brendon Castano Silva, Francisco de Assis Acúrcio, Augusto Afonso Guerra Junior. Quality of life of patients in type 1 diabetes in use of insulin glargin versus NPH: systematic review. PROSPERO 2016:CRD42016046875 Available from http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO_REBRANDING/display_record.asp?ID=CRD42016046875

Review question(s)

Does the use of glargine insulin analogue in the treatment of type 1 diabetic patients, compared to NPH insulin, improve quality of life?

Searches

The research will be conducted in: MEDLINE (PubMed), Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS), Cochrane Central Register of Controlled Trial (CENTRAL) and EMBASE.

The search strategy will contain terms relating to: problem, intervention, comparator and outcome measures. In order not to lose studies, the search terms will be adapted and a manual search will be carried out in the references of the selected studies and systematic reviews and studies in the gray literature in thesis database and dissertations of Personnel Improvement Coordination top-level in Brazil, the Digital Library of Theses and Dissertations of the Federal University of Minas Gerais.

Link to search strategy

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/46875_STRATEGY_20170104.pdf

Types of study to be included

Randomized clinical trials and observational studies will be included (prospective and retrospective cohorts).

Condition or domain being studied

Type 1 Diabetes and Quality of Life.

Participants/ population

Inclusion: Randomised controlled trials and observational studies (prospective and retrospective cohorts), whose participants are type 1 Diabetes patients of any age and glargine analog preparations treatment versus Neutral Protamine Hagedorn (NPH).

Exclusion: Clinical trials and observational studies did not evaluate the quality of life as an endpoint. Studies that evaluated diabetes other type (Diabetes Mellitus, Type 2 and gestational). Studies with concomitant oral hypoglycemic agents to insulin therapy. Studies with a sample less than 30 participants or who had follow-up time of less than four weeks will also be deleted.

Intervention(s), exposure(s)

Glargine (100 IU / mL 1 or 2X daily) subcutaneously, followed by some rapid-acting insulin or analog ultrafast action (Insulin Regular, Analogs Lispro and Aspart or Glulisine) or correction versus Neutral Protamine Hagedorn - NPH (100 IU / mL 1, 2 or 3 times a day) subcutaneously together with insulin or any analogue fast action (Regular insulin lispro or the like, Aspart and Glulisine) for correction.

Comparator(s)/ control

Diabetics who make use of glargine insulin analogue versus diabetics who take insulin Neutral Protamine Hagedorn - NPH

Outcome(s)

Primary outcomes

Quality of Life Measures

Secondary outcomes

Glycated hemoglobin (hemoglobin A1c, HbA1c);

Data extraction, (selection and coding)

Two reviewers will independently analyze the titles and abstracts of all studies identified by the research and discrepancies will be discussed and addressed. Complete studies considered potentially relevant after the discussion between the reviewers will be obtained and two independent reviewers evaluate these studies for inclusion; any dispute shall be resolved by consensus or discussion with a three reviewer. The data will be extracted by only one reviewer using a standard data extraction form. Any disagreements will be resolved by consensus or discussion with a third reviewer.

Risk of bias (quality) assessment

We will use the Newcastle-Ottawa scale for assessing the methodological quality of the cohort studies and evaluation of clinical trials bias risk will be carried out using the current recommendation of the Cochrane Collaboration.

Strategy for data synthesis

We anticipate that there will be limited scope for meta-analysis because of the range of different outcomes measured across the small number of existing trials. We will provide a narrative synthesis of the findings from the included studies, structured around the type of intervention, target population characteristics, type of outcome and intervention content.

Analysis of subgroups or subsets

None planned

Contact details for further information

Dr Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida

Street Teacher Moacir Gomes de Freitas, Pampulha, Belo Horizonte - Minas Gerais, ZIP code 31270-901. Brazil.

henriquiberi.farm@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Federal University of Minas Gerais

www.farmacia.ufmg.br/ppgmaf/

Review team

Mr Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida, Federal University of Minas Gerais

Professor Juliana Álvares, Federal University of Minas Gerais

Professor Alessandra Maciel Almeida, Federal University of Minas Gerais

Professor Vânia Eloisa de Araújo, Pontifical Catholic University of Minas Gerais

Mr Thales Brendon Castano Silva, Federal University of Minas Gerais

Professor Francisco de Assis Acurcio, Federal University of Minas Gerais

Professor Augusto Afonso Guerra Junior, Federal University of Minas Gerais

Anticipated or actual start date

12 July 2016

Anticipated completion date

30 April 2017

Funding sources/sponsors

None

Conflicts of interest

None known

Language

English

Country

Brazil

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Diabetes Mellitus, Type 1; Humans; Insulin; Insulin Glargine; Insulin, Long-Acting; Quality of Life

Stage of review

Ongoing

Date of registration in PROSPERO

04 September 2016

Date of publication of this revision

19 April 2017

Stage of review at time of this submission	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	Yes
Risk of bias (quality) assessment	Yes	Yes
Data analysis	Yes	Yes

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

The information in this record has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external website.