

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA

PAULO HENRIQUE RIBEIRO FERNANDES ALMEIDA

**ANÁLOGOS DE INSULINA HUMANA *VERSUS* INSULINA NPH PARA O
TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS* TIPO 1: UMA AVALIAÇÃO
ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

Belo Horizonte
2022

PAULO HENRIQUE RIBEIRO FERNANDES ALMEIDA

**ANÁLOGOS DE INSULINA HUMANA *VERSUS* INSULINA NPH PARA O
TRATAMENTO DO DIABETES *MELLITUS* TIPO 1: UMA AVALIAÇÃO
ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

Tese 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 grau de Doutor em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Orientadora: Prof^ª Dra. Juliana Alvares Teodoro

Belo Horizonte
2022

FICHA CATALOGRÁFICA

A447a Almeida, Paulo Henrique Ribeiro Fernandes.
Análogos de insulina humana *versus* insulina NPH para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 1: [recurso eletrônico] uma avaliação econômica na perspectiva do Sistema Único de Saúde / Paulo Henrique Ribeiro Fernandes Almeida. – 2022.
1 recurso eletrônico (244 f. : il.) : pdf

Orientadora: Juliana Alvares Teodoro.

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

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader

1. Sistema Único de Saúde – Teses. 2. Diabetes *mellitus* tipo 1 – Teses. 3. Qualidade de vida – Teses. 4. Análise de custo-benefício – Teses. 5. Insulina isófana – Teses. 6. Insulina de ação prolongada – Teses. I. Teodoro, Juliana Álvares. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD:616.462

Elaborado por Darlene Teresinha Schuler – CRB-6/1759

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Profª Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-reitor

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-reitor de Pós-graduação

Profª Isabela Almeida Pordeus

Pró-reitor de Pesquisa

Prof. Fernando Marcos dos Reis

FACULDADE DE FARMÁCIA

Diretora

Profª Leiliane Coelho André

Vice-diretora

Profª Micheline Rosa Silveira

Chefe do Departamento de Farmácia Social

Profª Djenane Ramalho de Oliveira

Subchefe do Departamento de Farmácia Social

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Coordenadora

Profª Juliana Alvares Teodoro

Subcoordenadora

Profª Clarice Chemello

Colegiado do Programa

Prof. Adriano Max Moreira Reis

Profª. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

Profª Micheline Rosa Silveira

Profª Maria das Graças Braga Ceccato

Prof. Augusto Afonso Guerra Junior

Profª Cristina Mariano Ruas

Profª Clarice Chemello

Profª Simone de Araújo Medina Mendonça

Representantes discentes

Igor Francisco Chagas dos Santos

Sabrina Gonçalves Ferreira

FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
FOLHA DE APROVAÇÃO

**ANÁLOGOS DE INSULINA HUMANA PARA O TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1: UMA AVALIAÇÃO
ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

PAULO HENRIQUE RIBEIRO FERNANDES ALMEIDA

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

Aprovada em 09 de JUNHO de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Juliana Alvares Teodoro – Orientadora (FAFAR-UFMG)
Profa. Vânia dos Santos Nunes Nogueira (UNESP)
Profa. Grazielle Dias da Silva (SES-MG)
Prof. Ivan Ricardo Zimmermann (UNB)
Profa. Jéssica Barreto Ribeiro dos Santos (UFES)



Documento assinado eletronicamente por **Jéssica Barreto Ribeiro dos Santos, Usuário Externo**, em 09/06/2022, às 19:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **GRAZIELLE DIAS DA SILVA, Usuário Externo**, em 10/06/2022, às 14:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Alvares Teodoro, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 20/06/2022, às 11:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vânia dos Santos Nunes Nogueira, Usuária Externa**, em 22/06/2022, às 13:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ivan Ricardo Zimmermann, Usuário Externo**, em 23/06/2022, às 17:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1500158** e o código CRC **85C295C8**.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora prof^a Juliana Alvares Teodoro por oportunizar a realização deste trabalho, desde o mestrado, acolhendo a mim e as minhas ideias, com confiança, incentivo e autonomia.

Aos meus pais Márcia Kristine e Paulo Henrique, *in memoriam*, e aos meus avós Raimundo e Joari, *in memoriam*, e Cleonice. Mãe, a sua presença é constante em minha vida.

À minha irmã, Laryssa e aos meus familiares, especialmente os de Belo Horizonte, que me acolheram no início dessa aventura no mestrado em 2015, e aos da Bahia, pelo apoio incondicional.

Aos professores Augusto Afonso Guerra Júnior e Francisco de Assis Acurcio, pelo grande exemplo de empreendedorismo, persistência e por todas as oportunidades que me foram oferecidas.

À prof^a Vânia Eloísa de Araújo, pela presença e pelo incentivo a todo o momento, desde o mestrado, principalmente naqueles mais desafiadores, e pela amizade.

À prof^a Gisele da Silveira Lemos por me incentivar e me apoiar, desde a graduação de Farmácia na Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, e pela amizade.

Aos colegas, professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica pelo acolhimento, pelo carinho e pela contribuição com o meu aprendizado, especialmente ao Silas Lopes Rosado e às profas. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua e Alessandra Maciel Almeida.

A todos os colegas do Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias & Excelência em Saúde. Vocês são um exemplo de como a universidade pode empreender e transitar entre a pesquisa e o trabalho.

Aos colegas do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil e aos amigos de Brasília, pelos ensinamentos e pelo companheirismo nessa caminhada.

Aos colegas da Universidade Federal de Minas Gerais e aos amigos de Belo Horizonte, por sempre me apoiarem e tornarem o caminho mais leve.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Aos professores componentes da banca de qualificação, pelas contribuições que permitiram o aprimoramento da tese, especialmente ao prof. Ivan Ricardo Zimmermann e a prof^a Vania dos Santos Nunes-Nogueira.

Ao Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS), pela contribuição na minha formação como pesquisador e metodologista da graduação até o doutorado. Viva o SUS!

Por fim, às pessoas que vivem com diabetes *mellitus* no Brasil, os verdadeiros protagonistas deste trabalho.

Eu não quero acreditar, eu quero saber.

(Carl Sagan)

RESUMO

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1) é uma doença crônica e onerosa tanto para as pessoas que com ela vivem quanto para os governos e a sociedade. O ônus econômico do DMT1 deve-se, em grande parte, aos custos dos medicamentos e às complicações do diabetes. Após o diagnóstico do DMT1, o tratamento deve ser iniciado imediatamente, pois a falta de insulina endógena pode causar cetoacidose diabética. Atualmente, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza, como primeira linha de tratamento para pacientes com DMT1, a insulina *neutral protamine* Hagedorn (NPH) e, como segunda linha de tratamento, os análogos de insulina humana glargina (IGla U100 e IGla U300), detemir (IDet) e degludeca (IDeg). Embora alguns estudos demonstrem resultados favoráveis aos análogos de insulina, ainda permanecem incertezas em termos de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e de custo-utilidade em relação à insulina NPH, especialmente no contexto do Brasil e do SUS. Assim, o objetivo geral desta tese foi avaliar economicamente, sob a perspectiva do SUS, o tratamento com análogos de insulina humana (IGla U100, IGla U300, IDet e IDeg) em comparação à insulina NPH para o tratamento da pessoa vivendo com DMT1. Na primeira etapa da tese, foram realizados dois estudos transversais que analisaram e mensuraram quais fatores estavam associados à QVRS dos pacientes tratados com IGla U100 (N = 401) e com a insulina NPH (N = 179). Os resultados das duas regressões lineares múltiplas dos dois estudos transversais demonstraram que uma maior QVRS estava associada ao fato de a pessoa ser jovem; ter maior escolaridade; ter autoavaliação de saúde boa ou muito boa; não ter sido acamado e ter praticado exercícios físicos nos últimos 15 dias; ter realizado até três consultas médicas no último ano; não ter sido internado no último ano; ter entre zero e três comorbidades; não ter angina, neuropatia diabética, perda auditiva, doença renal, hipertensão arterial sistêmica ou doença pulmonar obstrutiva crônica; ter poucos episódios de hipoglicemia e não graves. Adicionalmente, os resultados dos dois estudos sugeriram uma barreira de acesso aos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no SUS, uma vez que os pacientes tratados com IGla U100 apresentaram maior nível socioeconômico quando comparados aos pacientes tratados com insulina NPH. Na segunda etapa da tese, foram conduzidos outros dois estudos, sendo uma revisão sistemática de avaliações econômicas e uma análise de custo-utilidade (ACU) das insulinas disponíveis no SUS (ou seja, NPH, IGla U100, IGla U300, IDet e IDeg) em pacientes com DMT1. Os achados da revisão sistemática demonstraram uma baixa padronização nos estudos de avaliações econômicas, falta de transparência dos parâmetros utilizados para alimentar os modelos e o não uso de *checklist* para a descrição dos trabalhos.

Ademais, os resultados da razão de custo-efetividade incremental geralmente favoreceram os patrocinadores dos estudos. Do ponto vista da ACU, os resultados de efetividade, em termos de anos de vida ajustados pela qualidade, apontaram para uma similaridade entre os análogos e a insulina NPH, sendo o custo incremental a principal diferença entre os tratamentos. Esta tese forneceu subsídios teóricos para aprofundar o conhecimento sobre a QVRS e o custo-utilidade da insulino-terapia da pessoa vivendo com DMT1 no Brasil, especialmente os usuários do SUS. Por fim, os dois estudos transversais permitiram entender quais são as variáveis que mais impactaram na QVRS dos pacientes com DMT1 tratados com IGla U100 ou com a insulina NPH no âmbito do SUS. Além disso, os resultados da ACU apontaram para uma similaridade entre os análogos (isto é, IGla U100, IGla U300, IDeg e a IDet) e a insulina NPH, sendo o custo incremental a principal diferença entre as tecnologias.

Palavras-chave: sistema único de saúde; diabetes mellitus tipo 1; qualidade de vida; análise de custo-benefício; insulina isófaná; insulina de ação prolongada.

ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a chronic and costly disease both for people who live with it and for governments and society. The economic burden of T1DM is largely due to drug costs and diabetes complications. After the diagnosis of T1DM, treatment must be started immediately, as the lack of endogenous insulin can cause diabetic ketoacidosis. Currently, the Unified Health System (SUS) provides neutral protamine Hagedorn (NPH) as a first-line treatment for patients with T1DM and, as a second-line treatment, the human insulin analogues glargine (IGla U100 and IGla U300), detemir (IDet) and degludec (IDeg). Although some studies show favorable results for insulin analogues, uncertainties remain in terms of health-related quality of life (HRQoL) and cost-utility in relation to NPH insulin, especially in the context of Brazil and SUS. In this sense, the main goal of this thesis was to economically evaluate, from the perspective of SUS, the treatment with human insulin analogues (IGla U100, IGla U300, IDet and IDeg) in comparison to NPH insulin for the treatment of people living with T1DM. In the first stage of the thesis, two cross-sectional studies were carried out that analyzed and measured which factors were associated with the HRQoL of patients treated with IGla U100 (N = 401) and with NPH insulin (N = 179). The results for the two multiple linear regressions of the two cross-sectional studies demonstrated that a higher HRQoL was associated with being young; have higher education; having self-rated health as good or very good; not having been bedridden and having practiced physical activity in the last 15 days; having performed up to three medical consultations in the last year; not having been hospitalized in the last year; have zero to three comorbidities; not having angina, diabetic neuropathy, hearing loss, kidney disease, systemic arterial hypertension or chronic obstructive pulmonary disease; have few, non-severe episodes of hypoglycemia. Additionally, the results of the two studies suggested a barrier to accessing drugs from the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance in the SUS, since patients treated with IGla U100 had a higher socioeconomic level when compared to patients treated with NPH insulin. In the second stage of the thesis, two other studies were carried out, one being a systematic review of economic evaluations and a cost-utility analysis (CUA) of the insulins available on SUS (i.e., NPH, IGla U100, IGla U300, IDet and IDeg) for patients with T1DM. The findings of the systematic review demonstrated a low standardization in studies of economic evaluations, lack of transparency of the parameters used to feed the models and the non-use of checklists for the description of the works. Furthermore, incremental cost-effectiveness ratio results generally favored trial sponsors. From the CUA point of view, the effectiveness results, in terms of

quality-adjusted life years, pointed to a similarity between the analogues and NPH insulin, with the incremental cost being the main difference between the treatments. This thesis provided theoretical support to deepen knowledge about HRQoL and the cost-utility of insulin therapy for people living with T1DM in Brazil, especially SUS users. Finally, the two cross-sectional studies made it possible to understand which variables had the greatest impact on the HRQoL of patients with T1DM treated with IGla U100 or with NPH insulin in the SUS. In addition, the CUA results pointed to a similarity between the analogues (i.e., IGla U100, IGla U300, IDeg, and IDet) and NPH insulin, with incremental cost being the main difference between the technologies.

Keywords: unified health system; diabetes mellitus, type 1; quality of life; cost-benefit analysis; insulin, isophane; insulin, long-acting.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1. Fluxo de incorporação de tecnologias em saúde realizado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.....	34
Figura 2. Fluxograma de diagnósticos do diabetes mellitus tipo 1.	39
Figura 3. Perfis de ação farmacocinética de insulinas de ação rápida.....	41
Figura 4. Perfis de ação farmacodinâmica de insulinas de ação prolongada.	41
Figura 5. Fluxograma de tratamento diabetes mellitus tipo 1.	44
Figura 6. Visão geral do modelo de análise de custo-utilidade.....	79
Figura 7. Fluxograma do processo de identificação, triagem e inclusão dos estudos da revisão sistemática.	89
Figura 8. Tratamentos comparados nas avaliações econômicas.	91
Figura 9. Avaliação da qualidade do relato pelo CHEERS 2013.....	97
Figura 10. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística de todos os tratamentos comparados.	100
Figura 11. Curva de aceitabilidade de todos os tratamentos comparados.....	100

LISTAS DE FIGURAS SUPLEMENTARES

Figura Suplementar 1. Análises de tornado da insulina NPH vs. insulina Glargina U100.	203
Figura Suplementar 2. Análises de tornado da insulina NPH vs. insulina Glargina U300.	204
Figura Suplementar 3. Análises de tornado da insulina NPH vs. insulina Degludeca.	205
Figura Suplementar 4. Análises de tornado da insulina NPH vs. insulina Detemir.	206

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Perspectivas da assistência farmacêutica nos últimos 30 anos no Brasil.....	28
Quadro 2. Principais critérios laboratoriais para diagnóstico do diabetes mellitus por sociedades ou organizações de saúde.	38
Quadro 3. Instrumentos para a avaliar a qualidade de vida/qualidade de vida relacionada à saúde de pessoas vivendo com diabetes mellitus tipo 1.	56
Quadro 4. Formulação da pergunta da revisão sistemática utilizando o acrônimo PICOS (Pacientes, Intervenções, Comparadores, Desfechos – <i>Outcomes</i> e Tipo de estudo - <i>Study</i>). .	63

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1. Principais parâmetros de custo e efetividade adotados no modelo e nas análises de sensibilidade determinística e probabilista.	88
Tabela 2. Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática.	92
Tabela 3. Sumário dos custos e das consequências do caso-base.	98

LISTAS DE TABELAS SUPLEMENTARES

Tabela Suplementar 1. PRISMA 2022.	116
Tabela Suplementar 2. Estratégias de busca.	118
Tabela Suplementar 3. Lista de estudos excluídos na fase 3 da revisão sistemática.	122
Tabela Suplementar 4. Resumo do julgamento do CHEERS 2013.	127
Tabela Suplementar 5. CHEERS 2022.	187
Tabela Suplementar 6. Doses de insulina em unidades por dia e proporções de dose.	189
Tabela Suplementar 7. Custos dos tratamentos com as insulinas e com os episódios de hipoglicemia.	190
Tabela Suplementar 8. Custo dos insumos usados na aplicação da insulina.	191
Tabela Suplementar 9. Custo dos insumos usados no automonitoramento.	192
Tabela Suplementar 10. Medicamentos usados nos tratamentos dos episódios de hipoglicemias graves.	193
Tabela Suplementar 11. Resultados da razão da custo-efetividade incremental dos estudos.	194
Tabela Suplementar 12. Médias da razão de custo-efetividade incremental das principais comparações encontradas na revisão sistemática.	201
Tabela Suplementar 13. Mediana da razão de custo-efetividade incremental das principais comparações encontradas na revisão sistemática.	202

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABRASCO	Associação Brasileira de Saúde Coletiva
ACE	Análise de custo-efetividade
ACU	Análise de custo-utilidade
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADDQoL	<i>Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life</i>
ADS	<i>Appraisal of Diabetes Scale</i>
AF	Assistência Farmacêutica
AMG	Automonitoramento da glicemia capilar
ANC	América do Norte e Caribe
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CAD	Cetoacidose diabética
CDA	<i>Canadian Diabetes Association</i>
CEBES	Centro Brasileiro de Estudos de Saúde
CITEC	Comissão de Incorporação de Tecnologia do Ministério da Saúde
CNS	Conselho Nacional de Saúde
Conasems	Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde
Conass	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
D-39	<i>Diabetes 39</i>
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial Research Group</i>
DCP	<i>Diabetes Care Profile</i>
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia
DGITIS	Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
DHP	<i>Diabetes Health Profile</i>
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DMIS	<i>Diabetes Impact Measurement Scales</i>
DMT1	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 1
DMT2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
DQOL	<i>Diabetes Quality of Life Questionnaire</i>
DQOLY	<i>Diabetes Quality of Life for Youth scale</i>
EQ-5D/EQ-5D-3L	EuroQoL
EUA	Estados Unidos da América
EUnetHTA	<i>European Union Network for Health Technology Assessment</i>
HbA1c	Hemoglobina glicada
HTAi	<i>Health Technology Assessment International</i>
HUI	<i>Health Utilities Index</i>
IAap	Insulina humana asparte

IDeg	Insulina degludeca
IDet	Insulina detemir
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IGla	Insulina glargina
Iglu	Insulina humana glusilina
ILis	Insulina humana lispro
IMC	Índice de massa corpórea
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
LADA	Diabetes latente autoimune do adulto
MS	Ministério da Saúde
NHP	<i>Nottingham Health Profile</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NPH	<i>Neutral Protamine Hagedorn</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAID	<i>Problem Areas in Diabetes</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PNAF	Política Nacional de Assistência Farmacêutica
PNGTS	Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde
PNM	Política Nacional de Medicamentos
PROQOLID	<i>Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database</i>
QSD-R	<i>Questionnaire on Stress in Patients with Diabetes-Revised</i>
QV	Qualidade de vida
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
QWB	<i>Quality of Well-Being scale</i>
RAND-36	<i>RAND-36-item Health Survey</i>
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
Rename	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RSB	Reforma Sanitária Brasileira
SAES	Secretaria de Atenção Especializada à Saúde
SAPS	Secretaria de Atenção à Saúde, atualmente Secretaria de Atenção Primária à Saúde
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
SF-36	<i>Medical Outcomes Short-Health Health Survey</i>
SF-6D	<i>Short-Form 6 dimensions</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
WED	<i>Well-Being Enquiry for Diabetics</i>
WHOQOL	<i>World Health Organization quality of life assessment</i>

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES GERAIS	20
1.1	Introdução	20
1.2	Revisão de literatura.....	23
1.2.1	<i>Sistema único de saúde</i>	23
1.2.1.1	<i>Reforma sanitária</i>	23
1.2.1.2	<i>Marco legal e histórico.....</i>	24
1.2.1.3	<i>Desafios, oportunidades e avanços dos últimos anos.....</i>	24
1.2.2	<i>Política nacional de medicamentos e assistência farmacêutica.....</i>	25
1.2.3	<i>Avaliação de tecnologias em saúde</i>	30
1.2.3.1	<i>Definição, conceito e evolução no cenário internacional</i>	30
1.2.3.2	<i>Evolução da avaliação de tecnologia em saúde no brasil.....</i>	31
1.2.4	<i>Definição do problema</i>	34
1.2.5	<i>Epidemiologia</i>	35
1.2.6	<i>Diagnóstico</i>	37
1.2.7	<i>Tratamento</i>	39
1.2.8	<i>Complicações</i>	45
1.2.8.1	<i>Hipoglicemias</i>	45
1.2.8.2	<i>Micro e macrovasculares.....</i>	47
1.2.9	<i>Qualidade de vida, qualidade de vida relacionada à saúde e estado de saúde</i>	47
1.2.10	<i>Instrumentos genéricos</i>	49
1.2.11	<i>Qualidade de vida de pessoas vivendo com diabetes mellitus tipo 1.....</i>	51
1.2.12	<i>Instrumentos específicos para diabetes mellitus tipo 1</i>	53
2	OBJETIVOS.....	58
2.1	Objetivo Geral.....	58
2.2	Objetivos Específicos	58
3	MÉTODO	59
3.1	Estudo Transversal	59
3.1.1	<i>Delineamento epidemiológico, local e participantes do estudo</i>	59
3.1.2	<i>Critérios de inclusão e exclusão</i>	59
3.1.3	<i>Instrumentos do estudo</i>	60
3.1.3.1	<i>Detalhamento das variáveis do instrumento.....</i>	60
3.1.4	<i>Coleta de dados.....</i>	61

3.1.5	<i>Plano de análise estatístico</i>	61
3.1.6	<i>Conformidade com os padrões éticos de pesquisa</i>	61
3.1.7	<i>Financiamento</i>	62
3.2	Revisão Sistemática e Avaliação Econômica	62
3.2.1	<i>Revisão sistemática de modelos econômicos</i>	62
3.2.1.1	<i>Protocolo e checklist</i>	62
3.2.1.2	<i>Questões da revisão sistemática</i>	62
3.2.1.3	<i>Critérios de elegibilidade</i>	63
3.2.1.4	<i>Bases de dados e estratégia de busca</i>	64
3.2.1.5	<i>Triagem, extração e análise dos dados</i>	64
3.2.1.6	<i>Qualidade do relato</i>	65
3.2.2	<i>Modelo econômico</i>	65
3.2.2.1	<i>Checklist e construção do modelo econômico</i>	65
3.2.2.2	<i>Obtenção das probabilidades de transição e tipos de estudos</i>	65
3.2.2.3	<i>Obtenção de custos</i>	65
3.2.2.4	<i>Taxa de desconto e horizonte temporal</i>	66
3.2.2.5	<i>Efetividade</i>	66
3.2.2.6	<i>Análise de sensibilidade e softwares</i>	66
3.2.2.7	<i>Financiamento</i>	67
4	ARTIGO DE RESULTADOS 1	68
5	ARTIGO DE RESULTADOS 2	69
6	ARTIGO DE RESULTADOS 3	70
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	215
	REFERÊNCIAS	217
	APÊNDICE 1	231
	APÊNDICE 2	232
	APÊNDICE 3	233
	APÊNDICE 4	235
	ANEXO 1	236
	ANEXO 2	237
	ANEXO 3	238
	ANEXO 4	239
	ANEXO 5	242
	ANEXO 6	244

1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1 Introdução

A *American Diabetes Association* (ADA) define o diabetes *mellitus* (DM) como uma doença crônica, de alta prevalência e que requer cuidados médicos contínuos para a prevenção das complicações macro e microvasculares, como doenças cardiovasculares, neuropatia diabética, retinopatia diabética e nefropatia diabética, bem como a morte prematura (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022a, 2022b).

O número de indivíduos vivendo com DM cresce, de forma sustentada, a cada ano. Em 2021, a *International Diabetes Federation* (IDF) estimou que 537 milhões de adultos viviam com DM no mundo. No entanto, as projeções para 2045 apontam um aumento para 738 milhões, ou seja, um incremento de 37% em relação aos dados de 2021 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021). Consequentemente, os números de novos casos aumentaram pelo mundo e, por isso, existe uma necessidade de se empregar mais recursos em saúde para a realização de diagnóstico. Os dados da ADA demonstram custos na ordem de US\$ 327 bilhões apenas com o diagnóstico do DM em 2017, incluindo-se os custos médicos diretos, e US\$ 90 bilhões com a perda de produtividade (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022c).

O DM pode ser subdividido, principalmente, em diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1), diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), diabetes *mellitus* gestacional e outros tipos específicos (e.g., diabetes latente autoimune do adulto [LADA]), por exemplo (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022b). Segundo a *Canadian Diabetes Association* (CDA), o tratamento do DMT1 consiste na reposição da insulina faltante pela insulino-terapia, sendo os análogos de insulina humana e as insulinas humanas os principais tratamentos. O tratamento do DMT2 inclui intervenções comportamentais saudáveis e antidiabéticos orais, principalmente a metformina, como primeira linha terapêutica (CANADIAN DIABETES ASSOCIATION, 2020; MCGIBBON et al., 2018).

O desfecho de eficácia e efetividade mais utilizado no tratamento do DM, farmacológico e não farmacológico, é a hemoglobina glicada (HbA1c) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022d). Em relação à segurança, os episódios de hipoglicemia, que necessitam ou não da ajuda de terceiros, são os desfechos mais usados (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022d).

No entanto, os resultados humanísticos ganham cada vez mais espaço no acompanhamento e na avaliação dos diversos tratamentos farmacológicos disponíveis, especialmente em indivíduos com episódios de hipoglicemia, sendo classificados como *Patient Reported Outcomes*, ou Desfechos Relatados pelo Paciente. Nesse contexto, como discutido pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), a qualidade de vida (QV) é um importante desfecho para avaliar a carga da doença bem como para mensurar a importância do controle e da variação glicêmica da pessoa vivendo com DM. Assim, os tratamentos têm um importante papel na QV dos indivíduos vivendo com DM, principalmente do ponto de vista dos efeitos da variação glicêmica, e, especialmente, os episódios de hipoglicemia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020).

Nessa perspectiva, o objetivo desta tese de doutorado foi avaliar economicamente, sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro, o tratamento com análogos de insulina humana (glargina – IGla U100 ou IGla U300; detemir – IDet; e degludeca – IDeg) em comparação à insulina *neutral protamine* Hagedorn (NPH) para o tratamento da pessoa vivendo com DMT1.

A tese está estruturada em formato de artigo científico, como regulamentado pelo Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais. Assim, o documento é composto pela revisão de literatura relativa ao assunto, pelos objetivos, pelos métodos, pelos artigos de resultados e pelas conclusões. Os três artigos de resultados da tese são apresentados a seguir.

- Artigo de resultados 1: “*A cross-sectional study of the quality of life of patients living with type 1 diabetes treated with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin and the implications*” (em português, Um estudo transversal da qualidade de vida de pacientes que vivem com diabetes tipo 1 tratados com insulina glargina e insulina *neutral protamine* Hagedorn e implicações), publicado no *Journal of Pharmaceutical Health Services Research* (Qualis B2; SJR: 0,24). Trata-se de um estudo transversal que avaliou a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de 401 pacientes tratados com IGla, e outro com 179 pacientes com DMT1 tratados com insulina NPH em Minas Gerais.

- Artigo de resultados 2: “*A Cross-sectional study of quality of life among brazilian adults with type 1 diabetes treated with insulin glargine: findings and implications*” (em português, Um estudo transversal da qualidade de vida entre adultos brasileiros com diabetes tipo 1 tratados com insulina glargina: achados e implicações), publicado na revista *Clinical Diabetes* (Qualis B1; SJR: 0,93). Trata-se também de um estudo transversal que avaliou a QVRS de 401 pacientes tratados com IGla em Minas Gerais. As principais diferenças entre o segundo e o primeiro texto são: mensuração da HbA1c; divisão dos episódios de hipoglicemia em graves, noturnos e não graves (no primeiro artigo, só foram abordados episódios de hipoglicemia graves e não graves); e variáveis ocupacionais que foram introduzidas na análise (e.g., carga horária de trabalho, estresse, por exemplo).
- Artigo de resultados 3: “*Long-acting human insulin analogs (glargine, detemir and degludec) versus NPH insulin for the treatment of type 1 diabetes mellitus: A systematic review of economic evaluations and cost-utility analysis*” (em português, Análogos de insulina humana de ação prolongada [IGla U100, IGla U300, IDeg e IDet] versus insulina NPH para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 1: Uma revisão sistemática de avaliações econômicas e análise de custo-utilidade), que será submetido na revista *Pharmacoeconomics* (Qualis A1; JCR: 4.981). O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática sobre as avaliações econômicas que compararam IGla U100, IGla U300, IDeg e IDet entre si ou em comparação à insulina NPH em pessoas vivendo com DMT1, bem como avaliar o custo-utilidade das insulinas. A análise de custo-utilidade dos tratamentos adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), em que não foi utilizada a taxa de 5% para os custos e a efetividade, recomendada pelo MS, pois o universo temporal da análise não será superior a um ano. Os desfechos foram a razão custo-efetividade incremental (RCEI) e os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY).

Os resultados desse projeto também foram divulgados em congressos internacionais, por meio de apresentação de pôster ou comunicação oral, conforme especificado a seguir.

- ALMEIDA, PAULO H. R. F.; SILVA, THALES B. C.; ACURCIO, FRANCISCO DE ASSIS; ARAÚJO, VANIA E.; GODMAN, BRIAN, BENNIE, MARION; ALMEIDA, ALESSANDRA M.; ALVARES, JULIANA. *Sociodemographic characteristics of type*

1 diabetes? patients using insulin glargine in a state in Brazil: are there barriers in access? European Drug Utilisation Research Group Conference, 2017, Glasgow. EuroDURG 2017.

- ALMEIDA, PAULO HENRIQUE RIBEIRO FERNANDES; SILVA, THALES BRENDON CASTANO; DE LEMOS, LÍVIA LOVATO PIRES; DE ASSIS ACÚRCIO, FRANCISCO; JÚNIOR, AUGUSTO AFONSO GUERRA; DE ARAÚJO, VÂNIA ELOÍSA; DINIZ, LEONARDO MAURICIO; GODMAN, BRIAN; BENNIE, MARION; ALMEIDA, ALESSANDRA MACIEL; ÁLVARES, JULIANA. PP142 Is insulin therapy important for the quality of life of diabetics? *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, v. 34, p. 122-122, 2018.

Além disso, o projeto desdobrou-se em um terceiro estudo transversal, cujos resultados também serão organizados em formato de artigo, mas que não compõem o corpo desta tese. Trata-se da análise inédita da correlação entre um instrumento específico e outro genérico de QVRS em pacientes que vivem com DMT1.

1.2 Revisão de Literatura

1.2.1 Sistema Único de Saúde

1.2.1.1 Reforma sanitária

O embrião do SUS ocorreu com o advento da Reforma Sanitária Brasileira (RSB). A RSB nasce como um movimento que se contrapõe à crise do setor de saúde durante a ditadura militar brasileira nos anos 1970, pois o modelo de assistência médica era ineficiente, altamente custoso e tinha uma baixa cobertura dos serviços de saúde em função das necessidades da população. A crise do modelo médico-hospitalar, vigente em 1970, foi acompanhada por fortes mobilizações da sociedade brasileira pela redemocratização (saúde é democracia, democracia é saúde). Além disso, a articulação entre os movimentos sociais, os universitários, os acadêmicos, os do Centro Brasileiro de Estudos de Saúde (CEBES), os da Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO) e as experiências no campo da assistência à saúde em outros países (Itália, Espanha e Portugal) foram de extrema importância para o movimento sanitarista brasileiro. Entretanto, o marco mais importante da RSB foi a convocação da 8.^a Conferência

Nacional de Saúde, realizada em Brasília em 1986, e a instauração da Comissão Nacional da Reforma Sanitária. Essa conferência ficou marcada pela forte participação dos movimentos sociais e pelas propostas que culminariam na nova Constituição do Brasil (FLEURY, 2009; OLIVEIRA; ASSIS; BARBONI, 2010; PAIM, 2008; SHIKASHO, 2012)

1.2.1.2 Marco legal e histórico

A Constituição Federal de 1988, conhecida como Constituição Cidadã, no seu artigo 196, estabelece que a saúde é direito de todos os cidadãos e dever do Estado, sendo garantida mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doenças. Assim, com o marco legal, também histórico, foi possível estruturar o SUS (BRASIL, 1988). Para tanto, em 1990, foi publicada a Lei n.º 8.080, também conhecida como Lei Orgânica do SUS, que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços de saúde (BRASIL, 1990a).

O SUS, como política pública de saúde, foi estruturado com princípios e diretrizes que orientam sua efetivação: a universalidade, a integralidade, a equidade, a participação social, a gestão descentralizada, a regionalização, a hierarquização e a resolutividade (BRASIL, 1990a). A participação social, como princípio do SUS, tem uma legislação própria, a Lei n.º 8.142, de 28 de dezembro de 1990, que dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do SUS e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde. Destaca-se, na presente Lei n.º 8.142, a criação do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) e o Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde (Conasems) (BRASIL, 1990b).

1.2.1.3 Desafios, oportunidades e avanços dos últimos anos

O ano de 2018 foi marcado pelo 30.º aniversário do SUS. A publicação de Paim (2018) tece algumas reflexões acerca dos últimos 30 anos do referido sistema de saúde. O autor realiza profundas críticas aos modelos de financiamento, principalmente à aprovação e à consolidação da Emenda Constitucional 95 (EC-95/2016), que congela o orçamento público durante vinte anos, porém são destacados vários avanços nesses últimos 30 anos (BRASIL, 2016; PAIM, 2018).

Como conquistas positivas do SUS, destacam-se: 1) a RSB e o surgimento de entidades importantes, tais como a CEBES, a ABRASCO, o Conass e o Conasems; as redes de instituições de ensino e pesquisa, principalmente as universidades; 2) os institutos e as escolas de saúde pública que subsidiam tecnicamente secretarias estaduais e municipais de saúde, o próprio Ministério da Saúde (MS), agências e fundações; 3) a descentralização de recursos e, por conseguinte, a ampliação da oferta e do acesso aos serviços; 4) os Sistemas Nacionais de Vigilância em Saúde, Sanitária, Doação e Transplante de Órgãos e Informação em Saúde (Sistemas de Informação em Saúde, Sistema de Informações Ambulatoriais, Conjunto Mínimo de Dados e Sistema de Informação sobre Mortalidade); 5) a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF); 6) o Serviço de Atendimento Móvel de Urgência; 7) e a criação dos Programas Nacionais de Controle do Tabagismo, HIV/AIDS e Imunizações (PAIM, 2018).

Do ponto de vista de oportunidades e desafios, os seguintes itens são listados: 1) os diversos interesses da sociedade, por exemplo, os econômicos; a educação em saúde dos profissionais de saúde, pois nem sempre a formação desses profissionais atende às demandas do SUS; 2) as pressões da indústria farmacêutica e da saúde suplementar; 3) a falta de profissionalização dos gestores do SUS, a insuficiência da infraestrutura pública, a falta de planejamento e as dificuldades com a montagem de redes na regionalização; 4) e o subfinanciamento e as medidas de austeridade fiscal (PAIM, 2018).

Considerando-se as perspectivas futuras do SUS, apesar de existirem todos os desafios apontados, há metas que devem nortear os gestores do SUS para os próximos anos, como a defesa dos princípios do SUS (tal como prevê a Constituição Cidadã de 1988); a garantia do financiamento público e a alocação eficiente dos recursos públicos; a manutenção dos serviços de saúde como uma rede integrada; um novo modelo de governança interfederativa; e um amplo debate entre todos os atores, *stakeholders*, para desenvolver valores compartilhados e estratégias para a sustentabilidade do sistema (CASTRO et al., 2019).

1.2.2 Política nacional de medicamentos e assistência farmacêutica

Após a promulgação da Lei Orgânica do SUS em 1990, com seus princípios e suas diretrizes descritos anteriormente, o Estado brasileiro adicionou ao bojo das suas atribuições a assistência terapêutica, incluindo a farmacêutica, bem como a Vigilância Sanitária, como destacado na parte de avanços do SUS, e a farmacoepidemiologia (BRASIL, 1988). No entanto, apenas em

1998, dez anos depois da promulgação da Constituição Federal de 1988, foi publicada a Política Nacional de Medicamentos (PNM) com a Portaria n.º 3.916. A PNM teve como propósito tornar claras as diretrizes de eficácia, segurança, qualidade, produção, vigilância e uso racional que envolvem medicamentos no Brasil (BRASIL, 1998). Os principais incrementos, do ponto de vista de saúde pública, foram uma maior articulação da Assistência Farmacêutica (AF), focada no atendimento ambulatorial, a regularidade de abastecimento dos medicamentos, o aprimoramento da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), criada anteriormente em 1975, por meio da publicação da Portaria n.º 233 do Ministério da Previdência e Assistência Social¹, a padronização de medicamentos e a organização das atividades de Vigilância Sanitária, que resultou na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (BRASIL, 1998; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000). Além disso, a PNM possibilitou a descentralização das compras de medicamentos, feitas exclusivamente pelo governo federal antes da nova política, com uma maior participação dos municípios e dos Estados, inclusive com transferências de recursos do Fundo Nacional de Saúde (BRASIL, 1998; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000).

Nos últimos 20 anos, os marcos legais, discutidos anteriormente, vem demonstrando a importância da PNM como documento norteador para os entes federativos estaduais e municipais. Além disso, as diretrizes da PNM tentam dialogar com duas variáveis importantes: a primeira está relacionada ao mercado/setor farmacêutico, especialmente pela regulação da Anvisa; a segunda refere-se ao abastecimento de medicamentos e insumos alinhado à operacionalização do sistema público de saúde (VASCONCELOS et al., 2017).

A AF pode ser definida como um conjunto de políticas públicas que norteiam as atividades relacionadas aos medicamentos, como tecnologias em saúde, que visam à eficácia, efetividade, segurança e qualidade, com vistas à assistência terapêutica integral do paciente. Assim, a AF não consiste apenas na distribuição logística de tecnologias em saúde. Atualmente, a AF possui definição cíclica, porém deve ser encarada como um processo dinâmico, que possui várias etapas programáticas, tais como a seleção, a programação, a aquisição, o armazenamento, a distribuição e a utilização de medicamentos (BRASIL, 1998, 2004, 2006a; GUERRA-JUNIOR; ACURCIO, 2013). Nesse contexto, após a publicação da Lei Orgânica do SUS e da PNM, o Conselho Nacional de Saúde (CNS) publicou a PNAF (Resolução n.º 338 de 06 de maio de

¹ Brasil, Ministério da Previdência e Assistência Social (1975). Portaria n.º 223. Diário Oficial, 08 jul.

2004) com intuito de definir 13 eixos estratégicos para ações do SUS, porém com um foco na relação entre o farmacêutico, centrado especialmente no cuidado, e o paciente. Ademais, a PNAF salienta a importância dos laboratórios públicos no fornecimento de medicamentos importantes para o SUS e reforça todas as prioridades elencadas na PNM (BRASIL, 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006a).

O conjunto de políticas públicas, PNM e PNAF, também necessitava de blocos de financiamento em consonância com essas novas conjunturas políticas. Assim, o financiamento passa a ser estabelecido pela Portaria n.º 176/GM, publicada em 8 de março de 1999, que subsidiava a Assistência Farmacêutica Básica, sendo a esfera federal responsável pelo repasse aos entes estaduais e aos municipais. Em 2003, foi criado o Departamento de AF através do Decreto n.º 4.726 de 9 de junho. Assim, pela primeira vez, ocorreu a institucionalização da AF no MS. Depois, em meados de março de 2006, com a aprovação da Portaria n.º 698/GM de 2006 (revogada pela Portaria n.º 204/GM de 2007), instituiu-se a criação de três blocos de financiamento para a AF: Componente Básico da Assistência Farmacêutica; Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica; e Componente Especializado da Assistência. No Quadro 1, estão disponíveis os marcos regulatórios, entre os anos de 1988-2017, relacionados à reorientação da AF e ao desenvolvimento e à capacitação de recursos humanos no Brasil (BERMUDEZ et al., 2018; BRASIL, 2003).

Quadro 1. Perspectivas da assistência farmacêutica nos últimos 30 anos no Brasil.

Diretrizes	Período	Período	Período
Aspectos gerais	<p>1990 - Publicada a Lei Orgânica da Saúde n.º 8.080/1990, que define o compromisso público da garantia assistência integral à saúde, inclusive a farmacêutica.</p> <p>1997 - Decreto n.º 2.283/1997 — Extinção da Central de Medicamentos, responsável, até então, pelo abastecimento de medicamentos do sistema público de saúde.</p>	<p>1998 - Portaria MS/GM n.º 3.916/1998: Política Nacional de Medicamentos.</p> <p>2003 - Realização da 1.ª Conferência Nacional de Medicamentos e Assistência Farmacêutica.</p> <p>2003/2004 - Aplicação da avaliação da situação farmacêutica com método da Organização Mundial da Saúde.</p> <p>2004 - Resolução. CNS n.º 338/2004: Política Nacional de Assistência Farmacêutica.</p> <p>2005: Realização do diagnóstico da farmácia hospitalar no Brasil.</p>	<p>2011 - Lei n.º 12.401/2011 e Decreto n.º 7.508/2011 — Alterações importantes na organização do Sistema Único de Saúde, no planejamento da saúde, na assistência à saúde e na articulação interfederativa em aspectos diretamente atinentes à assistência farmacêutica.</p> <p>2013-2014 - Portaria GM 2077/2012 — Pesquisa Nacional de Acesso e Uso de Medicamentos.</p>
Reorientação da Assistência Farmacêutica	<p>1997 - O Programa Farmácia Básica busca viabilizar o acesso a medicamentos nos municípios de pequeno porte no período da extinção da Central de Medicamentos.</p>	<p>1999 - Portaria MS/GM 176/1999 — Início da descentralização da Assistência Farmacêutica.</p> <p>2000 - Decreto n.º 3.555/2000 — Pregão, nova modalidade de licitação, é regulamentada, a fim de promover maior celeridade aos processos licitatórios, com importante impacto nas compras de medicamentos.</p> <p>2004 - Portaria MS/GM n.º 1651/2004 — Criação do Programa Farmácia Popular do Brasil, com expansão para a Rede Privada em 2006.</p> <p>2006 - Projeto nacional (Planejar é Preciso), o qual visava promover o planejamento da Assistência Farmacêutica no nível municipal.</p> <p>2007 - Portaria MS/GM n.º 204/2007 — Definição dos blocos de financiamento no Sistema Único de Saúde e estabelecem-se três blocos para os medicamentos, além de financiamento de para infraestrutura.</p>	<p>2008 - Portaria n.º 154/2008 — Criação do Núcleo de Apoio a Saúde da Família, em que são estabelecidas as Ações esperadas da Assistência Farmacêutica.</p> <p>2011 - Estabelece-se a gratuidade para três grupos terapêuticos no Programa Farmácia Popular, com o programa denominado Saúde Não Tem Preço.</p> <p>2016 - Aprovação da Emenda Constitucional n.º 95 de 15/12/2016, que trouxe o congelamento de gastos.</p> <p>2017 - A Portaria MS/GM n.º 3992/2017 estabelece significativas alterações no financiamento do Sistema Único de Saúde, incluindo a assistência farmacêutica, com a extinção dos blocos.</p>

Diretrizes	Período	Período	Período
<p>Desenvolvimento e capacitação de recursos humanos</p>		<p>1999-2000 - Realização de uma série de oficinas de treinamento oferecidas pelo Ministério da Saúde no país para o treinamento dos gestores municipais de Assistência Farmacêutica visando à viabilização da descentralização da Assistência Farmacêutica.</p> <p>2001-2002 - Oferecimento de cursos do Projeto Sentinela, iniciados em 2002, com foco em gestão da Assistência Farmacêutica, farmacovigilância e Uso Racional de Medicamentos. Importante iniciativa para a consolidação de uma rede de hospitais sentinelas com capacitação para o gerenciamento de riscos à saúde.</p> <p>2005 - Criação do mestrado profissional em Gestão da Assistência Farmacêutica, por meio de Termo de Cooperação entre o Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégico e a Faculdade de Farmácia do Rio Grande do Sul. Formação de 31 mestres de 2005 a 2007.</p> <p>2007 - Instituição da Portaria MS/GM n.º 204/2009, em que se estabelece que até 15% dos recursos financeiros municipais, estaduais e do Distrito Federal do Componente Básico da Assistência Farmacêutica poderão ser utilizados para estruturação e atividades ligadas à educação continuada.</p>	<p>2008 - Portaria MS/GM n.º 362/2008: Inclusão do curso de Farmácia no Programa Pró-Saúde, cujo objetivo é capacitar estudantes e profissionais farmacêuticos a atender as necessidades da população brasileira e a operacionalizar o Sistema Único de Saúde. Para tal, foram aprovados incentivos financeiros, dependentes de aprovação, para projetos ligados a reestruturação física de serviços da rede pública e para capacitação.</p> <p>2008 - Oferta de vários cursos pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (mestrado profissionalizante Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Especialização em Gestão, curso do Sistema Hórus na modalidade a distância, curso com simulação realística em Farmácia Hospitalar).</p> <p>2012 - Instituição da Portaria MS/GM n.º 1214/2012, a qual cria o programa para a qualificação da Assistência Farmacêutica no Brasil, sendo a educação um de seus quatro eixos.</p> <p>2013 - Oferta do curso de Aperfeiçoamento em Atenção Básica/Primária à Saúde para toda a América Latina.</p> <p>2017 - Determinação da Resolução MEC n.º 06/2017, em que são definidas pelo Ministério da Educação as diretrizes curriculares do curso de Farmácia.</p>

Fonte: Adaptado de Bermudez *et al.* (2018) (BERMUDEZ *et al.*, 2018).

1.2.3 Avaliação de tecnologias em saúde

1.2.3.1 Definição, conceito e evolução no cenário internacional

O provimento de tecnologias em saúde de forma universal leva às mais diversas tensões, pois os recursos são escassos e as demandas são infinitas. Nesse sentido, o risco de tomar decisões equivocadas na cobertura de tecnologias financiadas publicamente é um dos grandes desafios, principalmente em termos de custo de oportunidade (DRUMMOND et al., 2008). Assim, a sustentabilidade econômica dos sistemas de saúde é garantida pela avaliação dos benefícios das novas tecnologias e dos seus respectivos custos (DANZON et al., 2018; DRUMMOND et al., 2015). Por conseguinte, muitos sistemas de saúde universais possuem programas/agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). As agências de ATS são responsáveis pelo acesso aos cuidados, seja por meio da recusa completa em reembolsar a tecnologia, seja pela priorização de subgrupos de pacientes ou, até mesmo, pela disponibilização completa da tecnologia no sistema de saúde (DRUMMOND; TARRICONE; TORBICA, 2013).

A ATS pode ser definida, segundo a *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA) e a *Health Technology Assessment International* (HTAi), como um processo multidisciplinar que usa métodos explícitos para determinar o valor de uma tecnologia de saúde em diferentes pontos do seu ciclo de vida, tais como: revisão sistemática, avaliações econômicas, análise de impacto orçamentário, monitoramento do horizonte tecnológico, entre outros pontos. O objetivo é informar sobre a tomada de decisões, a fim de promover um sistema de saúde equitativo, eficiente e de alta qualidade (O'ROURKE et al., 2020). Várias organizações definiram o significado de ATS, como, por exemplo, a Organização Mundial da Saúde (OMS); a *European Union Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA); a *Pharmacoeconomics and Outcomes Research*; a rede de pesquisa colaborativa de agências de ATS na região Ásia-Pacífico; e a Rede de ATS das Américas. Entretanto, a definição mais utilizada e mais aceita pelos metodologistas e pesquisadores da ATS é da INAHTA/HTAi (EUROPEAN UNION NETWORK FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT, 2022; HTASIALINK, 2022; INTERNATIONAL SOCIETY FOR PHARMACOECONOMICS AND OUTCOMES RESEARCH, 2022; REDE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DAS AMÉRICAS, 2022; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

O primeiro relatório de ATS foi publicado pelo *Office of Technology Assessment*, nos Estados Unidos da América (EUA), em 1976 (BANTA; JONSSON, 2009). Desde então, a ATS começou sua difusão pelo mundo (principalmente no final dos anos 1980). Durante as duas décadas seguintes, a ATS expandiu-se para quase todos os países europeus e depois para alguns países da Europa Central, América Latina e Ásia. Essa disseminação foi facilitada com a ajuda de organizações internacionais, como o Banco Mundial, e, em menor grau, pela OMS. Outras entidades também foram importantes, como a *International Society of Technology Assessment in Health Care*, atualmente HTAi, e a própria INAHTA (BANTA; JONSSON, 2009).

A comunicação dos resultados de ATS tem sido essencial para o desenvolvimento internacional dos métodos (O'ROURKE et al., 2020). Nesse sentido, a primeira reunião sobre o tema foi realizada em Copenhague e atraiu aproximadamente sessenta pessoas de 16 países. Logo, havia a real necessidade de criação de sociedades organizadas e mais amplas. A primeira delas foi a INAHTA e, posteriormente, a *English National Horizon Scanning Centre*, a colaboração *Cochrane* no Reino Unido, as iniciativas da Comissão Europeia (EUR-ASSESS *project*, HTA-EUROPE *project* e a criação da EUnetHTA) e, mais tarde, as iniciativas da Organização Pan-Americana da Saúde na América Latina (BANTA; JONSSON, 2009). As agências de ATS foram criadas ao redor do mundo, pois os sistemas universais de saúde precisavam avaliar tecnologias em saúde candidatas ao financiamento universal. Em 1987, foi criada a agência da Suécia (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*); em 1989, a do Canadá (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*); em 1999, a do Reino Unido (*National Institute for Health and Care Excellence — NICE*); em 2004, a da Alemanha (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*); em 2005, a da França (*Haute Autorité de Santé*); em 2004, a do México (*Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud*); em 2011, a do Brasil (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde — Conitec); em 2012, a do Chile (*Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*); e, em 2018, a da Argentina (*Agencia Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud*) (ARGENTINA, 2018; BENOIT; GORRY, 2017; NOVAES; SOÁREZ, 2016).

1.2.3.2 Evolução da avaliação de tecnologia em saúde no Brasil

A ATS, no Brasil, iniciou as suas atividades em 1980, no âmbito acadêmico e, em seguida, foi incluída no SUS, em 1998, com o projeto intitulado “Reforço à Reorganização do Sistema Único de Saúde” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006c). No entanto, a evolução da ATS no Brasil

pode ser dividida no período pré-criação e pós-criação da Conitec. A seguir, essa sequência de acontecimentos históricos será detalhada.

Em 2000, foi criado, no MS, o Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) e, no ano de 2003, o Grupo Permanente de trabalho em Avaliação de Tecnologias em Saúde e a Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE, atual Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde). No ano de 2004, foi realizada a II Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, bem como a publicação da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde e a criação do Grupo de Trabalho Permanente de ATS. A Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde foi publicada em 2005 (PNGTS, Portaria n.º 2.510 de 19 de dezembro de 2005) e o DECIT foi incluído no INAHTA, também em meados do ano 2005. Em 2008, o Brasil fez um importante movimento, com a criação da Comissão de Incorporação de Tecnologia do Ministério da Saúde (CITEC). Com a instituição da CITEC, o MS criou um fluxo de incorporação de tecnologias no Brasil. Digno de nota, anteriormente, a Secretaria de Atenção à Saúde, atualmente Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), e a Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) cumpriam esse papel do fluxo de ATS (ALMEIDA, FÁBIO FERREIRA AMORIM, PEDRO NERY FERREIRA JÚNIOR, ELSON RIBEIRO FARIA, KARLO JOZEFO QUADROS, 2011; BRASIL, 2005, 2006b, 2008; ELIAS, 05/2013; GUIMARÃES, 2014; LIMA; BRITO; ANDRADE, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006c; NOVAES; SOÁREZ, 2016; SILVA; ELIAS, 2019; SILVA; PETRAMALE; ELIAS, 2012; VIEIRA-DA-SILVA; SILVA; ESPERIDIÃO, 2017).

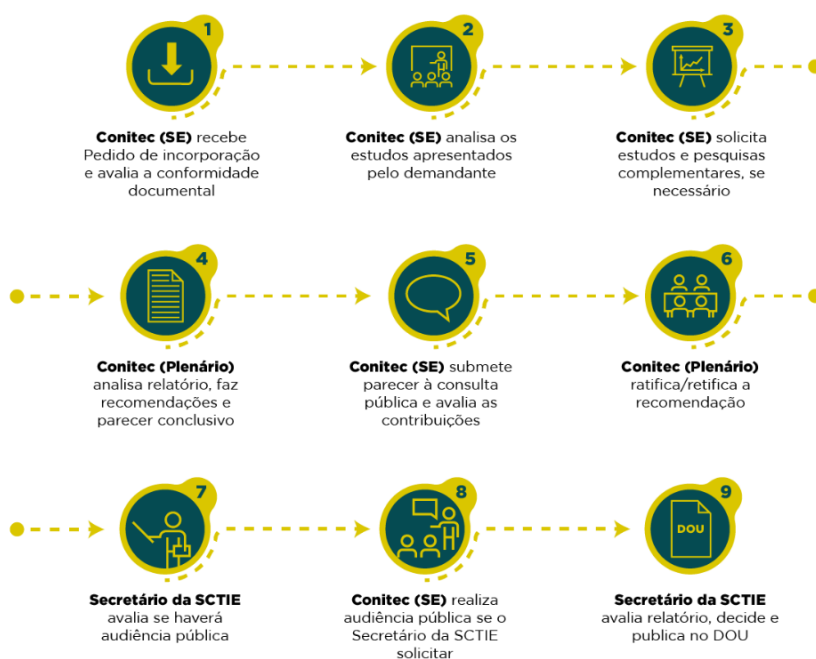
Devido à necessidade de padronização dos métodos utilizados no fluxo de ATS, foi criada, em 2007, a primeira diretriz para a elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007). Em 2009, foi criado o Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde, foi instituída PNGTS e foi publicada a primeira Diretriz de Avaliação Econômica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). No ano de 2011, foi publicada a Portaria n.º 2.915/2011, que instituiu a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS). A REBRATS é uma rede constituída pelos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde, os quais têm como principal finalidade a ATS nas fases de incorporação, monitoramento e abandono/restrrição do uso de tecnologias no contexto de sua utilização no sistema de saúde (ALMEIDA, FÁBIO FERREIRA AMORIM, PEDRO NERY FERREIRA JÚNIOR, ELSON RIBEIRO FARIA, KARLO JOZEFO

QUADROS, 2011; BRASIL, 2005, 2006b, 2008; ELIAS, 05/2013; GUIMARÃES, 2014; LIMA; BRITO; ANDRADE, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006c; NOVAES; SOÁREZ, 2016; SILVA; ELIAS, 2019; SILVA; PETRAMALE; ELIAS, 2012; VIEIRA-DA-SILVA; SILVA; ESPERIDIÃO, 2017).

A criação da CITEC tinha como objetivo conduzir o processo de incorporação de tecnologias considerando aspectos sociais e de gestão do SUS, porém a comissão não dispunha de prazos máximos definidos para a análise, a recomendação e a oferta de tecnologias pelo SUS. Além disso, não havia ocorrido a realização de consulta pública sobre as tecnologias em saúde ou a participação de representantes da sociedade na composição da CITEC (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006b). Com o objetivo de sanar esses problemas e aprimorar o processo de ATS no SUS, foi criada a Conitec, por meio da Lei n.º 12.401, de 28 de abril de 2011, substituindo a CITEC (BRASIL, 2019).

A Conitec introduziu profundas mudanças no fluxo da ATS no Brasil (Figura 1). Uma das principais mudanças foi uma nova composição do plenário da comissão, ampliando a participação da sociedade e do próprio MS. O plenário da Conitec é composto pelo CNS, pela Agência Nacional de Saúde Suplementar, pela Anvisa, pelo Conass, pelo Conasems e pelo Conselho Federal de Medicina, formado por sete Secretarias do MS (SCTIE, Secretaria-Executiva, Secretaria Especial de Saúde Indígena, SAES, SAPS, Secretaria de Vigilância em Saúde e Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde). Além disso, a nova Comissão demandou a criação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) pelo Decreto n.º 7.797, em 30 de agosto de 2012. O DGITIS, que exerce a função de Secretaria-Executiva da Conitec, é responsável pela gestão e coordenação das atividades da Comissão, bem como pela emissão de relatórios técnicos, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia sobre as tecnologias avaliadas. Outras mudanças foram o estabelecimento de prazos, sendo estipulados 180 dias para a finalização da análise da proposta, o qual pode ser prorrogado por, no máximo, mais 90 dias, bem como a obrigatoriedade de abertura de processo administrativo para toda demanda submetida à Conitec (Lei n.º 9.784, de 29 de janeiro de 1999) (BRASIL, 1999, 2019).

Figura 1. Fluxo de incorporação de tecnologias em saúde realizado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.



Fonte: <http://conitec.gov.br/entenda-a-conitec-2>. Acesso em: 07.04.2022.

1.2.4 Definição do problema

O DMT1 é uma doença que se desenvolve devido à destruição das células β pancreáticas e, principalmente, por mecanismos mediados imunologicamente (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022b; COSENTINO et al., 2020; PUNTHAKEE; GOLDENBERG; KATZ, 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020). A taxa de destruição dessas células é bastante variável, sendo rápida em alguns indivíduos (principalmente bebês e crianças) e lenta em outros, por exemplo, em adultos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022b; COSENTINO et al., 2020; PUNTHAKEE; GOLDENBERG; KATZ, 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020). As crianças e os adolescentes podem apresentar episódios de cetoacidose diabética (CAD) como indício da primeira manifestação da doença. Outros indivíduos podem apresentar hiperglicemia de jejum não grave que pode mudar rapidamente para hiperglicemia grave e/ou episódios de CAD. Curiosamente, alguns adultos podem manter células β pancreáticas parcialmente funcionais por muitos anos e não sofrer episódios de CAD. Logo, os indivíduos podem não necessitar imediatamente de insulinoterapia e, eventualmente, os sintomas do DMT1, como a CAD, surgem de forma tardia (LADA) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022b; COSENTINO et al., 2020;

PUNTHAKEE; GOLDENBERG; KATZ, 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020).

1.2.5 Epidemiologia

O DMT1 representa entre 5% e 10% de todos os casos do DM, é o subtipo do DM mais diagnosticado entre jovens com menos de 20 anos de idade e causa mais de 85% de todos os casos de DM nessa faixa etária no mundo. Globalmente, o DMT1 está aumentando. Os incrementos anuais nas taxas de incidência são de cerca de 2% a 3% (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022e; DIMEGLIO; EVANS-MOLINA; ORAM, 2018). Vários registros internacionais documentaram taxas crescentes do DMT1, incluindo o DIAMOND, que foi realizado em todo o mundo, o EURODIAB (Europa) e o SEARCH (EUA), com um aumento anual na incidência de 2,8% (intervalo de confiança de 95% [IC]: 2,4%-3,2%); 3,5% (IC95%: 2,9%-4,1%); e 2,72% (IC95%: 1,18%-4,28%), respectivamente (DIAMOND PROJECT GROUP, 2006; LAWRENCE et al., 2014; PATTERSON et al., 2009).

A incidência e a prevalência calculadas para o DMT1 geralmente têm sua origem em estudos com populações de crianças e adolescentes. Em 2021, conforme os dados da IFD, mais de 1,2 milhão de crianças e adolescentes, entre 0 e 19 anos, tinham DMT1 no mundo, além de mais 129 mil novos casos diagnosticados. Ainda em 2021, a estimativa de prevalência para crianças e adolescentes, entre 0 e 14 anos, foi de 651.700, e a incidência calculada de 108.300 mil novos casos. Os países europeus e da América do Norte e Caribe (ANC) têm uma prevalência estimada de DMT1 de 300.000 e 200.000 indivíduos, respectivamente. Logo, um quarto (25%) do total de crianças com DMT1 no mundo vive na Europa e aproximadamente um quinto (16%) na ANC (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021). Na comparação entre países, a Índia tem a maior prevalência (229.400) e uma incidência de 24.000 novos casos, por ano, em pessoas com menos de 20 anos. Os EUA aparecem em segundo lugar, com prevalência de 157.900 e incidência de 18.200 novos casos por ano. Em terceiro, o Brasil aparece com um número bastante preocupante, com prevalência de 92.300 e incidência de 8.900 novos casos por ano (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021). Em relação à taxa de incidência, no que se refere a cada 100 mil habitantes por ano, a Finlândia aparece em primeiro lugar (52,2), a Suécia em segundo (44,2) e o Kuwait em terceiro (41,7), com as maiores taxas de incidência de DMT1 (0 a 14 anos) (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021).

Na província de Quebec, no Canadá, segundo a *Public Health Agency of Canada*, entre 1989 e 2000, a incidência anual do DMT1, em crianças com < 18 anos, foi de 15 casos a cada 100.000 crianças. Na província de Terra Nova e Labrador, também no Canadá, foi relatada uma das maiores taxas de incidência do DMT1 no mundo: no período entre 1987 e 2005, a incidência entre crianças com < 15 anos foi estimada em 35 casos por 100.000 crianças. Além disso, os meninos tiveram maior probabilidade de serem afetados pelo DMT1 (31,6 casos por 100.000) do que as meninas (19,1 casos por 100.000). O aumento relativo nas taxas de incidência foi estimado em 5,1% ao ano entre 1990 e 1999 (PUBLIC HEALTH AGENCY OF CANADA, 2011). Os resultados de um estudo de coorte publicado em 2017, realizado na província da Colúmbia Britânica, entre abril de 2002 e março de 2013, com crianças e adolescentes de 1 a 19 anos, apontaram para uma incidência do DMT1 de 23,26 em 2002 e 27,03 em 2013 a cada 100 mil crianças (aumento de 3,77% em 11 anos). Ademais, a incidência foi maior entre crianças de 5 a 14 anos e menor nas faixas etárias mais jovens (1-4 anos) e mais velhas (15-19 anos). Em relação aos dados de prevalência, os achados demonstraram que o total de casos por ano variou de 1.790 (2002-2003) a 2264 (2012-2013) (FOX et al., 2018).

No Reino Unido, de acordo com dados do NICE, o DMT1 afetou mais de 370.000 adultos em 2016 (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2022). Segundo um outro estudo, que avaliou crianças no Reino Unido, *National Paediatric Diabetes Audit*, havia cerca 3.662 crianças e jovens recém-diagnosticados com DMT1 recebendo cuidados de unidades pediátricas de diabetes em 2020/2021, ou seja, 789 crianças a mais do que o número médio recém-diagnosticado em unidades pediátricas de diabetes entre anos de 2013/2014 e 2019/2020. Para efeitos de comparação, o número médio de crianças e jovens com todos os tipos de diabetes sendo tratados em unidades pediátricas de diabetes em 2020/2021 foi de 185. A incidência de DMT1 entre os 0-15 anos aumentou de 25,6 novos casos por 100.000 em 2019 para 30,9 em 2020, isto é, um aumento de 20,7% (ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH, 2020). O estudo EURODIAB (Europa) apontou para taxas de incidência de 22,8 por 100.000 pessoas-ano (erro padrão = 0,9) e o crescimento de novos casos do DMT1 nos últimos cinco anos foi de 1,2% (IC95% 0,7, 1,7) (PATTERSON et al., 2019).

O IDF estima que havia 92 mil crianças ou adolescentes vivendo com DMT1 no Brasil em 2021 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021). Segundo a SBD, a variação global na incidência de DMT1 no Brasil é alta. Estima-se que ocorram 7,6 casos por 100.000

habitantes por ano. Além disso, entre os dez países com maior número de casos de DMT1, o Brasil continua em terceiro lugar, com 88.300 casos e um aumento de 9.600 novos casos por ano (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020). Outros estudos realizados em quatro cidades diferentes mostraram uma grande diferença nas incidências de DMT1, por exemplo, Campina Grande, na região Nordeste, mostrou uma incidência de 1,8 por 100.000 pessoas-ano; Bauru, na região Sudeste, de 12,8 por 100.000 pessoas-ano; e Londrina e Passo Fundo, ambas na região Sul, de 12,7 por 100.000 e 12 por 100.000 pessoas/ano, respectivamente (CAMPOS et al., 1998; LISBÔA et al., 1998; NEGRATO et al., 2017; RAMOS et al., 1995).

1.2.6 Diagnóstico

Levando-se em consideração os critérios de diagnóstico da ADA, o DMT1 pode manifestar-se da seguinte forma: a imunomediada (devido à destruição das células β pancreáticas produtoras de insulina no pâncreas) e DMT1 idiopática (sem evidências da autoimunidade das células beta e de causa ainda desconhecida). São sinais e sintomas do DMT1: CAD, rápida perda de peso, Índice de Massa Corpórea (IMC) < 25 kg/m², fome aumentada, sede excessiva, micção aumentada e, por fim, história pessoal e/ou familiar de doença autoimune. Cabe salientar que as outras sociedades médicas não divergem em seus critérios de diagnóstico e nos pontos de cortes (*cut-off*) dos exames. O Quadro 3 demonstra os critérios de diagnóstico das principais sociedades e autoridades do DMT1.

Quadro 2. Principais critérios laboratoriais para diagnóstico do diabetes *mellitus* por sociedades ou organizações de saúde.

Sociedade Médica/Organizações de saúde	Glicose em jejum*	Glicose 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose	Glicose ao acaso [†]	HbA1c
Sociedade Brasileira de Diabetes (2020)	≥ 126 (mg/dL)	≥ 200 (mg/dL)	≥ 200 (mg/dL)	≥ 6,5%
<i>American Diabetes Association</i> (2022)	≥126 mg/dL	≥200 mg/dL (11,1 mmol/L)	≥200 mg/dL (11,1 mmol/L)	≥ 6,5%
<i>World Health Organization</i> (2019)	≥ 7.0 mmol/L	11,1 mmol/L	11,1 mmol/L (200 mg/dl)	≥ 48 mmol/mol
<i>European Society of Cardiology and the European Association for the Study of Diabetes</i> (2019) [‡]	≥7,0 mmol/L (126 mg/dL)	Pode ser usado ≥7,8 a <11,1 mmol/L (≥140–200 mg/dL) Recomendado ≥7,8 a <11,0 mmol/L (≥140–199 mg/dL)	Sintomas mais ≥11,1 mmol/L (≥200 mg/dL)	≥6,5% (48 mmol/mol)
<i>Diabetes Canada</i> (2018)	≥7,0 mmol/L	≥11,1 mmol/L	≥11,1 mmol/L	≥6,5% (em adultos)

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

[†]Glicemia plasmática casual é aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o tempo desde a última refeição.

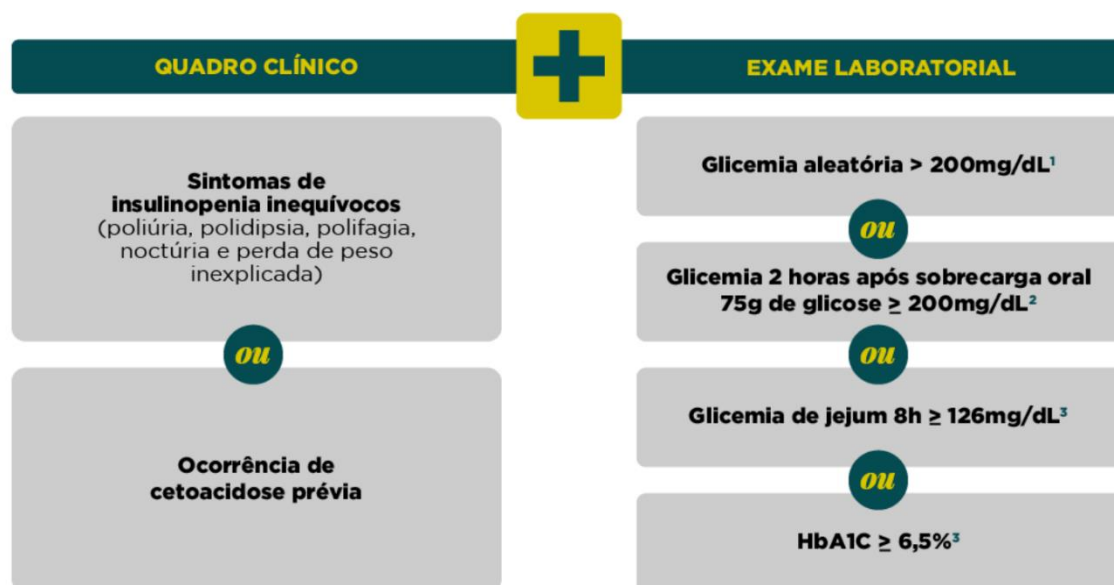
[‡]*European Society of Cardiology and the European Association for the Study of Diabetes* seguem as orientações e os critérios de diagnóstico da *World Health Organization* 2006/2011 e da *American Diabetes Association* de 2022.

Legenda: HbA1c = hemoglobina glicada; mg/dL = miligramas por decilitro; mmol/L = milimol por litro.

Fonte: SBD, 2020; ADA, 2022; WHO, 2019; ESC & EASD, 2019; CDA, 2018 (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022b; COSENTINO et al., 2020; PUNTHAKEE; GOLDENBERG; KATZ, 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

O SUS tem o seu próprio PCDT para o tratamento do DMT1 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). O diagnóstico do DMT1 é geralmente realizado em pacientes jovens (crianças, adolescentes ou adultos jovens) e os principais sintomas, considerados pelo PCDT, são: poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso notória e inexplicada, cetose, desidratação e acidose metabólica, CAD, náusea e vômitos, sonolência, torpor e coma. A confirmação do diagnóstico do DMT1 é feita pela comprovação laboratorial da hiperglicemia (≥200 miligramas por decilitro [mg/dL]), com o teste de glicemia aleatória, sem necessidade de jejum, e dos sintomas clássicos de hiperglicemia. Além disso, o PCDT elenca a glicemia de jejum de oito horas (≥ 126 mg/dL em duas ocasiões), o teste oral de tolerância à glicose com sobrecarga de 75 gramas em duas horas e a HbA1c com resultados ≥ 6,5% como opções de exames para realizar o diagnóstico do DMT1 (Figura 2).

Figura 2. Fluxograma de diagnósticos do diabetes *mellitus* tipo 1.



Legenda: HbA1c: hemoglobina glicada, preferencialmente por método certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program*.

¹Paciente com sintomas clássicos de insulinopenia não precisa repetir.

²Raramente utilizado.

³Em duas ocasiões. Hiperglicemia associada ao estresse agudo infeccioso, traumático ou circulatório não deve ser considerada diagnóstica de DM, pois, muitas vezes, é transitória. Portanto, o paciente deve ser reavaliado fora desse contexto agudo para observar se a hiperglicemia persiste.

Fonte: Adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para diabetes *mellitus* tipo 1 do Ministério da Saúde (2019) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

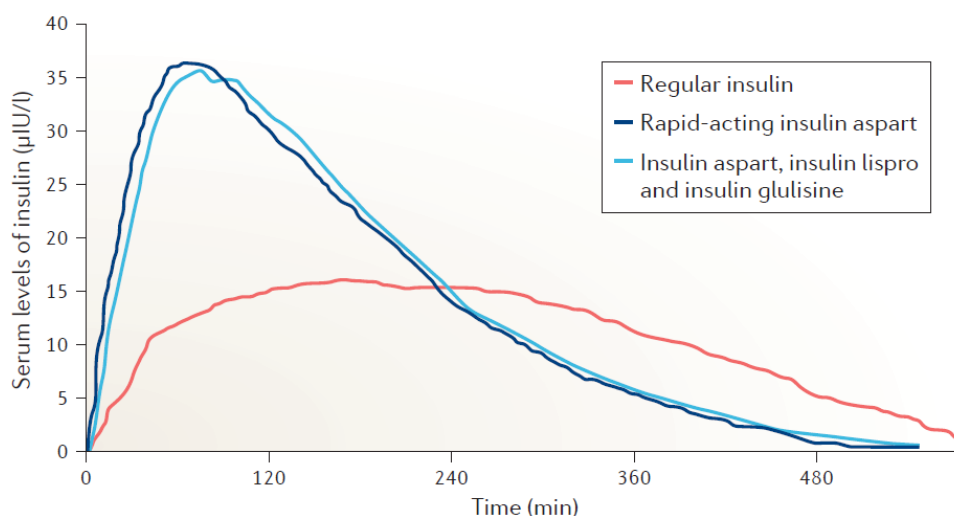
1.2.7 Tratamento

Após o diagnóstico do DMT1, o tratamento intensivo deve ser iniciado imediatamente, pois ele se caracteriza por produção insuficiente de insulina. Além disso, o tratamento imediato evita a CAD. A insulinoterapia, em pessoas vivendo com DMT1, deve mimetizar a secreção da insulina endógena, sendo usada uma proporção de 50% como basal, ao longo de todo o dia, e os outros 50% como prandial, em resposta às refeições (SILVA JÚNIOR et al., 2022). Como parte complementar da insulinoterapia, o tratamento deve conter um aconselhamento alimentar, e a prática de exercícios físicos de forma individualizada, além da contagem adequada de carboidratos, para a adequação ao tratamento com a insulina, para a educação e para o apoio relacionado à autogestão do DMT1 (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022f; EVERT et al., 2019). Existem evidências do benefício da atividade física em indivíduos com DMT1, assim, são recomendadas as seguintes diretrizes: adultos devem realizar 150 minutos/semana de exercícios aeróbicos de intensidade moderada (até 50% a 70% da frequência cardíaca máxima), distribuídos entre, no mínimo, três dias por semana e, no máximo, dois dias

consecutivos sem exercício; crianças e adolescentes devem realizar 60 minutos de atividade aeróbica diária de intensidade moderada a vigorosa e atividades vigorosas de fortalecimento muscular e ósseo. Consequentemente, é desejável uma rotina de exercícios de três dias por semana, com 60 minutos, em crianças e adolescentes com DMT1 (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022f; EVERT et al., 2019).

Do ponto de vista da insulinoterapia, o tratamento pode ser realizado com o uso de uma bomba de infusão contínua de insulina ou com o regime de múltiplas injeções diárias ou intensivo (MISSO, 2010). O tratamento intensivo é caracterizado pelo uso de vários tipos de insulinas que diferem, principalmente, em seus parâmetros farmacocinéticos, farmacodinâmicos e custos (EWEN et al., 2019). Insulinas de ação rápida, como a insulina humana regular e os análogos de insulina humana lispro (ILis), asparte (IAap) e glusilina (IGlu), são indicadas para a carga glicêmica associada à refeição principal (Figura 3) (IQBAL; NOVODVORSKY; HELLER, 2018; NALLY et al., 2019). Já para a manutenção dos níveis glicêmicos ao longo do dia e entre as refeições podem ser usadas as insulinas de ação intermediária, como a insulina NPH, além dos análogos de insulina de longa ação, como a IGla e IDet, ou, ainda, de ultralonga duração, como a IDeg e a IGla U300 (Figura 4). (HIRSCH, 2005; MATHIEU; GILLARD; BENHALIMA, 2017).

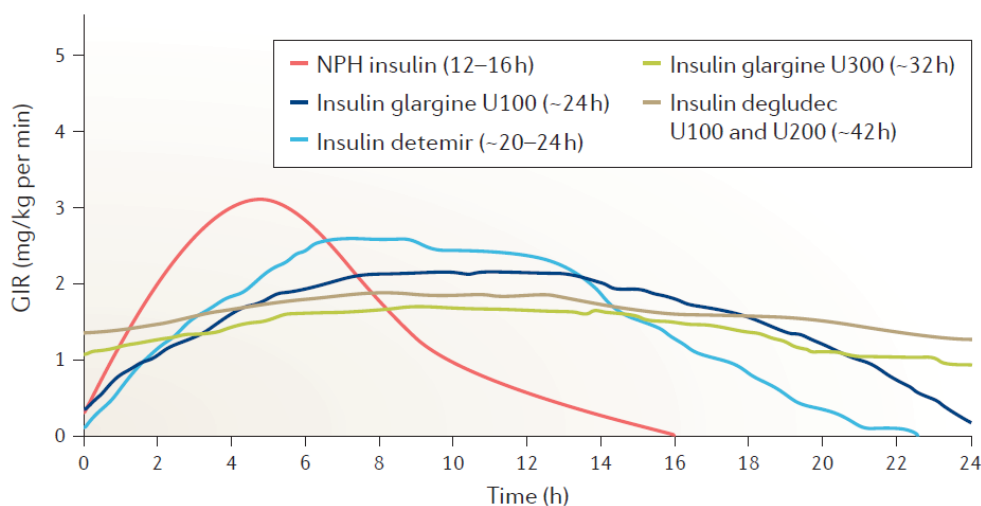
Figura 3. Perfis de ação farmacocinética de insulinas de ação rápida.



Legenda: *Serum levels of insulin* = Níveis séricos de insulina; *Time (min)* = Tempo (minutos); *Regular insulin* = Insulina regular; *Rapid-acting insulin aspart* = Insulina de ação rápida asparte; *Insulin aspart, insulin lispro and insulin glulisine* = Insulina asparte, insulina lispro e insulina glulisina. O esquema mostra os perfis de ação farmacocinéticos das insulinas de ação rápida e regular humana. A insulina aspártica, a insulina lispro e a insulina glulisina têm um início de ação mais rápido, um nível de pico mais alto e uma duração de ação mais curta. Comparada aos outros análogos de insulina de ação rápida, a curva para a insulina aspártico de ação rápida é deslocada para a esquerda, com uma área semelhante sob a curva, mas com início mais rápido e pico anterior.

Fonte: Adaptado do estudo de Mathieu *et al.* (2017) (MATHIEU; GILLARD; BENHALIMA, 2017).

Figura 4. Perfis de ação farmacodinâmica de insulinas de ação prolongada.



Legenda: *Glucose infusion rate (GIR)* = milligram/kilogram/minute (mg/kg/min) = Taxa de infusão de glicose (GIR) = miligrama /quilograma/minuto (mg /kg/min); *Insulin NPH* = Insulina NPH; *Insulin glargine U100* = Insulina glargina U100; *Insulin glargine U300* = Insulina glargina U300; *Insulin detemir* = Insulina detemir; *Insulin degludec* = Insulina degludeca. Os perfis de ação farmacocinética das insulinas não podem ser comparados porque as insulinas aciladas (detemir e de) estão principalmente ligadas à albumina, e as concentrações totais de insulina não fornecem informações úteis sobre os perfis de ação. Portanto, a figura mostra os perfis farmacodinâmicos de estudos realizados em estado estacionário, pois fornecem as informações mais úteis para os profissionais de saúde que utilizam essas insulinas diariamente em pacientes com DMT1.

Fonte: Adaptado do estudo de Mathieu *et al.* (2017) (MATHIEU; GILLARD; BENHALIMA, 2017).

Devido à complexidade do tratamento, a dose diária de insulina varia bastante e é dependente da idade, bem como do peso do indivíduo e do tempo de diagnóstico do DMT1, pois, no início do tratamento, os pacientes com DMT1 precisam de 10 ou 15 U/dia, sendo metade em bolus e a outra metade de forma basal. A quantidade de insulina no tratamento de indivíduos adultos varia entre 0,2 a 0,4 U/kg/dia. Em crianças, a dosagem diária inicial recomendada é de 0,5 a 1 U/kg/dia e, durante a puberdade, é permitido o aumento para 1,5 U/kg/dia (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022g; JANEŽ et al., 2020). Para controlar a quantidade de U/dia, os pacientes precisam realizar o automonitoramento da glicemia capilar (AMG) constantemente, porque as doses de insulina podem ser ajustadas a cada dois ou três dias para permanecer na meta glicêmica (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022h).

Independentemente do tipo de insulina usada, os pacientes com DMT1 devem ter um monitoramento e AMG constante, bem como metas glicêmicas de HbA1c específicas, por exemplo: <7% para adultos, com exceção das grávidas; <6,5% pode ser aceitável, se for possível manter o perfil de segurança, sem hipoglicemia significativa ou outros efeitos adversos do tratamento; e objetivos menos rigorosos, como <8% para pacientes com histórico de hipoglicemia grave, expectativa de vida limitada, complicações micro ou macrovasculares avançadas, com comorbidades, que convivem com DM há muito tempo, ou, ainda, indivíduos com dificuldades de alcançar metas glicêmicas ideais. Além disso, o AMG pelo paciente pode ajudar no autogerenciamento e nos ajustes diários da insulino terapia. O monitoramento contínuo da glicemia capilar bem como o da HbA1c têm papel importante na avaliação da eficácia, efetividade e segurança do tratamento em muitos pacientes com DMT1 (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022d). Nesse sentido, a recomendação é realizar o teste da HbA1c pelo menos duas vezes por ano em pacientes que atingem as metas de tratamento (e que apresentam controle glicêmico estável), e trimestralmente em pacientes cuja terapia mudou ou que não estão atingindo as metas glicêmicas estabelecidas. Cabe ressaltar que a HbA1c reflete a glicemia média de aproximadamente três meses e que o não alcance dessas metas glicêmicas possui relação com as complicações micro e macrovasculares, que serão discutidas em um tópico próprio (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022d).

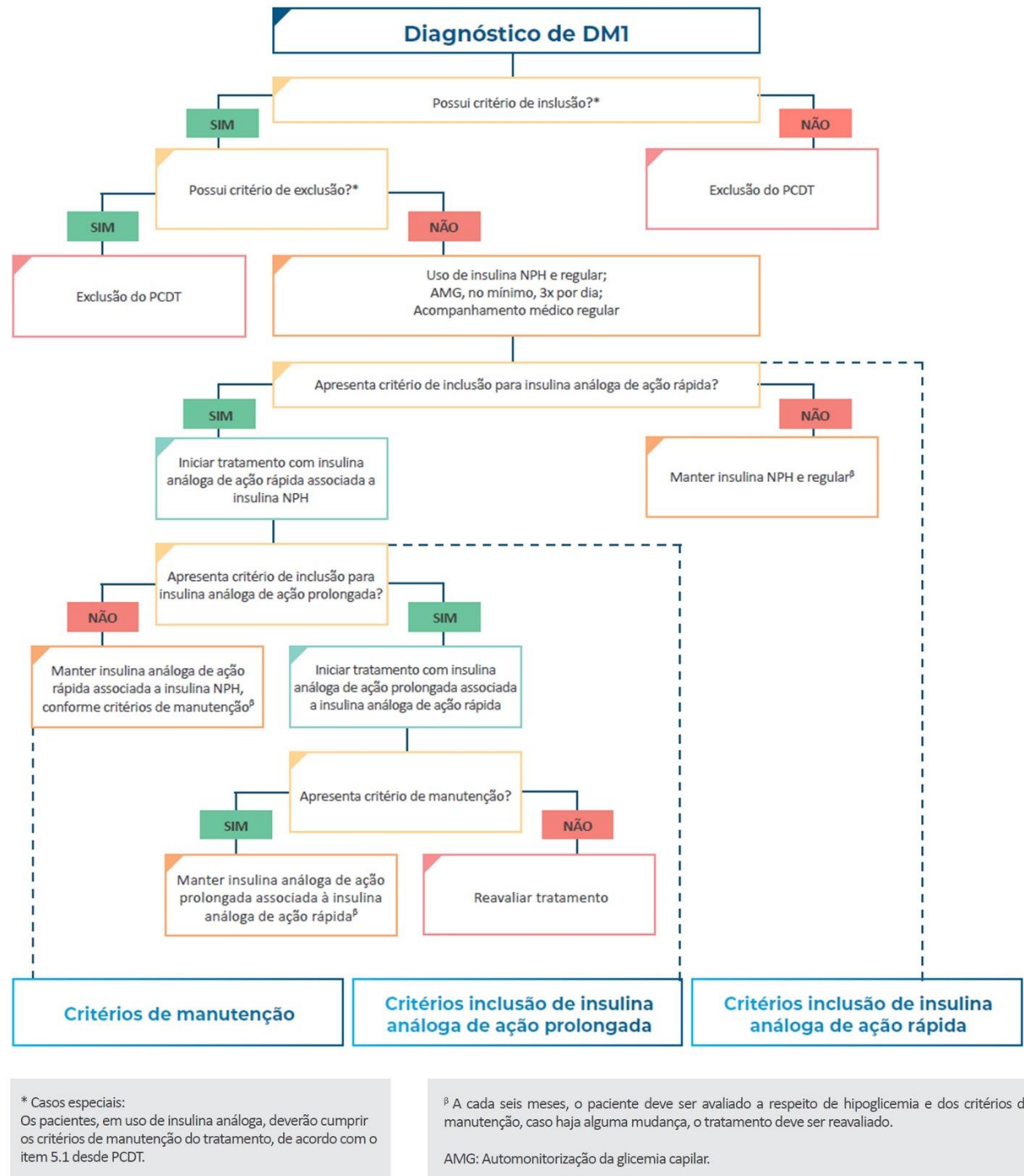
O estudo de coorte concorrente *Diabetes Control and Complications Trial Research Group* (DCCT) apontou benefícios do tratamento intensivo comparado ao tratamento não intensivo (sem ajustes de doses pelos níveis glicêmicos e com poucas administrações de insulina por dia). O grupo de tratamento intensivo obteve uma redução de 76% na RD, 60% na neuropatia

diabética e cerca de 39% na nefropatia diabética em comparação com o tratamento convencional. Ademais, o grupo intensivo obteve melhor controle dos níveis da HbA1c quando comparado ao grupo de tratamento convencional (8,06% *versus* 9,76%, respectivamente). Esses são achados importantes que ajudaram a consubstanciar as evidências para a mudança da conduta no tratamento do DMT1 (WHITE et al., 2001).

No estudo de continuidade *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*, todos os pacientes foram tratados de forma intensiva. No DCCT, os achados não demonstraram benefícios no subgrupo de adolescentes (13 a 17 anos) que estavam no grupo do tratamento convencional em comparação aos tratados desde o início no intensivo (8,38% *versus* 8,45%). Entretanto, o grupo tratado com intensivo que permaneceu por um período mais longo, ou seja, desde o início do DCCT, apresentou uma menor progressão de doença renal. Esses achados sugerem que a manutenção do bom controle do índice glicêmico deve começar precocemente, pois pode evitar a progressão da história natural do DMT1 (BOER, WANJIE SUN, XIAOYU GAO, PATRICIA A. CLEARY, JOHN M. LACHIN, MARK E. MOLITCH, MICHAEL W. STEFFES, BERNARD ZINMAN, IAN H, 2014; EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS RESEARCH GROUP, 1999; HAINSWORTH et al., 2019).

No Brasil, segundo o PCDT do DMT1, o tratamento deve incluir cinco componentes principais: educação sobre DM, insulinoterapia, AMG, orientação nutricional e prática monitorada de exercício físico. O fluxograma terapêutico deverá ocorrer da seguinte forma: insulina NPH associada à insulina regular; insulina NPH associada à insulina análoga de ação rápida (ILis, IAsp ou IGlu); e insulina análoga de ação rápida (ILis, IAsp ou IGlu) associada à insulina análoga de ação prolongada (IGla U100, IGla U300, IDet ou IDeg) (Figura 5) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Figura 5. Fluxograma de tratamento diabetes *mellitus* tipo 1.



Fonte: Adaptado do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para diabetes *mellitus* tipo 1, do Ministério da Saúde (2019) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

1.2.8 Complicações

1.2.8.1 Hipoglicemias

A hipoglicemia é a complicação aguda mais comum associada à terapia intensiva com insulina no DMT1 e pode ser definida como uma concentração de glicose plasmática <70 mg/dL (3,9 mmol/L), a qual expõe os indivíduos com DMT1 a danos potenciais. Cabe salientar que há mecanismos contrarreguladores à hipoglicemia, que são a inibição da secreção endógena de insulina, a estimulação do glucagon, as catecolaminas (norepinefrina, epinefrina), o cortisol e a secreção do hormônio do crescimento, os quais, juntos, estimulam a produção hepática de glicose e reduzem a utilização da glicose nos tecidos periféricos, aumentando, assim, os níveis plasmáticos da glicose para valores >70 mg/dL (CHATWIN et al., 2021; CRYER, 2010; MARTÍN-TIMÓN; DEL CAÑIZO-GÓMEZ, 2015). A hipoglicemia pode causar sintomas desconfortáveis (e.g., tremores, tonturas, entre outros sintomas) e, em casos graves, causar confusão, convulsões e coma (ou seja, nesses casos a autogestão do tratamento com ingestão de carboidratos não é possível). Além disso, os episódios de hipoglicemia têm sido associados a deficiências cognitivas em crianças (COOLEN et al., 2021).

Os episódios de hipoglicemia podem ser divididos em: hipoglicemia grave, isto é, um evento que requer assistência de outra pessoa para aumentar os níveis de glicose e promover a recuperação neurológica (glicemia ≤ 50 mg/dL); hipoglicemia noturna, que acontece no período do sono do paciente (glicemia ≤ 70 mg/dL); hipoglicemia não grave (glicemia entre 51 a 70 mg/dL) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020). No entanto, a ADA faz uma classificação por níveis: nível 1 é definido como uma concentração de glicose entre 54 (3,0 mmol/L) e 70 mg/dL (3,9 mmol/L); nível 2 é definido como uma concentração de glicose no sangue <54 mg/dL (3,0 mmol/L), sendo considerado o limiar no qual os sintomas neuroglicopênicos começam a ocorrer e requer ação imediata para resolver o episódio de hipoglicemia; nível 3 é definido como um evento grave caracterizado por alteração do funcionamento mental e/ou físico que requer assistência de outra pessoa para recuperação (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022d). A CDA faz uma recomendação semelhante, mas subdividido em categorias: leve, o indivíduo é capaz de se autotrotar; moderado, sintomas autonômicos e neuroglicopênicos estão presentes, mas o indivíduo é capaz de se autotrotar; grave, o indivíduo requer assistência de outra pessoa (DIABETES CANADA CLINICAL PRACTICE GUIDELINES EXPERT COMMITTEE et al., 2018).

O AMG é a principal forma de prevenir os episódios de hipoglicemia bem como o manejo da contagem de carboidratos. Os testes, normalmente, são realizados juntamente com administração da insulinoterapia (basal-bolus). A diretriz do NICE recomenda que adultos com DMT1 devam verificar, de forma rotineira, os seus níveis de glicose ao menos quatro vezes por dia, incluindo antes de cada refeição e antes de dormir. No entanto, se as metas glicêmicas não forem alcançadas e se os episódios hipoglicêmicos forem frequentes, os valores de checagem poderão ser ampliados (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2022). A CDA indica a realização de ≥ 3 autotestes por dia (DIABETES CANADA CLINICAL PRACTICE GUIDELINES EXPERT COMMITTEE et al., 2018). No Brasil, o PCDT do DMT1 do MS e as Diretrizes da SBD recomendam valores semelhantes (três a quatro testes por dia) (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE, 2019; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020). Os dados apontam para a testagem da glicose como a principal forma de gestão dos episódios de hipoglicemia em pacientes com DMT1, principalmente para mitigar o medo da hipoglicemia grave e os seus respectivos impactos na QVRS (CHATWIN et al., 2021).

O AMG convencional é realizado, principalmente, com a utilização do glicosímetro ou medidor de glicose no sangue. Para a realização do teste, uma pequena amostra de sangue capilar do dedo é obtida com o auxílio de uma lanceta. Em seguida, a gota de sangue do capilar sanguíneo é usada na tira reagente e colocado no glicosímetro que, por sua vez, entrega o resultado do nível de glicose daquele momento. No entanto, algumas flutuações na glicose no sangue capilar podem ser perdidas, o que dificulta o controle glicêmico ideal e, conseqüentemente, aumenta o número de episódios de hipoglicemia (HEALTH QUALITY ONTARIO, 2018; LANGENDAM et al., 2012). À vista disso, outras tecnologias para monitorar a glicose, de forma contínua, foram aprovadas para o uso em pacientes com DM, tais como os monitores contínuos de glicose separados de uma bomba de insulina, isto é, monitores autônomos (e.g., FreeStyle Libre) e o monitor integrado a uma bomba de insulina (e.g., Dexcom G5 e Medtronic) (ADOLFSSON et al., 2018; KRAKAUER et al., 2021; LEELARATHNA; WILMOT, 2018).

Os episódios de hipoglicemia grave são caracterizados pela possível perda de consciência dos indivíduos com DMT1, porém apenas 11% dos pacientes chegam nesse estado no atendimento hospitalar ou ambulatorial (PINÉS CORRALES et al., 2021; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020). Nesse sentido, o tratamento preferencial do indivíduo consciente (isto é, com valores de glicose no sangue <70 mg/dL) é feito com aproximadamente 15-20 g de glicose.

No entanto, qualquer carboidrato que contenha glicose pode ser utilizado como tratamento. Após quinze minutos do tratamento com carboidratos, se o AMG mostrar hipoglicemia contínua, o tratamento deve ser repetido. Se o padrão de AMG ou glicose estiver aumentando, o indivíduo com DMT1 deverá consumir algum alimento para evitar uma repetição do episódio de hipoglicemia. Além da administração da glicose e carboidratos, o hormônio contrarregulador da insulina, glucagon, deve ser prescrito em 1 mg e administrado por via subcutânea ou intramuscular em indivíduos com hipoglicemia de níveis 2 ou 3, segundo os critérios da ADA. Vale salientar que a eficácia do glucagon é reduzida em indivíduos que consumiram mais de duas doses padrão de álcool nas últimas horas, após jejum prolongado, ou naqueles com doença hepática avançada (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022i; DIABETES CANADA CLINICAL PRACTICE GUIDELINES EXPERT COMMITTEE et al., 2018).

1.2.8.2 Micro e macrovasculares

A insulino terapia tem como principal objetivo evitar as complicações micro e macrovasculares do DM. As complicações microvasculares incluem retinopatia diabética (danos aos olhos), o que leva à cegueira, nefropatia diabética (complicações renais) e insuficiência renal e neuropatia diabética (complicações nos nervos), o que leva à impotência e a distúrbios diabéticos do pé, que incluem infecções graves e amputação (ALTOMARE; KHERANI; LOVSHIN, 2018; BRIL et al., 2018; EMBIL et al., 2018; MCFARLANE et al., 2018).

As complicações macrovasculares incluem, principalmente, as doenças cardiovasculares, a doença arterial coronariana e a doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório e doença arterial periférica) (CONNELLY; GILBERT; LIU, 2018; MANCINI; HEGELE; LEITER, 2018; POIRIER et al., 2018; STONE et al., 2018; TARDIF; L'ALLIER; FITCHETT, 2018; TOBE et al., 2018).

1.2.9 Qualidade de vida, qualidade de vida relacionada à saúde e estado de saúde

A OMS define QV como a percepção do indivíduo sobre sua posição no contexto da cultura e dos sistemas de valores em que vive e em relação aos seus objetivos, às suas expectativas, aos seus padrões e às suas preocupações. É um conceito abrangente que é afetado de maneira complexa pela saúde física, pelo estado psicológico, por crenças pessoais, por relações sociais e por seu relacionamento com características importantes de seu ambiente (THE WHOQOL

GROUP, 1998b). Outro conceito importante é o da QVRS, o qual consiste em um conceito multidimensional que inclui domínios relacionados ao funcionamento físico, mental, emocional e social. Esse conceito, além das medidas diretas de saúde da população, da expectativa de vida e das causas de morte, concentra-se no impacto que o estado de saúde tem sobre a QV (YIN et al., 2016). Além disso, a OMS elenca o conceito de estado de saúde, que é definido como “o completo bem-estar físico, mental e social, e não apenas a ausência de doenças e enfermidades” (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

É importante frisar que os termos supracitados não são intercambiáveis e possuem diferenças entre si. Por exemplo, a QV é mais do que estado de saúde, sintomas clínicos ou capacidade funcional. Assim, o estado de saúde é apenas uma dimensão da QV (KARIMI; BRAZIER, 2016). As diferenças entre QV, QVRS e Estado de saúde são um tanto quanto confusas na literatura, porque depende de qual referencial teórico é usado para definir a QVRS. Nesse sentido, a QVRS pode, por vezes, ter a mesma definição de Estado de saúde e, em outros momentos, pode ter a definição parecida com a QV. A QVRS, quando é definida como funcionalidade do indivíduo, bem-estar e um aspecto da QV, parece não se assemelhar com o conceito de Estado de saúde da OMS. Em uma outra perspectiva, a QVRS pode ser usada como uma alternativa ao conceito de QV, principalmente quando existe alguma doença presente. No entanto, imaginar algum domínio da QV que não seja impactado por algum aspecto de saúde é praticamente impossível. A terceira definição não diferencia a QVRS da QV, caracterizando os conceitos como equivalentes. Por fim, a quarta definição de QVRS refere-se ao valor dos estados de saúde baseado em preferências de saúde e, assim, seria estimado o efeito da saúde na QV (a utilidade por estado de saúde) (KARIMI; BRAZIER, 2016).

Desde a introdução do termo “Qualidade de Vida” na literatura médica, na década de 1960, ele foi se tornando cada vez mais popular em publicações e projetos de pesquisa pelo mundo. Em 1975, a QV foi introduzida como palavra-chave nas plataformas de busca de literatura médica como a PubMed (mesh-term), a EMBASE (entree), a *Cochrane Library* (mesh-term), por exemplo. Uma pesquisa realizada por estudos que utilizam a palavra-chave “Qualidade de Vida” na plataforma PubMed recuperou apenas 1.960 resultados, mas esse número cresceu para quase 4.000 referências em 2013 (POST, 2014). Com base em uma atualização na busca em 16 de abril de 2022, os resultados apontam para 478.979 referências em 2022 no Pubmed² e

²Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 17.08.2020.

575.805 no EMBASE³. Nesse sentido, a QV cresceu em importância nas últimas décadas e possui uma grande relevância para saúde, pois o tratamento médico tornou-se capaz de prolongar a vida dos indivíduos preservando sua funcionalidade e autonomia, porém é necessária a devida mensuração da qualidade dessa longevidade (BULLINGER; QUITMANN, 2014).

1.2.10 Instrumentos genéricos

Os instrumentos genéricos são validados para mensurar a QV para as diversas condições de saúde e para a população geral, e os específicos são validados para uma única doença ou um conjunto delas. Instrumentos genéricos são necessários para comparar os resultados entre diferentes populações e intervenções, particularmente para análises de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU). Os instrumentos específicos para uma determinada doença avaliam, especialmente, os estados de saúde e as preocupações relacionadas à doença. Medidas específicas podem ser mais sensíveis à detecção e à quantificação de pequenas alterações importantes para os profissionais de saúde, pacientes e pesquisadores (PATRICK; DEYO, 1989). Assim, a validação do instrumento é muito importante, porém a maioria dos instrumentos são validados na língua inglesa, o que dificulta sua extrapolação para outros países. Conseqüentemente, a tradução cultural do instrumento, um processo complexo, faz-se necessária, porque a simples tradução linguística não leva em consideração o contexto cultural, econômico e social bem como o estilo de vida dos indivíduos de um país (SCHMIDT; BULLINGER, 2003). Os instrumentos também podem ser divididos entre os que fornecem pontuações e os que fornecem medidas baseadas em preferências, geralmente com um número único em formato de escala contínua, as utilidades, podendo variar entre a saúde perfeita (1) até a morte (0). No entanto, existem preferências de saúde piores que a morte, conhecidas como desutilidades (COONS et al., 2000).

Um dos instrumentos genéricos mais usados no mundo, o *Medical Outcomes Short-Health Health Survey* (SF-36), possui oito dimensões e duas pontuações sumárias para saúde física e mental (WARE; SHERBOURNE, 1992). Existe também uma versão mais curta, *Short-Form 6 dimensions*, que foi desenvolvida no Reino Unido (BRAZIER et al., 1998). Outros instrumentos genéricos importantes, desenvolvidos pela OMS, são o *World Health Organization quality of*

³*Excerpta Medica dataBASE* (EMBASE). Disponível em: <<https://www.embase.ez27.periodicos.capes.gov.br/#search>>. Acesso em: 17.08.2020.

life assessment (WHOQOL), e sua versão curta, o WHOQOL-Bref (THE WHOQOL GROUP, 1998a, 1998b). O instrumento *Nottingham Health Profile* (NHP) foi desenvolvido no Reino Unido para refletir a percepção do leigo em relação ao estado de saúde como uma oposição à definição do profissional de saúde. O NHP consiste em duas partes: a primeira concentra-se na saúde e compreende trinta e oito itens que tratam de dor, energia, sono, mobilidade, reação emocional e isolamento social; a segunda concentra-se nas áreas afetadas da vida e consiste em sete itens que lidam com problemas de ocupação, trabalho doméstico, vida social, vida familiar, função sexual, *hobbies* e férias. Vale salientar que a segunda parte pode ser omitida (HUNT et al., 1980; TEIXEIRA-SALMELA, 2014). Outros exemplos de instrumentos genéricos são o *Sickness Impact Profile*, o *Dartmouth Primary Care Cooperative Information Project* e o *Charts* (BERGNER et al., 1981; NELSON et al., 1987).

O instrumento *Quality of Well-Being scale* (QWB) foi um dos primeiros a oferecer uma escala de preferência. A QWB foi uma das primeiras no campo dos sistemas de medição da QV e do estado de saúde (entre os anos 1960 e início dos anos 1970). A escala foi desenvolvida como parte de um modelo geral de política de saúde e foi vista como uma alternativa para estudos de ACE. A escala QWB avalia a QVRS por meio da utilização de três escalas que representam aspectos relacionados à mobilidade (três níveis), à atividade física (três níveis) e à atividade social (cinco níveis) (FANSHEL; BUSH, 1970; KAPLAN; SIEBER; GANIATS, 1997).

Após o trabalho pioneiro da QWB (KAPLAN; SIEBER; GANIATS, 1997), o caminho abriu-se para novos instrumentos. Assim, o instrumento *Health Utilities Index* (HUI) surgiu com base no desenvolvimento do QWB. Vale salientar que estão disponíveis três versões (HUI1, HUI2 e HUI3). O instrumento HUI possui dois domínios: (i) um sistema de classificação de *status* de saúde, com vários domínios para descrever o *status* de saúde; (ii) e uma função de utilidade de domínios múltiplos. O HUI1 consistia em quatro domínios e uma fórmula para calcular utilitários. A segunda versão, HUI2, consiste em sete domínios e fórmulas para o cálculo de utilitários e valores de preferência. A versão mais recente e potencialmente mais útil, HUI3, possui oito domínios (HORSMAN et al., 2003; TORRANCE; BOYLE; HORWOOD, 1982).

O EuroQoL (EQ-5D/EQ-5D-3L) é composto por cinco dimensões (mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão) e três 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 (EUROQOL GROUP, 1990). Destaca-se que o EQ-5D-3L é um dos instrumentos mais usados nos estudos de avaliações econômicas de ACE/ACU (SMITH-PALMER et al., 2016).

A QV é um conceito complexo que é interpretado e definido de várias maneiras dentro de várias disciplinas e em várias disciplinas, como discutido anteriormente. Assim, além dos estudos descritos acima, existem diversos instrumentos diferentes que são usados para avaliar a QV. Uma RS, que avaliou a QV em publicações médicas, recuperou 163 artigos. Dos artigos recuperados, um total de 66 estudos usaram instrumentos genéricos de QV para adultos. Os instrumentos genéricos mais utilizados foram o SF-36, em 21 artigos, o EQ-5D, em 16 artigos, o WHOQOL-BREF, em sete publicações, o *Short form* SF-12, em cinco publicações, e os outros instrumentos somaram quatro publicações (HARALDSTAD et al., 2019).

1.2.11 Qualidade de vida de pessoas vivendo com diabetes mellitus tipo 1

O interesse por questões relacionadas à QV e à QVRS é crescente. O aumento da importância dos desfechos humanísticos em saúde é explicado pelo aumento do corpo de evidências sobre o efeito dos fatores psicossociais nos resultados de saúde em doenças crônicas. Pessoas vivendo com DM possuem uma grande carga psicossocial, pois se sentem desafiadas por sua doença, por demandas diárias de gerenciamento e por AMG. Muitos não conseguem controlar efetivamente sua doença e, por conseguinte, sentem-se psicologicamente sobrecarregados pelas inúmeras regras que devem ser observadas em relação à doença (RICHARD R. RUBIN, 1999). Um ônus adicional são as complicações micro e macrovasculares, discutidas anteriormente, associadas à falta de controle da HbA1c. Portanto, a QVRS de pacientes com DMT1 é particularmente difícil de avaliar, pois os fatores a ela associados são subjetivos e múltiplos (YORDANOVA et al., 2014). Destaca-se que os aspectos que podem afetar negativamente a QVRS são bidirecionais, pois a percepção desfavorável da QVRS também pode influenciar o AMG do DM e, portanto, os resultados em saúde (NORRIS, 2005).

Os fatores que influenciam a QV de pessoas vivendo com DMT1 são amplos e podem depender de valores subjetivos da sociedade no qual o estudo foi realizado. Um estudo transversal, que usou o instrumento *Diabetes Quality of Life for Youth* (DQOLY) para mensurar a QVRS, realizado entre março e maio de 2013, no ambulatório da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, com 195 pacientes vivendo com

DMT1 residentes na região metropolitana, apontou para uma pior QVRS em indivíduos com falta de controle da HbA1c, sem atividade física regular, com administração da insulina com seringa e maior número de hospitalizações (MARTINS et al., 2018). Outro estudo transversal, realizado na Espanha em 2014, que usou os instrumentos EQ-5D-3L e sua versão proxy (EQ-5D-Y e *Diabetes Module of the Pediatric Quality of Life Inventory*) para avaliar a QVRS dos pais e de criança vivendo com DMT1, demonstrou uma pior QVRS em crianças com HbA1c $\geq 7,5\%$, com complicações relacionadas ao DM e/ou comorbidades (LÓPEZ-BASTIDA et al., 2019). Em uma coorte holandesa, com 281 indivíduos, que comparou a QV, o EQ-5D-3L e o RAND-36-*item Health Survey* de pacientes vivendo com DMT1 *versus* a população em geral com as mesmas características, o RAND-36 não demonstrou diferenças entre as populações, porém a QV mensurada com o EQ-5D-3L era menor entre pessoas com DMT1 (HART et al., 2003). Um estudo de RS relatou que mulheres, indivíduos negros/pardos, indivíduos com comorbidades, tratados com insulina regular, sem controle da HbA1c, com falta de conhecimento na contagem de carboidratos e de suporte emocional pela família, com episódios de hipoglicemia, especialmente a grave, foram relacionados à piora na avaliação da QV (NOVATO; GROSSI, 2011).

Aspectos inerentes ao uso da insulina são associados à diminuição da QV em pacientes com DMT1, por exemplo: as apresentações das insulinas (seringa ou caneta) usadas para a realização do tratamento, dor, dificuldades com as injeções diárias na forma subcutânea, ganho de peso, entre outros eventos adversos potencialmente relacionados ao comprometimento da QV. Salienta-se que o bem-estar emocional do paciente pode interferir diretamente na adesão à insulinoterapia, mas a relação entre os tratamentos e a QV é menos clara no DMT1 (HARTMAN, 2008). O DCCT avaliou a QV de pessoas tratadas intensivamente *versus* o tratamento não intensivo e nenhuma diferença foi observada em um acompanhamento de 6,5 anos (DCCT RESEARCH GROUP, 1996). Outro estudo descobriu que o tratamento com IAsp produziu pequenas, mas estatisticamente significativas, melhorias na QV, relacionadas às restrições alimentares bem como à satisfação do tratamento, devido ao aumento da flexibilidade da dieta e do lazer, em comparação com o uso de insulina regular (BOTT et al., 2003). No ensaio clínico randomizado, que contou com a participação de 175 pacientes e que durou 24 semanas, não houve diferença estatisticamente significativa na QV, mensurada pelo instrumento *Well-Being Enquiry for Diabetics* (WED), entre o grupo que utilizou IGla associada à ILis e o grupo que utilizou insulina NPH associada à ILis. Em quatro estudos de RS, não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes na QV entre o tratamento com IGla e o

tratamento com insulina NPH (ALMEIDA et al., 2018; PLANK et al., 2005; SINGH et al., 2009; VARDI et al., 2008)

1.2.12 Instrumentos específicos para diabetes mellitus tipo 1

Existem inúmeros instrumentos para mensurar a QV e a QVRS de pessoas vivendo com DM. Esses instrumentos produzem importantes escores ou medidas de preferências para investigação de sintomas e de mudanças que podem ocorrer na convivência crônica com o DM. Os instrumentos são importantes ferramentas para a avaliação da carga psicossocial do DM no indivíduo e para identificar os problemas relacionados a ele, tais como a não adesão aos tratamentos e a negação da doença. Os instrumentos podem ser divididos, principalmente, em específicos e validados para cada subtipo do DM (DMT1 ou DM), instrumentos validados para a satisfação com o tratamento e as complicações micro e macrovasculares. Além disso, os instrumentos podem ser aplicados exclusivamente em crianças com DMT1, nos cuidadores de pessoas que vivem com DMT1, em adultos com DMT1 ou, ainda, em adultos e crianças (CURCIO; LIMA; ALEXANDRE, 2011; EL ACHHAB et al., 2008; NAIR; KACHAN, 2017).

Existem vários instrumentos para avaliar a QV das pessoas vivendo com DM. Por exemplo, o *Diabetes Quality of Life Questionnaire* (DQOL), desenvolvido pelo grupo multicêntrico DCCT, em 1988, para avaliar os efeitos do tratamento intensivo na QV de pacientes com DMT1 e, posteriormente, para pacientes com DMT2, e a versão para adolescentes e adultos jovens, DQOLY. As questões desses instrumentos são baseadas em três domínios: o impacto gerado pelo DM, a satisfação e a preocupação com os efeitos da doença (DCCT RESEARCH GROUP, 1988; INGERSOLL; MARRERO, 1991; JACOBSON; DE GROOT; SAMSON, 1994). Inicialmente, o instrumento foi validado e traduzido para pacientes com DMT2 e foi chamado de DQOL-Brasil (CORRER et al., 2008). Mais tarde, o instrumento foi validado para adolescentes e adultos jovens, bem como para pacientes com DMT1 no Brasil, na sua versão completa, e, depois, na sua versão resumida, o DQOL-Brasil-8 (BRASIL et al., 2015; FÁBIO BRASIL, ROBERTO PONTAROLO, CASSYANO JANUÁRIO CORRER, 2013; NOVATO; GROSSI; KIMURA, 2008).

O instrumento *Diabetes Care Profile* (DCP) avalia os fatores psicológicos e sociais associados à doença e ao tratamento, com 234 questões autoadministradas. O DCP foi validado para DMT1 e DMT2 (com ou sem tratamento com insulina) (FITZGERALD et al., 1996). O instrumento

Diabetes-Specific Quality-of-life Scale (DSQOLS) possui três domínios com 64 itens: metas individuais de tratamento (10 itens), satisfação com sucesso no tratamento (10 itens) e sofrimento relacionado ao DMT1 (44 itens) (BOTT et al., 1998). O *Diabetes Health Profile* (DHP) foi validado inicialmente para DMT1 com DHP-1 e, posteriormente, para DMT2 com o DHP-18. O DHP-1 possui 32 itens com três domínios (barreiras para atividade, alimentação desinibida e perturbação psicológica) e o DHP-18 conta com 18 itens e os mesmos domínios (MEADOWS et al., 1996; MEADOWS; ABRAMS; SANDBAEK, 2000). A *Diabetes Impact Measurement Scales* (DMIS) possui 44 itens com quatro domínios (sintomas específicos da DM e sintomas não específicos, moral relacionada ao DM, desempenho do papel social e bem-estar). O DMIS foi validado para pacientes com DMT1 e DMT2 (HAMMOND; AOKI, 1992).

Outros instrumentos utilizados são: *Appraisal of Diabetes Scale* (ADS), *Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life* (ADDQoL), *Questionnaire on Stress in Patients with Diabetes-Revised* (QSD-R), WED, *Diabetes 39* (D-39) e *Problem Areas in Diabetes* (PAID). A ADS possui 7 itens e foi validada para DMT1 e DMT2 (CAREY et al., 1991). O ADDQoL possui 13 itens e 13 domínios que avaliam a funcionalidade física, o bem-estar psicológico e social, as atividades funcionais e o crescimento pessoal. O ADDQoL foi validado para DMT1 e DMT2 (BRADLEY et al., 1999). O *Questionnaire on Stress in Patients with Diabetes-Revised* possui 45 itens com oito domínios (tempo de lazer, depressão ou medo do futuro, hipoglicemia, regime alimentar, queixas físicas, trabalho, relacionamento pessoal e relacionamento entre o médico e o paciente) e foi validado para DMT1 e DMT2 (DURAN et al., 1995; HERSCHBACH et al., 1997). O WED foi validado para pacientes com DMT1 e DMT2 e possui 50 itens, distribuídos em quatro domínios: sintomas somáticos relacionados ao diabetes e funcionamento físico; preocupações relacionadas ao diabetes e estado emocional; saúde mental; relações familiares; rede de amigos e sociedade (MANNUCCI E, RICCA V, BARDINI G, ROTELLA CM., 1996). O D-39 possui 39 itens que compõem quatro domínios (energia e mobilidade, controle do diabetes, ansiedade e preocupação, impacto social e funcionamento sexual) e foi validado para pacientes com DMT1 e DMT2 (BOYER; EARP, 1997). O instrumento PAID possui 20 itens, validados para pacientes com DMT1 e DMT2 (POLONSKY et al., 1995).

Existem outras dezenas de instrumentos para a avaliar a QV/QVRS de pessoas vivendo com DM. O *Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database* (PROQOLID) é um banco de dados *on-line* abrangente, desenvolvido para ajudar pesquisadores, acadêmicos, médicos, estudantes, empresas farmacêuticas, autoridades de saúde e organizações

internacionais na pesquisa e avaliação de Avaliações de Resultados Clínicos. Em uma busca no site PROQOLID⁴, com a palavra-chave “diabetes *mellitus*”, foram encontrados 136 instrumentos para a QV/QVRS. No entanto, apenas 51 instrumentos foram validados para a população que vive com DMT1. Os instrumentos e suas respectivas validações foram descritos no Quadro 5 (EMERY; PERRIER; ACQUADRO, 2005). A escolha do instrumento para mensurar a QV depende da finalidade da pesquisa, pois todos os instrumentos, genéricos ou específicos, têm vantagens e desvantagens. O recomendado é a utilização de dois instrumentos ou mais, sendo um genérico e outros específicos, caso seja necessário verificar condições específicas do DM, e.g.: o uso de insulinas, complicações crônicas e agudas ou, ainda, em crianças e seus cuidadores (AGUIAR et al., 2008).

⁴*Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database* (PROQOLID). Disponível em: <https://eprovide.mapi-trust.org/about/about-proqolid>. Acesso em 10.04.2022.

Quadro 3. Instrumentos para a avaliar a qualidade de vida/qualidade de vida relacionada à saúde de pessoas vivendo com diabetes *mellitus* tipo 1.

Instrumentos	Validação
<i>Problem Areas in Diabetes scale</i>	DMT1 e DMT2
<i>Diabetes Quality of Life Questionnaire</i>	DMT1
<i>Pediatric Quality of Life Inventory 3.2 Diabetes Module</i>	DMT1 e DMT2
<i>Pediatric Quality of Life Inventory 3.0 Diabetes Module</i>	DMT1 e DMT2
<i>Environmental Barriers to Diabetes-regimen Adherence</i>	DMT1 e DMT2
<i>Diabetes specific quality of life scale</i>	DMT1
<i>Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire</i>	DMT1 e DMT2
<i>Diabetes Self-Management Profile</i>	DMT1
<i>Diabetes Attitude Scale</i>	DMT1 e DMT2
<i>Diabetes Knowledge Test</i>	DMT1 e DMT2
<i>Diabetes Semantic Differential Scales</i>	DMT1 e DMT2
<i>Diabetes Empowerment Scale Short Form</i>	DMT1 e DMT2
<i>Type 1 Diabetes Stigma Assessment Scale</i>	DMT1
<i>Michigan Neuropathy Screening Instrument</i>	DMT1 e DMT2
<i>Well-Being Questionnaire</i>	DMT1 e DMT2
<i>ADS/Appraisal of Diabetes Scale</i>	DMT1 e DMT2
<i>Diabetes Utility Index</i>	DMT1 e DMT2
<i>MDQ / Multidimensional Diabetes Questionnaire</i>	DMT1 e DMT2
<i>Diabetes Knowledge Questionnaire</i>	DMT1 e DMT2
<i>Diabetes Distress Scale</i>	DMT1 e DMT2
<i>Diabetes Acceptance Scale</i>	DMT1 e DMT2
<i>Diabetes Productivity Measure</i>	DMT1 e DMT2
<i>Diabetes Symptom Measure</i>	DMT1 e DMT2
<i>Diabetes Impact Measurement Scales</i>	DMT1 e DMT2
<i>Diabetes Quality of Life measure</i>	DMT1 e DMT2
<i>DCSQ / Diabetes Clinic Satisfaction Questionnaire</i>	DMT1 e DMT2
<i>DFBS / Diabetes Family Behavior Scale</i>	DMT1
<i>Diabetes Health Profile</i>	DMT1

Instrumentos	Validação
<i>Diabetes Self-Management Questionnaire</i>	DMT1 e DMT2
<i>Diabetic Foot Ulcer Scale</i>	DMT1 e DMT2
<i>Ferrans and Powers Quality of Life Index</i>	DMT1 e DMT2
<i>Well-being Enquiry for Diabetics questionnaire</i>	DMT1 e DMT2
<i>Diabetes Quality of Life for Youth scale</i>	DMT1
<i>Treatment Related Impact Measure for Diabetes</i>	DMT1 e DMT2
<i>Diabetic Foot Ulcers Quality of Life</i>	DMT1 e DMT2 – Pé diabético
<i>Diabetes Symptom Checklist-Revised</i>	DMT1 e DMT2
<i>Audit of Diabetes Dependent QoL</i>	DMT1 e DMT2
<i>Diabetes Acceptance Scale – Short Form</i>	DMT1 e DMT2
<i>Risk Perception Survey for Developing Diabetes</i>	DMT1 e DMT2
<i>Diabetes Self-Management Questionnaire – Revised</i>	DMT1 e DMT2
<i>Diabetes Medication Satisfaction</i>	DMT1 e DMT2
<i>Impact of Child Illness scale</i>	DMT1 e DMT2
<i>Well-being and Satisfaction of CAREgivers of Children with Diabetes Questionnaire</i>	DMT1
<i>Norfolk Quality of Life Questionnaire – Diabetic Neuropathy</i>	DMT1 e DMT2 – Neuropatia diabética
<i>Diabetes Fear of Injecting and Self-testing Questionnaire</i>	DMT1 e DMT2
<i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, status and change versions</i>	DMT1 e DMT2
<i>Treatment Related Impact Measure for Diabetes Device</i>	DMT1 e DMT2
<i>Diabetic Foot Ulcer Scale – Short Form</i>	DMT1 e DMT2
<i>Insulin Delivery System Rating Questionnaire</i>	DMT1 e DMT2
<i>Treatment Related Impact Measure – Hypoglycaemic Events</i>	DMT1 e DMT2 – Hipoglicemias
<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>	Crianças com DM

Legenda: DM = Diabetes mellitus; DMT1 = diabetes mellitus tipo 1; DMT2 = diabetes mellitus tipo 2.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar economicamente, sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro, o tratamento com análogos de insulina humana (IGla U100, IGla U300, IDet e IDeg) em comparação à insulina NPH para o tratamento da pessoa vivendo com DMT1.

2.2 Objetivos Específicos

- Analisar a QVRS, pelo instrumento EQ-5D-3L, da pessoa vivendo com DMT1 tratada com IGla U100 e insulina NPH;
- Mensurar os fatores associados à QVRS, pelo instrumento EQ-5D-3L, da pessoa vivendo com DMT1 tratada com IGla U100;
- Revisar sistematicamente a literatura científica que relata as análises econômicas dos análogos de insulina humana (IGla U100, IGla U300, IDet e IDeg) entre si ou em comparação à insulina NPH em pessoas vivendo com DMT1;
- Avaliar o custo-utilidade, sob a perspectiva do SUS, das IGla U100, IGla U300, IDet e IDeg em comparação à insulina NPH para o tratamento da pessoa vivendo com DMT1.

3 MÉTODO

3.1 Estudo Transversal

3.1.1 Delineamento epidemiológico, local e participantes do estudo

Foi conduzido um estudo transversal, 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**”, durante o mês de março de 2017, no estado de Minas Gerais, com uma amostra de 401 pacientes com DMT1 tratados com IGla. Além disso, com o intuito de avaliar a QVRS entre a IGla e a insulina NPH, foram utilizados dados de 179 pacientes com DMT1 tratados com insulina NPH, de outro estudo transversal, integrante do projeto “**Uma avaliação epidemiológica e econômica dos esquemas terapêuticos utilizados no tratamento do diabetes *mellitus* em Minas Gerais**”, conduzido em 63 municípios do estado de MG, entre janeiro e fevereiro de 2014 (SILVA et al., 2018).

Cabe destacar que, para o primeiro artigo transversal, foram utilizados os dois bancos de dados mencionados anteriormente, pois foi avaliada a QVRS para o tratamento com a insulina NPH e a IGla. No entanto, no segundo artigo, foi utilizado apenas o banco de dados do projeto envolvendo a QVRS de pacientes que vivem com DMT1 tratados com a IGla. Assim, as principais diferenças entre o segundo e o primeiro artigo são: a mensuração da HbA1c; a divisão dos episódios de hipoglicemia em graves, noturnos e não graves (i.e., no primeiro artigo só foram abordados os episódios de hipoglicemia graves e não graves); e as variáveis ocupacionais (e.g., carga horária de trabalho, estresse, entre outras variáveis).

3.1.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos: pacientes com DMT1, ≥ 18 anos, tratados com a IGla por um período ≥ 6 meses, com ou sem outras insulinas associadas ao tratamento. Os seguintes critérios de exclusão foram adotados: pacientes com diagnóstico de transtornos mentais (excetuando-se a depressão e a bipolaridade), acamados, pacientes com déficit cognitivo, mulheres grávidas ou em período de amamentação e diabetes autoimune latente do adulto.

3.1.3 Instrumentos do estudo

Foi utilizado um questionário estruturado constituído por quatro blocos. A seguir, será demonstrado cada bloco da pesquisa.

1. Sociodemográfico (**APÊNDICE 1**);
2. Ocupacional (**APÊNDICE 2**);
3. Classificação Econômica do Brasil da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) (**ANEXO 1**);
4. Estilo de vida, clínico e de acesso aos serviços de saúde (**APÊNDICE 3**);
5. Instrumento genérico de qualidade de vida (EQ-5D-3L) (**ANEXO 2**).

3.1.3.1 Detalhamento das variáveis do instrumento

Com relação ao detalhamento das variáveis do instrumento, no bloco um, foram avaliadas as seguintes variáveis sociodemográficas e ocupacionais: idade, sexo, raça, estado civil, escolaridade, tipo de habitação, presença de outros moradores na residência, ocupação, vínculo empregatício, estresse e disposição. Já no bloco dois foi avaliada a classe social, que está baseada no consumo por meio da metodologia da ABEP (KAMAKURA; MAZZON, 2016).

No bloco três, foram avaliadas as seguintes variáveis clínicas e de acesso aos serviços de saúde: autopercepção de saúde, realização de exercícios físicos e o fato de estar acamado nos últimos 15 dias, consultas médicas e hospitalizações no último ano, plano de saúde, comorbidades, tempo de diagnóstico do DMT1, consumo de álcool e tabaco, problemas para acessar os serviços de saúde, IMC, HbA1c, episódio de hipoglicemia nos últimos seis meses e nos últimos 30 dias, tipo de episódio de hipoglicemia, uso de outras insulinas e suas respectivas apresentações, caneta ou seringa, e o número de medicamento em uso no momento da entrevista.

Por fim, a QVRS foi avaliada pelo instrumento EQ-5D-3L, genérico, que foi validado e traduzido para o Brasil e é composto por cinco dimensões (mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão) e três níveis de gravidade (sem problema, algum problema ou problema moderado e problemas mais graves) (SANTOS et al., 2016). As

combinações entre as dimensões e os níveis de gravidade denotam 243 possíveis estados de saúde, por meio dos quais são derivados os escores de utilidade (EUROQOL GROUP, 2018).

3.1.4 Coleta de dados

As entrevistas foram realizadas por meio de ligações telefônicas. Os pacientes com DMT1 foram selecionados a partir dos processos deferidos que foram submetidos à SES-MG para o tratamento com IGla. Cabe salientar que foram realizadas até cinco tentativas de contato telefônico em horários distintos com os pacientes. Após as cinco tentativas, caso não houvesse contato, o paciente era excluído do banco de dados.

3.1.5 Plano de análise estatístico

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas, e as variáveis contínuas como média e desvio padrão (DP). Foram utilizados o teste exato de Fisher ou o qui-quadrado de Pearson, para variáveis categóricas, e, para comparação de variáveis contínuas e amostras independentes, teste t de Student ou análise de variância (ANOVA). Foi adotado o intervalo de confiança de 95% (IC95%). Para as utilidades do EQ-5D-3L, os parâmetros de normalidade foram verificados pelo teste Kolmogorov-Smirnov.

Foram realizadas análises de regressão linear múltipla usando o método *stepwise forward*, com as utilidades do EQ-5D-3L como variável dependente, e todas as outras variáveis dos estudos, como variáveis explicativas. As variáveis explicativas cujos valores foram $p < 0,05$ permaneceram no modelo final. A adequação do modelo foi avaliada por análise de resíduos.

As análises estatísticas foram realizadas com o *software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 26.0, 2019 (IBM Corp., Armonk, Estados Unidos da América).

3.1.6 Conformidade com os padrões éticos de pesquisa

A pesquisa seguiu todos os princípios éticos atuais e foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (**APÊNDICE 4**), sob o protocolo n.º 55876816.0.0000.519. Além disso, os princípios de confidencialidade do paciente, de acordo

com a declaração de Helsinque, foram respeitados. A data de aprovação do comitê de ética foi em 2 de junho de 2016. O número de aprovação foi 1.572.257 (**ANEXO 3**).

3.1.7 *Financiamento*

O projeto foi parcialmente financiado pelo CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pela chamada MCTI/CNPq n.º 14/2014 – Chamada Universal – Faixa A. A agência financiamento citada acima não desempenhou nenhum papel direto no desenho do estudo, na coleta, na análise ou na interpretação dos dados.

3.2 **Revisão Sistemática e Avaliação Econômica**

3.2.1 *Revisão sistemática de modelos econômicos*

3.2.1.1 *Protocolo e checklist*

A revisão sistemática foi reportada de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (PAGE et al., 2021) e registrada na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) (ALMEIDA et al., 2021). Adicionalmente, foram utilizadas as recomendações de uma série de três artigos metodológicos para a realização de revisões sistemáticas de avaliação econômica (THIELEN et al., 2016; VAN MASTRIGT et al., 2016; WIJNEN et al., 2016).

3.2.1.2 *Questões da revisão sistemática*

1. Quais as evidências disponíveis em relação aos estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-benefício e custo-minimização dos análogos de insulina humana (IGla U100, IGla U300, IDeg e IDet) entre si e comparados à insulina NPH na prevenção de complicações micro e macrovasculares ou episódios hipoglicêmicos (graves, noturnos ou não graves) em pacientes com DMT1?
2. Qual a qualidade do relato dessa evidência?

3.2.1.3 Critérios de elegibilidade

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura para explorar e avaliar qualitativamente os estudos de avaliação econômica sobre pessoas vivendo com DMT1, tratadas com insulinas humanas e análogos de insulina humana de ação prolongada, que utilizaram modelos de decisão para simular o DMT1. A síntese da evidência, prospectada na literatura, auxiliou a construção de um modelo econômico, sob a perspectiva do SUS, do tratamento da pessoa vivendo com DMT1.

Foram incluídos qualquer tipo de desenho de avaliação econômica e modelo de decisão (e.g., árvore de decisão, Markov, microsimulação, simulação de eventos discretos etc.) para avaliar os custos e a efetividade em saúde relacionados ao tratamento de pessoas vivendo com DMT1 tratadas com insulinas humanas em comparação aos análogos de insulina humana. Os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão) serão descritos no quadro quatro a seguir.

Quadro 4. Formulação da pergunta da revisão sistemática utilizando o acrônimo PICOS (Pacientes, Intervenções, Comparadores, Desfechos – *Outcomes* e Tipo de estudo - *Study*).

População	Pacientes vivendo com diabetes <i>mellitus</i> tipo 1.
Intervenções	Glargina U100 ou U300, degludeca ou detemir isoladas ou associadas aos análogos de insulina humana de ação rápida (i.e., asparte, lispro e glulisina) e/ou outras terapias não farmacológicas.
Comparadores	Insulina NPH isolada ou associada a insulina humana regular, análogos de insulina humana de ação rápida (i.e., asparte, lispro e glulisina) ou e/ou outras terapias não farmacológicas. Glargina U100 ou U300, degludeca ou detemir isoladas ou associadas aos análogos de insulina humana de ação rápida (i.e., asparte, lispro e glulisina) e/ou outras terapias não farmacológicas.
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	<p><u>Primários</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Razão custo-efetividade incremental. • Anos de vida ajustados pela qualidade. <p><u>Secundários</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Custos totais; • Custo-benefício; • Anos de vida ganhos; • Anos de vida ajustados por incapacidade; e • Eventos evitados (custos, episódios de hipoglicemia, complicações microvasculares e macrovasculares, morte, por exemplo).

**Tipo de estudos
(Study)**

Avaliações de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-benefício e custo-minimização.

3.2.1.4 Bases de dados e estratégia de busca

Para a recuperação das publicações, foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: EMBASE, MEDLINE (PubMed), *The Cochrane Library*, SCOPUS, *Web of Science*, *Center for Reviews and Dissemination* (CRD). Ademais, foram utilizadas diversas combinações de termos para formular a estratégia de busca, como DMT1, IGla, IDet, IDeg, NPH e Avaliação Econômica. Além disso, foi realizada uma busca manual nos volumes do periódico *Value in Health* e nas referências dos artigos incluídos na fase 3 da revisão sistemática, bem como uma ampla busca na literatura cinzenta (Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações e no Catálogo de Teses e Dissertações). Nos casos em que os estudos não foram encontrados, os autores foram contactados por *e-mail* ou via plataforma *ResearchGate*. Apenas estudos publicados em inglês, espanhol e português foram incluídos, mas nenhum filtro de data foi usado.

3.2.1.5 Triagem, extração e análise dos dados

Inicialmente, as publicações recuperadas nas bases de dados foram alocadas em uma única base para a exclusão das duplicatas pelo *software EndNote 20*. Posteriormente, a base foi implementada no *Rayyan*, um aplicativo *Web* desenvolvido para realizar a revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão) (OUZZANI et al., 2016). Em seguida, dois revisores independentes avaliaram os títulos e resumos (fase 1 e 2 foram realizadas de forma simultânea) e o texto completo (fase 3). As discrepâncias foram resolvidas por consenso entre os dois revisores.

Dois revisores, de forma independente, extraíram os dados por meio de um formulário elaborado na plataforma *Google Forms*. O formulário foi elaborado especificamente para a revisão sistemática. Além disso, para fins de adequação do formulário, as variáveis foram acompanhadas de um instrutivo, exemplos de respostas (*codebook*) e foi realizado um teste piloto. Os dados foram analisados e descritos na forma de síntese narrativa (e.g., tabelas, quadros e figuras).

3.2.1.6 Qualidade do relato

A qualidade do relato de cada avaliação econômica foi pontuada usando os critérios do *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) (HUSEREAU et al., 2013) (ANEXO 4). O julgamento foi realizado por dois revisores e as discrepâncias resolvidas por consenso.

3.2.2 Modelo econômico

3.2.2.1 Checklist e construção do modelo econômico

O estudo foi conduzido conforme as Diretrizes de Avaliação Econômica do MS do Brasil e o CHEERS 2022 (HUSEREAU et al., 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014) (ANEXO 5). Uma ACU, com modelagem do tipo árvore de decisão, foi conduzida para avaliar as taxas de hipoglicemias grave, noturna e não grave da pessoa vivendo com DMT1 tratada com: NPH; IGla U100; IGla U300; IDeg; e IDet.

3.2.2.2 Obtenção das probabilidades de transição e tipos de estudos

As probabilidades foram compostas por dados sobre as hipoglicemias graves, noturnas e não graves dos tratamentos com a insulina NPH e dos análogos de insulina humana (IGla U100, IGla U300, IDeg e IDet). Todas as probabilidades foram obtidas na revisão sistemática de avaliações econômicas conduzida no item 5.2.1 do método desta tese. A conversão das probabilidades para qualquer tipo de ciclo (e.g., probabilidade mensal para anual) seguiu o método exponencial proposto por Briggs (BRIGGS; CLAXTON; SCULPHER, 2006).

3.2.2.3 Obtenção de custos

Foi adotada a perspectiva do SUS como pagador, portanto foram incluídos todos os custos diretos médicos cobertos pelo sistema público de saúde do Brasil. Foram considerados os custos das intervenções (insulinas e insumos para o automonitoramento do DMT1) e os ambulatoriais (atendimento de um episódio de hipoglicemia grave). Os custos das consultas médicas periódicas, dos exames, do acompanhamento ambulatorial e do glicosímetro não foram levados em consideração no modelo, pois foi assumido que todos os braços de tratamento irão consumir

esses recursos de forma equivalente. Além disso, os custos das insulinas bolus não foram computados.

A identificação dos custos foi realizada por macrocusteio (*top-down*). Foram considerados os preços mais recentes registrados no Banco de Preços em Saúde (BPS) ou via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG). Vale salientar que os custos registrados na modalidade de pregão foram preferencialmente escolhidos, porém a modalidade de dispensa de licitação foi aceita nas situações em que não havia nenhum pregão recente (2022 ou 2021). Adicionalmente, nas situações em que não existissem nenhum registro de preço no BPS/SIASG, os sistemas das Secretarias de Estado de saúde (São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Paraná, Bahia, entre outros estados) foram consultados para a obtenção do menor custo, preferencialmente via pregão. Os custos anuais médios para o tratamento do episódio de hipoglicemia grave no âmbito ambulatorial foram obtidos pelos sistemas de informações do SUS (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS [SIGTAP]).

3.2.2.4 Taxa de desconto e horizonte temporal

Em estudos de avaliações econômicas de tecnologias em saúde, é recomendado o uso de uma taxa de desconto tanto nos valores de custo quanto nos de efetividade. Entretanto, não foi utilizada a taxa de 5% para os custos e a efetividade, recomendada pelo MS, pois o universo temporal da análise não seria superior a um ano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

3.2.2.5 Efetividade

Os desfechos finais de efetividade foram a razão custo-efetividade incremental (RCEI) e os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Foi considerado que cada tipo de episódio de hipoglicemia possui uma utilidade relacionada. Portanto, cada nó de chance da árvore de decisão foi associado às diferentes utilidades, que foram coletadas na revisão sistemática relatada no item 5.2.1 do método desta tese.

3.2.2.6 Análise de sensibilidade e softwares

Os resultados obtidos por avaliações econômicas em saúde são sujeitos a incertezas que são justificadas pela limitação dos dados disponíveis sobre a tecnologia em estudo (BERGER, 2003). Para tanto, foram conduzidas análises de sensibilidade determinística e probabilística para avaliar o quanto as incertezas das variáveis interferem no resultado do modelo. A análise determinística foi realizada de forma univariada e apresentada como diagrama de tornado. Para a análise probabilística, foi realizada 1000 simulações, por meio do Método de Monte Carlo, para gerar amostras de iterações entre as variáveis, considerando-se um limiar de disposição de R\$ 40.000/QALY (OLIVEIRA et al., 2022). Foi utilizada a distribuição beta, que apresenta valores aleatórios entre zero e um, para os valores de utilidades. Para os custos, foi usada as distribuições gama ou uniforme, pois os valores não são aleatórios e não podem assumir valores negativos, conforme preconiza-se na literatura. Por fim, para as probabilidades multinomiais, a distribuição Dirichlet foi aplicada (BRIGGS; CLAXTON; SCULPHER, 2006).

O modelo foi construído no *software* Excel®, versão 2209 (build 15629.20208), sendo utilizado o *Virtual Basic for Applications* (macro) (Microsoft Corp., Redmond, WA).

3.2.2.7 Financiamento

Não houve financiamento para este projeto.

4 ARTIGO DE RESULTADOS 1

O artigo de resultados 1 intitulado “*A cross-sectional study of the quality of life of patients living with type 1 diabetes treated with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin and the implications*” foi suprimido para não infringir os direitos autorais cedidos ao periódico científico no qual o artigo foi publicado. O artigo foi publicado no *Journal of Pharmaceutical Health Services Research*, volume 12 (edição 3), páginas 332-342, em setembro de 2021 (ANEXO 6). Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/jphsr/rmab021>>.

5 ARTIGO DE RESULTADOS 2

O artigo de resultados 2 intitulado “*A cross-sectional study of quality of life among Brazilian adults with type 1 diabetes treated with insulin glargine: Findings and Implications*” foi suprimido para não infringir os direitos autorais cedidos ao periódico científico no qual o artigo foi publicado. O artigo foi publicado *on-line* na *Clinical Diabetes*, volume 40 (edição 3), páginas 312-326, em julho de 2022 (**ANEXO 7**). Disponível em: <<https://doi.org/10.2337/cd21-0068>>.

6 ARTIGO DE RESULTADOS 3

Título: Análogos de insulina humana de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca) *versus* insulina NPH para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 1: Uma Revisão Sistemática de Avaliações Econômicas e Análise de Custo-Utilidade⁵

⁵ Artigo proposto para publicação na revista *Pharmacoeconomics* (JCR = 4.981).

RESUMO

Fundo: As insulinas glargina (IGla), degludeca (IDeg) e detemir (IDet) foram introduzidas na prática clínica como uma alternativa à insulina NPH para o tratamento da pessoa vivendo com diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1).

Objetivo: O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática (RS) de avaliações econômicas (AEs) que compararam IGla U100, IGla U300, IDeg e IDet entre si ou em comparação à insulina NPH em pessoas vivendo com DMT1. Além disso, o custo-utilidade dos tratamentos foi estimado.

Método: Foi realizada uma RS (PROSPERO: CRD42021241571) em seis bases de dados em 09 de março de 2021. Não foi feita nenhuma restrição de data, mas apenas artigos em inglês, espanhol e português foram elegíveis. Além disso, foram feitas buscas completares. A avaliação da qualidade dos relatos foi realizada pelo *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS). Em seguida, uma AE, com modelagem do tipo árvore de decisão, com ciclo e horizonte temporal de um ano, foi construída para estimar o custo-utilidade das taxas de hipoglicemias grave, noturna e não grave em pessoas vivendo com DMT1 tratadas com NPH; IGla U100; IGla U300; IDeg; ou IDet. Os resultados clínicos (efetividade e utilidade) foram obtidos com os dados da RS das AEs. Os custos foram estimados em BRL, adotando-se a perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil como pagador, por macrocusteio (*top-down*). Os desfechos da AE foram a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas (DSA) e probabilística (PSA) com todos os parâmetros.

Resultados: A RS identificou 25 estudos de AEs. Os estudos, em sua maioria, foram realizados no Reino Unido (32%, $n = 8$) e eram do tipo árvore de decisão 48% ($n = 12$). Além disso, a maioria dos estudos 88% ($n = 22$) apresentam conflito de interesse, foram patrocinados pela indústria, obtiveram RCEI favoráveis aos análogos de insulina (IGla U100, IGla U300, IDeg e IDet) e não utilizaram *checklist* para escrever o relato. Os itens do CHEERS continham alguma preocupação em 100% ($n = 25$) dos relatos e a IDet *versus* NPH (48%, $n = 12$) foram os tratamentos mais comparados. O caso-base da AE demonstrou que os resultados de efetividade (QALY) são limítrofes entre as cinco tecnologias comparadas. Entretanto, os resultados de custos foram diferentes. A DSA e a PSA confirmaram a robustez dos resultados do caso-base.

Conclusão: A RS demonstrou que as RCEI geralmente favorecem o patrocinador do estudo. Além disso, há problemas na qualidade dos relatos das AEs. Em relação ao modelo econômico, os resultados de efetividade (QALY) indicaram que não há diferenças entre os tratamentos, sendo o custo incremental a principal diferença entre eles.

Postos-chave para tomadores de decisão

- O diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1) é uma doença crônica e cara. Os análogos de insulina humana de ação prolongada glargina (IGla), degludeca (IDeg) e detemir (IDet) foram desenvolvidos para serem uma alternativa terapêutica à insulina NPH, pois mimetizam a insulina endógena. Em 2019, o Brasil incorporou os quatro análogos (IGla U100, IGla U300, IDeg e IDet) ao rol de medicamentos financiados publicamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), porém a incorporação foi feita sem uma avaliação econômica completa. Vale salientar que existem diferenças consideráveis de preço entre a insulina NPH e os análogos de insulina no Brasil e em outros países de baixa e média renda.
- A revisão sistemática de avaliações econômicas demonstrou que a maioria dos estudos não utilizou *checklist* para escrever o relato. Consequentemente, essas avaliações foram classificadas com alguma preocupação nos itens do *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS). Em decorrência disso, o item de síntese de evidência foi classificado como de baixa qualidade nos relatos dos estudos. Esse achado precisa ser trabalhado pelas revistas que aceitam avaliações econômicas, pois há uma grande perda na qualidade das informações dos parâmetros do modelo. Ademais, os estudos patrocinados pela indústria obtiveram resultados de razão de custo-efetividade incremental sempre favoráveis ao patrocinador.
- Os achados da análise de custo-utilidade indicaram que não há diferença, em termos de efetividade (QALY), entre os tratamentos comparados, sendo o custo incremental a principal diferença entre eles. Nesse sentido, o Ministério da Saúde do Brasil deveria priorizar uma segunda linha de tratamento para o DMT1 que favoreça a sustentabilidade do SUS.

1 INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crônica que requer cuidados médicos contínuos, além de ser cara tanto para as pessoas que convivem com ela quanto para os governos e a sociedade. Além disso, provoca impacto direto na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos indivíduos [1–3]. Em 2021, aproximadamente 537 milhões de adultos viviam com DM em todo o mundo [4], estando um número considerável de pessoas com DM vivendo em países de baixa e média renda [5]. Estima-se que 738 milhões de pessoas viverão com DM até 2045 [4], impulsionado pelo aumento das taxas de incidência [6]. Como resultado, a carga econômica mundial do DM deve aumentar entre US\$ 2,1 e US\$ 2,5 trilhões até 2030, incluindo custos diretos e indiretos, equivalente a 2,2% do Produto Interno Bruto (PIB) em mais de 100 países [7,8].

Entre os subtipos do DM, o diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1) representa entre 5-10% dos casos [4]. No entanto, sua incidência e sua prevalência vêm crescendo globalmente [9,10]. No ano de 2019, foram estimados mais de 1,1 milhão de adolescentes em todo mundo vivendo com DMT1, incluindo mais de 600.000 crianças menores de 15 anos [11]. O principal tratamento do DMT1 é a insulinoterapia, pois esse subtipo é resultado da destruição das células β -pancreáticas, que são produtoras da insulina endógena [12]. Desde a descoberta da insulina, há mais de 100 anos, houve vários avanços tecnológicos no processo e na modificação da molécula de insulina humana, sendo um dos principais a criação dos análogos de insulina endógena (de ação rápida, prolongada e ultraprolongada) [13].

Os análogos de insulina humana de ação prolongada (glargina [IGla U100] e detemir [IDet]) e de ação ultraprolongada (IGla U300 e degludeca [IDeg]) foram desenvolvidos com o objetivo de mimetizar a insulina endógena e, com isso, reduzir os episódios de hipoglicemia (i.e., grave, noturna e não grave) entre os pacientes com DMT1, sendo uma alternativa à insulina NPH [14]. Entretanto, IGla U100, IGla U300, IDeg e IDet são alternativas terapêuticas consideravelmente mais caras do que a insulina NPH [15,16]. Logo, trata-se de uma fonte de preocupação importante para as autoridades de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) e para a sustentabilidade dos Sistemas Nacionais de Saúde (NHS), especialmente entre os países de baixa e média renda, incluindo o Brasil, onde a disponibilidade de insulinas pode ter limitações de acesso importantes para os pacientes com DMT1 [5,8,10,17].

Nesse cenário, a maioria das agências de ATS do mundo recomendaram a incorporação dos análogos de insulina humana aos seus respectivos NHS [18–25]. No Brasil, apesar de vários estudos apresentarem, na prática, achados controversos e variáveis em relação à extensão do benefício clínico com análogos de insulina de ação prolongada [26–36], a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) recomendou a incorporação, em 2019, dos quatro análogos (IGla U100, IGla U300, IDeg e IDet). Todavia, a recomendação da Conitec foi feita sem um estudo de avaliação econômica (AE) completo [37,38].

Os estudos de AEs (e.g., análise de custo-utilidade [ACU]) são ferramentas importantes para as autoridades de ATS, pois o provimento de tecnologias em saúde, de forma universal, leva às mais diversas tensões entre a sustentabilidade do sistema e a equidade. Portanto, o risco de tomar decisões equivocadas na cobertura de tecnologias financiadas publicamente pode ser mitigado com AEs [39,40]. Assim, a sustentabilidade econômica dos sistemas de saúde é garantida pela avaliação da extensão dos benefícios das novas tecnologias e dos seus respectivos custos [41,42]. Vale salientar que os estudos de AE das agências de ATS são uma parte crítica do processo de tomada de decisão, pois os achados estão intimamente ligados ao acesso, seja por meio da recusa completa em reembolsar a tecnologia, seja pela priorização de subgrupos de pacientes [40].

Tendo em vista as controvérsias recentes [29,33] sobre o papel e o valor dos análogos de insulina humana de ação prolongada e a falta de uma AE no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil, o objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente a literatura sobre os estudos de AE que compararam os análogos de insulina humana (IGla U100, IGla U300, IDet e IDeg) entre si ou comparação à insulina NPH na pessoa vivendo com DMT1. Além disso, este estudo também avaliou o custo-utilidade, sob a perspectiva do SUS, dos tratamentos com IGla U100, IGla U300, IDet e IDeg em comparação à insulina NPH na pessoa vivendo com DMT1.

2. MÉTODO

2.1 Revisão sistemática de modelos econômicos

2.1.1 Checklist e protocolo

Esta revisão sistemática foi desenvolvida de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Tabela S1) [43] e registrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) (CRD42021241571) [44]. Além disso, foram seguidas as recomendações, propostas em uma série de três artigos metodológicos [45–47], para a condução de revisões sistemáticas de AEs, que são: 1) o início de uma revisão sistemática; 2) a identificação de estudos; 3) a extração dos dados, a avaliação da qualidade metodológica e a comparabilidade; 4) o relato dos resultados; 5) e a discussão e a interpretação dos achados.

2.1.2 Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis qualquer tipo de estudo de AE (i.e., análise de custo-efetividade [ACE], ACU, análise de custo-benefício [ACB] e análise de custo-minimização [ACM]) com qualquer abordagem de modelagem (e.g., árvore de decisão, Markov, microsimulação, simulação de eventos discretos, entre outros estudos) que avaliaram os custos e as consequências dos tratamentos para DMT1. Os estudos de AE poderiam comparar: análogos de insulina humana (IGla U100, IGla U300, IDet e IDeg) entre si, isolados ou associadas aos análogos de insulina humana de ação rápida (asparte [IAsp]; lispro [ILis] e glulisina [IGlu]) e/ou outras terapias não farmacológicas; insulina NPH isolada ou associada à insulina humana regular ou insulina humana de ação rápida (IAsp, ILis e IGlu); e/ou outras terapias não farmacológicas. Além disso, os estudos que avaliaram os biossimilares das insulinas de referência também foram incluídos. Os desfechos primários priorizados foram razão custo-efetividade incremental (RCEI) e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Já os secundários foram custos incrementais e custo-benefício, anos de vida ganhos (LY).

Revisões sistemáticas de AE, estudos de impacto orçamentário, estudos primários (e.g., ensaio clínico randomizado, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos, caso-controle, entre outros estudos), resumos de congresso, relatórios técnicos de agências de ATS (*technology appraisal*), estudos que avaliaram exclusivamente bombas de infusão de insulina ou outras terapias não farmacológicas foram excluídos. Vale salientar que os resumos de congressos e aos relatórios de agências de ATS foram usados para buscar os estudos completos.

2.1.3 Bases de dados e estratégia de busca

Em 09 março de 2021, as seguintes bases de dados foram consultadas: EMBASE, MEDLINE (PubMed), *The Cochrane Library*, SCOPUS, *Web of Science*, *Center for Reviews and Dissemination* (CRD). Além disso, foi realizada uma busca manual no periódico *Value in Health* e uma busca complementar nas referências dos estudos incluídos no final da triagem, bem como uma busca na literatura cinzenta (Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações e no Catálogo de Teses e Dissertações). Nos casos em que os estudos apresentaram alguma restrição de acesso, os autores foram contatados por *e-mail* e via plataforma *ResearchGate* (<https://www.researchgate.net/>). Apenas os estudos publicados em inglês, espanhol e português foram incluídos na revisão sistemática. No entanto, nenhuma restrição de data foi aplicada na busca, i.e., a busca foi feita desde a criação de cada base até março de 2021.

Foram utilizadas diversas combinações conforme os termos indexados nas bases de dados e os seus sinônimos, a exemplo de DMT1, IGla, IDet, IDeg, NPH, ACE, ACU, ACB e ACM. Vale salientar que, para não perder nenhuma publicação importante, foram utilizadas estratégias de busca sensíveis, assim como em outras revisões sistemáticas [48,49]. As estratégias de busca estão disponíveis na Tabela S2 do Material Suplementar Eletrônico (MSE).

2.1.4 Triagem

Inicialmente, os estudos foram alocados em uma única base de dados para a exclusão de duplicatas pelo *software EndNote, version 20* (*Clarivate Analytics*; <https://www.endnote.com>). Posteriormente, a base, unificada e sem duplicatas, foi implementada no *Rayyan*, um aplicativo *Web* desenvolvido para realizar revisão sistemática (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão) [50]. Depois, dois revisores (BDF e PHRFA) independentes fizeram a triagem dos títulos e dos resumos (fase 1) bem como dos textos completos (fase 2). As discrepâncias foram resolvidas por consenso entre os dois revisores (BDF e PHRFA).

2.1.5 Extração

Após a triagem e a inclusão final dos estudos, uma combinação de dois revisores (PHRFA e KHDO; PHRFA e MSA; ou PHRFA e RLM-J), de forma independente, extraíram os dados por meio de um questionário elaborado na plataforma *Google Forms*. As discrepâncias foram resolvidas por consenso entre os revisores. O questionário incluiu perguntas sobre as seguintes variáveis: 1) características gerais dos estudos; 2) características metodológicas dos estudos; 3)

e resultados dos estudos. Essas categorias de informações são descritas com mais detalhes nas subseções seguintes. Para fins de adequação, o questionário passou por teste piloto e treinamento dos pesquisadores. Além disso, o questionário dispunha de um texto instrutivo e exemplos de respostas para cada variável coletada (*codebook*).

2.1.5.1 Características gerais dos estudos

Foram prospectadas as seguintes informações: primeiro autor, ano, nome e principal patrocinador do estudo, conflitos de interesse (COI), filiação dos autores, informações sobre o nome e o escopo do periódico, bem como era exigido algum *checklist* de relato para publicação do estudo de AE.

2.1.5.2 Características metodológicas dos estudos

Foram prospectadas as seguintes características: *checklist* para escrita do relato, desfechos primários e secundários avaliados, perspectiva da AE, desenho de estudo, modelagem usada, horizonte temporal, taxas de desconto, moeda, limiar de disposição a pagar (*willingness-to-pay* — WTP), tratamentos comparados, análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA).

2.1.5.3 Resultados dos estudos

Foram prospectados os seguintes resultados: RCEI, QALY, LY e o custo incremental total.

2.1.6 Análise dos dados

Realizou-se uma síntese narrativa dos dados prospectados nos estudos de AE. As tabelas, os quadros e as figuras foram estruturados com base no país em que os estudos foram desenvolvidos, o ano de publicação, as intervenções e os comparadores. Os resultados das RCEIs foram corrigidos para a inflação 2022. Posteriormente, para facilitar a comparação dos resultados econômicos dos diferentes estudos de avaliações econômicas, os resultados das RCEIs foram convertidos para o valor do dólar americano (USD) de 2022, bem como os deflatores de preços implícitos para o PIB e pela paridade de poder de compra (PPP) [51,52]. Com base no teorema central do limite, os valores dos RCEIs foram demonstrados pela média

(desvio padrão — DP) e seus respectivos limites superiores e inferiores (intervalo de confiança - IC95%). Adicionalmente, os resultados das RCEIs foram reportados pelo valor mínimo, primeiro quartil, mediana ou segundo quartil (intervalo interquartil — IQR), terceiro quartil e o valor máximo [53].

2.1.7 Qualidade do relato

A qualidade do relato, dos estudos de AE incluído na revisão sistemática, foi julgada por meio dos critérios do *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) 2013 [54]. O CHEERS 2013 [54] possui 24 itens e 6 seções: título e resumo (2 itens); introdução (1 item); métodos (14 itens); resultado (4 itens); discussão (1 item); e outros (2 itens). Assim como em outra recente revisão sistemática de AEs [55], o instrumento foi adaptado para que fosse possível realizar um julgamento dos itens da seguinte forma: “Sim - alta qualidade do relato e todas as recomendações solicitadas foram apresentadas no item”; “Não - baixa qualidade no relato e nenhuma das recomendações solicitadas foram apresentadas no item”; “Algumas preocupações nos relatos e as recomendações foram parcialmente apresentadas no item”. O julgamento da qualidade do relato foi realizado por uma combinação de dois revisores (PHRFA e KHDO; PHRFA e MSA; PHRFA e RLM-J) e as discrepâncias foram resolvidas por consenso entre eles. Vale salientar que não foi realizado nenhum escore geral das 6 seções do instrumento CHEERS 2013 e dos seus 24 itens, porém o número de vezes que os itens foram julgados como “Sim”, “Não” e “Algumas preocupações” foi descrito nos resultados na forma de uma figura [55].

2.2 Modelo econômico

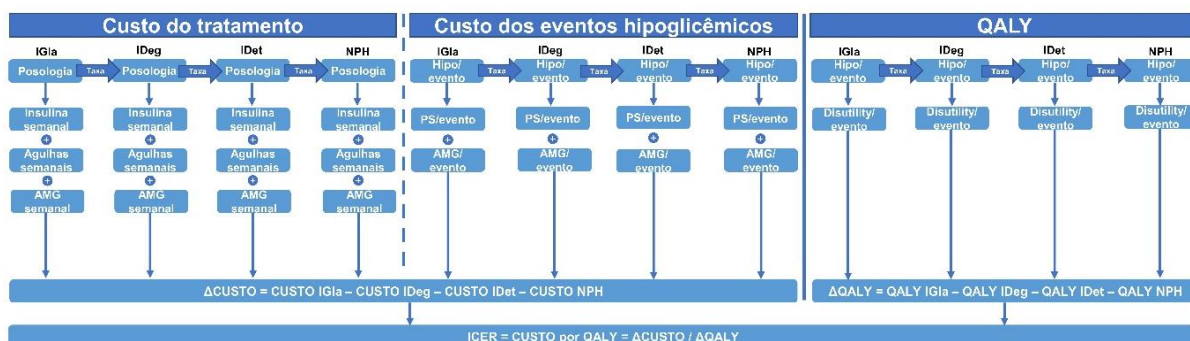
2.2.1 Checklist e plano de análise econômica

O modelo econômico foi conduzido conforme as Diretrizes de AE do MS do Brasil e do novo CHEERS 2022 [56,57] (Tabela S5). Nenhum protocolo com o plano de análise econômica foi registrado, pois o modelo foi planejado e executado anteriormente ao CHEERS 2022. No entanto, o modelo foi publicado na plataforma *Mendeley Data* (DOI: 10.17632/vpxxzrrgby.1).

2.2.2 Visão geral, descrição, estrutura e justificativa modelo

Foi conduzido um estudo de AE, com modelagem do tipo árvore de decisão, com um único ciclo anual, para estimar o custo-utilidade das taxas de hipoglicemias grave, noturna e não grave da pessoa vivendo com DMT1 tratada com: NPH; IGla U100; IGla U300; IDeg; e IDet. Com base na revisão sistemática, descrita anteriormente na subseção 2.1 deste artigo, foi escolhida a abordagem de modelagem *The Short-Model*, publicada e validada por Ericsson *et al.*, (2013) [58], para a condução da ACU. Este modelo concentra-se em parâmetros que serão relevantes já no primeiro ano do DMT1, e.g.: doses de insulina e agulhas para aplicação, taxas de hipoglicemia, QVRS e automonitoramento do DMT1. A ACU foi concebida para combinar o custo incremental dos tratamentos (NPH; IGla U100; IGla U300; IDeg; e IDet) e os seus respectivos benefícios (QALY) [58]. Cada um dos ramos da árvore definiu a distribuição inicial dos pacientes em cada tipo de hipoglicemia (i.e., grave, noturna e não grave). Conseqüentemente, nenhum paciente ficou no ramo sem hipoglicemia. Ao final de cada ramo, os custos foram contabilizados de acordo com cada estratégia de tratamento para cada de tipo hipoglicemia. A estrutura completa do modelo é mostrada na Figura 6.

Figura 6. Visão geral do modelo de análise de custo-utilidade.



Legenda: IGla = insulina glargina; IDeg = insulina degludeca; IDet = insulina detemir; NPH = insulina *Neutral Protamine* Hegedorn; QALY = qualidade de vida relacionada à saúde; AMG = automonitoramento da glicemia; PS = atendimento dos profissionais de saúde.

O modelo econômico (*Short-Model*) foi o escolhido, pois os ensaios clínicos randomizados da última década têm um nível semelhante de controle glicêmico (HbA1c) entre os tratamentos para o DMT1, i.e., os estudos são desenhados para um alvo glicêmico específico. Conseqüentemente, espera-se que as reduções da HbA1c nos estudos do tipo *treat-to-target* sejam as mesmas entre os grupos de tratamento e, assim, não são esperadas diferenças na eficácia entre os tratamentos com insulina, principalmente em termos de complicações micro e macrovasculares. Nesse sentido, os desenhos de estudos *treat-to-target* avaliam as possíveis utilidades das tecnologias em saúde comparando-se resultados secundários, e.g.: episódios de

hipoglicemia, eventos adversos, adesão do paciente, QVRS, entre outros resultados capazes de fornecer informações clinicamente relevantes [59]. Logo, a modelagem de curto prazo (*Short-Model*), baseada em episódios de hipoglicemia, é mais apropriada do que uma modelagem de longo prazo com base no controle da HbA1c e nas complicações micro e macrovasculares do DMT, pois não há diferenças nos estudos *treat-to-target* para esses desfechos [59,60].

2.2.3 População do estudo

Com base nos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), foi simulado um paciente adulto, maior de 18 anos, com DMT1, peso mediano de 70 kg [61]. Vale salientar que outras características (e.g., complicações micro e macrovasculares, uso de outros medicamentos, entre outros aspectos) não são relevantes para o tipo de modelo simulado.

2.2.4 Comparadores

O presente modelo considerou a comparação das estratégias de tratamento do DMT1 elencadas a seguir.

- NPH;
- IGla U100;
- IGla U300;
- IDeg; e
- IDet.

Os análogos de insulina humana (IGla U100; IGla U300; IDeg; e IDet) foram os escolhidos, pois foram incorporados em 2019 e são a segunda linha de tratamento do DMT1 no SUS. No entanto, até o final do ano de 2021, o MS do Brasil ainda não tinha conseguido adquirir nenhum desses medicamentos [62]. Tal dificuldade de aquisição pode ser explicada, em partes, pela incorporação dos análogos ter sido atrelada ao mesmo custo da insulina NPH com a caneta aplicadora [37,38]. Adicionalmente, em setembro de 2022, a Conitec avaliou novamente a manutenção dos análogos de insulina humana (IGla U100; IGla U300; IDeg; e IDet) no SUS [63]. O novo relatório técnico da Conitec apontou para algumas questões de ajustes posológicos entre as insulinas humanas e análogos de insulinas humanas, bem como a barreira do custo de atrelado a insulina NPH como principal problema para a compra pelo Departamento de

Logística do MS e pelo Departamento de Assistência Farmacêutica do MS [63]. Vale salientar que a Conitec manteve os análogos no SUS nesta nova avaliação [63]. Nesse contexto, a insulina NPH continua sendo o único medicamento oferecido no SUS pelo MS do Brasil, pois o MS continua sem comprar os análogos de insulinas humanas no final do ano de 2022. Ademais, a incorporação foi realizada sem a confecção de um modelo econômico completo com uma comparação direta contra a tecnologia disponível no SUS, insulina NPH [37]. Vale salientar que, quando são oferecidas no SUS, fazem parte de protocolos estaduais e, portanto, o custo é 100% dos Estados do Brasil (e.g., Minas Gerais).

Para estimar a quantidade de UI, para um paciente adulto com 70 kg, foram seguidas as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do DMT1 do MS do Brasil [64]. O PCDT recomenda que a dose da insulina basal diária deve variar de 30% a 50% da dose total de insulina utilizada na tentativa de mimetizar a secreção endógena de insulina em adultos. À vista disso, foi assumida a média da dose total da insulina basal, i.e., 40% da dose diária de um adulto com 70 kg. Além disso, o PCDT define que o regime posológico da insulina NPH é de 3x/dia e dos análogos de insulina humana é de 1x/dia. Recentemente, no novo relatório da Conitec, houve uma recomendação de correção posológica [63], i.e., 1 UI administrada de IGla equivaleria à 1,25 UIs de insulina NPH e a cada 1 UI de IDeg, o consumo equivalente de insulina NPH seria de 1,33 UIs. Dessa forma, foram administradas 28 UIs/1x/dia nos pacientes tratados com IGla U100, IGla U300, IDeg e IDet. Por fim, aplicando a média 1,29 UIs da correção posológica (IGla e IDeg), os pacientes foram tratados com insulina NPH com 36,2 UIs 3x/dia [63]. As posologias completas são apresentadas na Tabela S6 do MSE.

2.2.5 Contexto e localização

O estudo foi desenvolvido no contexto do sistema de saúde do Brasil, o SUS. A Constituição Federal de 1988 (CF), no seu artigo 196, estabelece que a saúde é direito de todos os cidadãos e dever do Estado, sendo garantida mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doenças [65]. Isso levou à criação do SUS, bem como aos seus princípios de universalidade, integralidade e participação social [66]. O SUS, que completou 34 anos de existência em 2022, possui um esquema de financiamento público, sendo dividido entre os governos federal, estadual e municipal. Além disso, o acesso aos serviços de saúde (atenção primária, secundária e terciária) são gratuitos e universais e o seu financiamento decorre dos impostos dos cidadãos brasileiros [67,68]. No entanto, o acesso a medicamentos do

Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF/SUS) exige a abertura de um procedimento administrativo e os pacientes estão sujeitos aos critérios de inclusão estabelecidos nos PCDTs do MS ou dos estados do Brasil [64]. No caso dos análogos de insulina humana (IGla U100, IGla U300, IDeg ou IDet), por exemplo, o PCDT estabelece os seguintes critérios de inclusão: uso prévio de insulina NPH e de uma insulina análoga ação rápida (IAsp, ILis e IGlu) por pelo menos três meses; e episódios hipoglicemia grave ou hipoglicemia não graves repetida (≥ 2 por semana) ou hipoglicemias noturnas repetidas (≥ 1 por semana) ou mau controle persistente da HbA1 [64]. Cumpre ressaltar que 75% dos brasileiros dependem exclusivamente do SUS para ter acesso aos serviços de saúde. Os outros 25% da população brasileira possuem plano de saúde, porém esses indivíduos também têm direito ao acesso aos serviços de saúde do SUS, direito garantido pela CF [69].

2.2.6 Perspectiva, horizonte temporal e taxa de desconto

Como a perspectiva adotada foi a do SUS como pagador, foram incluídos todos os custos diretos médicos cobertos pelo sistema público de saúde. Não foi utilizada a taxa de 5% para os custos e a efetividade, recomendada pelo MS do Brasil, pois o universo temporal da análise foi de 1 ano no caso-base e nas análises de sensibilidade [56]. Vale salientar que, por não se tratar de modelo de decisão de Markov, não foram aplicados ajustes de meio de ciclo.

2.2.7 Seleção, medição e avaliação dos desfechos

2.2.7.1 Hipoglicemia

Com base na revisão sistemática de AE, descrita anteriormente na subseção 2.1 no método deste artigo, as frequências dos episódios de hipoglicemia grave, noturna e não grave foram estimadas. Adicionalmente, de forma arbitrária, os dados de dois estudos transversais brasileiros [62,70] foram adicionados para compor a média. Foram utilizadas as médias gerais das frequências de hipoglicemia grave, noturna e não grave dos modelos econômicos de cada tratamento analisado: NPH; IGla U100; IGla U300; IDeg; e IDet. As estimativas das hipoglicemias, as variações de 20%, as distribuições estatísticas e as referências estão descritas na Tabela 1.

2.2.7.2 Utilidades

Os valores das utilidades, para cada tipo hipoglicemia, foram estimados com base na revisão sistemática descrita anteriormente na subseção 2.1 do método deste artigo. A utilidade média sem hipoglicemia foi de 0.821 [58,60,71–81]. Desse valor, foram aplicadas as taxas de desutilidades médias para a obtenção das utilidades para cada tipo de hipoglicemia, que são: hipoglicemia grave de 0.756 (0.604-0.907); hipoglicemia noturna de 0.804 (0.643-0.964); e hipoglicemia não grave de 0.815 (0.652-0.978). Vale salientar que os mesmos estudos adicionados nas taxas hipoglicemia também foram incluídos para a obtenção das utilidades médias [62,70]. As estimativas das utilidades, as variações de 20%, a distribuição estatística usada e as referências estão descritas na Tabela 1.

2.2.7.3 Custos

Os custos, para cada alternativa terapêutica e para os tipos de hipoglicemia, foram levantados na moeda brasileira (BRL), adotando-se a perspectiva do SUS, por macrocusteio (*top-down*). Para tanto, foram consideradas fontes oficiais de informação sobre valores de aquisição e administração das tecnologias analisadas no modelo econômico, bem como os valores relacionados ao tratamento dos episódios de hipoglicemia. Sempre que possível, as compras do Departamento de Logística do MS, na modalidade pregão, foram adotadas.

Os custos das insulinas, agulhas, lancetas e tiras reagentes (usadas no automonitoramento com o glicosímetro), do soro glicosado e do glucagon foram obtidos em consulta do Banco de Preços em Saúde (BPS) ou por meio do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG via BPS) [82]. Vale salientar que os preços registrados na modalidade de pregão foram preferencialmente escolhidos, porém a modalidade de dispensa de licitação foi aceita nas situações em que não havia nenhum pregão recente (i.e., certames ocorridos entre 2021 e 2022). Foram usados os menores e os mais recentes custos entre as duas plataformas (BPS ou SIASG via BPS). Adicionalmente, o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP) [83] foi consultado para a obtenção dos procedimentos para o tratamento dos episódios de hipoglicemia grave no âmbito ambulatorial.

Conforme demonstrado na subseção 2.2.4 no método deste artigo, os custos anuais para os pacientes tratados com análogos de insulina humana (IGla U100, IGla U300, IDeg ou IDet) foram baseados em um tratamento de 24 UIs/1x/dia. Já os pacientes tratados com insulina NPH

foram tratados com 36,12 UIs/3x/dia. Os detalhes dos custos estão disponíveis na Tabela S7 do MSE. Ao final, o custo anual com as agulhas para a administração das insulinas com a caneta foi incorporado ao custo final dos tratamentos com as insulinas, sendo que o custo unitário por agulha foi de BRL 1,30 [82]. Para os análogos de insulina humana foi utilizada 1 agulha por dia e para a insulina NPH foram utilizadas 3 agulhas por dia. Os detalhes dos custos anuais totais com as agulhas estão disponíveis na Tabela S8 do MSE. As estimativas dos custos com tratamento das insulinas, as variações de 20%, a distribuição estatística usada e as referências estão descritas na Tabela 1.

Segundo o PCDT do DMT1 e as Diretrizes Brasileiras de Diabetes [64,84], os pacientes precisam fazer de três a quatro testes de automonitoramento por dia. Nesse sentido, foi assumido que os pacientes tratados com insulina NPH iriam precisar de quatro testes de automonitoramento e os tratados com análogos de insulina humana (IGla U100, IGla U300, IDeg ou IDet) de três testes. O custo de cada teste de automonitoramento foi composto por uma tira reagente de BRL 0,31/unidade e de uma lanceta BRL 0,14/unidade [82]. Para os pacientes com episódios de hipoglicemia noturna e não grave, foi considerado um teste de automonitoramento adicional para fins controle dos episódios de hipoglicemia. Assim, o custo total é de BRL 0,45/automonitoramento. Os detalhes dos custos anuais totais do automonitoramento com insulina NPH e com os análogos de insulina humana estão disponíveis na Tabela S9 do MSE. As estimativas dos custos do automonitoramento, as variações de 20%, a distribuição estatística usada e as referências estão descritas na Tabela 1.

Cerca de 11% dos pacientes com hipoglicemia grave precisam de tratamento farmacológico [84,85], pois podem chegar inconscientes no pronto atendimento ambulatorial. Os custos do tratamento da hipoglicemia grave com pacientes inconscientes foram estimados com o tratamento contendo: glucagon 1 UI/ml, intravenoso, de BRL 133,00/evento; e soro glicosado, sendo 30 mL de glicose 50% de BRL 0,50, diluídos em 100 mL de soro fisiológico 0,9%, endovenoso, de BRL 5,35/evento. Nesse sentido, o total do tratamento é BRL 5,85/episódio. Os detalhes dos custos anuais totais do tratamento dos episódios de hipoglicemia graves estão disponíveis na Tabela S10 do MSE. Os pacientes inconscientes, tratados farmacologicamente, foram divididos em 30% tratados com glucagon e 70% tratados com soro glicosado, pois uma minoria de indivíduos necessita do hormônio contrarregulador da insulina, glucagon [86]. Os outros 89% pacientes com hipoglicemia grave, considerados conscientes, foram tratados com medidas não farmacológicas, que não foram mensuradas no modelo (i.e., carboidratos de rápida

absorção). Todavia, os custos com o atendimento por profissionais de saúde foram utilizados para ambos os grupos de pacientes (inconscientes e conscientes). Para compor a variável “custo do atendimento com o médico e com outros profissionais de saúde”, os seguintes procedimentos no SIGTAP [83] foram adotados para o tratamento da hipoglicemia grave no SUS: atendimento médico em unidade de pronto atendimento (03.01.06.009-6) de BRL 11,00 e a consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico) (03.01.01.004-8) de BRL 6,30. Isto é, a soma do custo de tratamento é de BRL 17,30/evento. As estimativas dos custos do automonitoramento, as variações de 20%, a distribuição estatística usada e as referências estão descritas na Tabela 1.

Os custos das insulinas, agulhas, tiras reagentes e lancetas foram pesquisados entre 22/04/2021 e 22/10/2022. Já os custos do glucagon, cloreto de sódio e glicose foram pesquisados no período de 01/01/2022 e 24/10/2022. Assim, todos os custos foram executados em certames de 2022. Para fins de transparência com os custos e as datas exatas de cada custo podem ser verificados nas Tabelas S7, S8, S9 e S10.

2.2.8 Desfechos do modelo

As principais medidas de desfechos do modelo econômico foram a RCEI e a QALY.

2.2.9 Pressupostos

Os modelos econômicos são simplificações da realidade, principalmente em doenças crônicas. Nesse sentido, foram assumidos alguns pressupostos de custo e de efetividade, conforme apresentado a seguir.

- Os dois estudos do contexto brasileiro [62,70] não foram obtidos por meio de síntese de evidência, pois não são modelos econômicos, e sim estudos transversais. No entanto, foram adicionados para a obtenção de evidência dos pacientes vivendo com DMT1 no Brasil.
- Para efeitos de cálculo, os custos com a dose diária, recomendada pelo PCDT do DMT1 [64], com insulina humana regular ou análogos de insulina humana de ação rápida (IAsp, ILis e IGlu) não foi usada. Vale salientar que os custos dos análogos de insulina humana de ação rápida não possuem indicações posológicas diferenciadas no PCDT do

DMT1 [64]. Além disso, o modelo econômico (*Short-Model*) é focado nos episódios de hipoglicemia dos análogos de insulina humana (IGla U100; IGla U300; IDeg; e IDet) e nos custos, i.e., os custos dos análogos de insulina humana de ação rápida (IAsp, ILis e IGlu) não são levados em consideração.

- No novo relatório da Conitec houve uma recomendação de correção posológica [63] entre a insulina NPH, a IGla e a IDeg. Assim, 1 UI administrada de IGla equivaleria à 1,25 UIs de insulina NPH; e 1 UI administrada de IDeg seria equivalente à 1,33 UIs de insulina NPH. Nesse contexto, foi assumida a média de 1,29 UIs para realizar a correlação posológica. Em relação à correção posológica da insulina NPH e da IDet, o relatório da Conitec afirma que as insulinas são equivalentes, isto é, 1 UI da IDet é equivalente a 1 UI de insulina NPH. Por fim, a PSA do modelo abarca o custo da insulina NPH com todas as correções posológicas.
- Os custos das consultas médicas periódicas, dos exames, do acompanhamento ambulatorial, do glicosímetro não foram levados em consideração no modelo, pois todos os braços de tratamento consomem esses recursos de forma equivalente, pois são equivalentes no PCDT do DMT1 [64].
- As taxas de episódios de hipoglicemia da IGla U100 e da IGla U300 foram as mesmas, pois não foram encontradas estimativas distintas para as duas tecnologias. No entanto, os custos obtidos no BPS foram diferentes.
- Alguns estudos prospectados na revisão sistemática de AE consideraram uma subdivisão da hipoglicemia não grave diurna e hipoglicemia não grave noturna. Entretanto, em consulta com especialista médico, todos os episódios foram considerados como hipoglicemia não grave, i.e., sem subdivisão por horário do acometimento do episódio.
- Não foi realizada nenhuma determinação da glicemia para cada tipo de episódios de hipoglicemia, i.e., a caracterização ou não, pelos estudos de AE, hipoglicemia grave (glicemia < 50), hipoglicemia noturna (glicemia < 70), hipoglicemia não grave (glicemia entre 50-70), não foi um fator de exclusão. Portanto, os valores exatos de cada estudo não estão disponíveis.

2.2.10 Análise de sensibilidade e software

Considerando-se os vários pressupostos usados na análise do caso-base, foram realizadas análises de sensibilidade unidirecional (DSA) e PSA. Para a condução das análises, foram

considerados valores de amplitude, intervalos de confiança e distribuições de probabilidade estatística. O modelo econômico foi desenvolvido no Microsoft Excel 2020, em linguagem *Visual Basic for Applications* (VBA; macro), com uma planilha padronizada, versão 2202 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) (DOI: 10.17632/vpxxzrrgby.1).

2.2.10.1 Análise de sensibilidade determinística

Todas as estimativas pontuais das variáveis do caso-base foram variadas em 20% na DSA. A insulina NPH foi usada como referência na análise de tornado, pois é a única tecnologia oferecida no SUS atualmente. Todos os parâmetros do modelo foram simulados, de forma unidirecional, usando os limites inferiores e os limites superiores (Tabela 5).

2.2.10.2 Análise de sensibilidade probabilística

A PSA variou simultaneamente todos os parâmetros do modelo dentro de uma faixa provável e avaliou a probabilidade de que os tratamentos com análogos de insulina humana (IGla U100, IGla U300, IDeg ou IDet) seriam mais custo-efetivo em comparação à insulina NPH sob diferentes limiares de custo-efetividade. Vale salientar que, no Brasil, há um limiar de disposição a pagar oficial de BRL 40.000/QALY publicado pelo MS em 2022 [87]. Foram adotadas as seguintes distribuições: dirichlet para as taxas de eventos hipoglicêmicos; uniforme para todos os custos; e beta para as utilidades, bem como foram usados os erros padrão em torno dos parâmetros. Foram conduzidas 1.000 simulações de Monte Carlos. Assim, o gráfico de dispersão no plano de custo-efetividade e as curvas de aceitabilidade foram confeccionadas. Todos os parâmetros estão disponíveis na Tabela 2.

Tabela 1. Principais parâmetros de custo e efetividade adotados no modelo e nas análises de sensibilidade determinística e probabilista.

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Distribuição	Referências
Probabilidade anual de hipoglicemia grave com Glargina U100	0,37	-	-	Dirichlet	[58,60,62,70,72–76,78,81,88–90]
Probabilidade anual de hipoglicemia grave com Glargina U300	0,37	-	-	Dirichlet	[58,60,62,70,72–76,78,81,88–90]
Probabilidade anual de hipoglicemia grave com Degludeca	0,37	-	-	Dirichlet	[58,60,72–75,78,81]
Probabilidade anual de hipoglicemia grave com Detemir	0,23	-	-	Dirichlet	[72,90–93]
Probabilidade anual de hipoglicemia grave com NPH	0,56	-	-	Dirichlet	[70,72,76,89–93]
Probabilidade anual de hipoglicemia noturna com Glargina U100	0,17	-	-	Dirichlet	Pressuposto
Probabilidade anual de hipoglicemia noturna com Glargina U300	0,17	-	-	Dirichlet	Pressuposto
Probabilidade anual de hipoglicemia noturna com Degludeca	0,35	-	-	Dirichlet	Pressuposto
Probabilidade anual de hipoglicemia noturna com Detemir	0,52	-	-	Dirichlet	Pressuposto
Probabilidade anual de hipoglicemia noturna com NPH	0,08	-	-	Dirichlet	Pressuposto
Probabilidade anual de hipoglicemia não grave com Glargina U100	0,46	-	-	Dirichlet	[58,60,70,73–75,78,81,88]
Probabilidade anual de hipoglicemia não grave com Glargina U300	0,46	-	-	Dirichlet	[58,60,70,73–75,78,81,88]
Probabilidade anual de hipoglicemia não grave com Degludeca	0,28	-	-	Dirichlet	[58,60,73–75,78,81,88]
Probabilidade anual de hipoglicemia não grave com Detemir	0,25	-	-	Dirichlet	[91,92,94,95]
Probabilidade anual de hipoglicemia não grave com NPH	0,36	-	-	Dirichlet	[70,81,89,91,92,94]
Custo anual com Glargina U100	BRL 1.124,84	BRL 899,87	BRL 1.349,81	Uniforme	[82]
Custo anual com Glargina U300	BRL 1.785,27	BRL 1.428,21	BRL 2.142,32	Uniforme	[82]
Custo anual com Degludeca	BRL 3.677,96	BRL 2.942,37	BRL 4.413,55	Uniforme	[82]
Custo anual com Detemir	BRL 2.450,25	BRL 1.960,20	BRL 2.940,30	Uniforme	[82]
Custo anual com NPH	BRL 1.875,56	BRL 1.500,44	BRL 2.250,67	Uniforme	[82]
Custo anual da automonitorização glicêmica análogos	BRL 494,10	BRL 395,28	BRL 592,92	Uniforme	[82]
Custo anual da automonitorização glicêmica humanas	BRL 658,80	BRL 527,04	BRL 790,56	Uniforme	[82]
Custo da automonitorização glicêmica extra	BRL 0,45	BRL 0,36	BRL 0,54	Uniforme	[82]
Custo do tratamento com soro glicosado	BRL 5,85	BRL 4,68	BRL 7,02	Uniforme	[82]
Custo do tratamento com glucacon	BRL 133,00	BRL 106,40	BRL 159,60	Uniforme	[82]
Custo do atendimento com o médico e com outros profissionais de saúde	BRL 17,30	BRL 13,84	BRL 20,76	Uniforme	[83]
Utilidade com hipoglicemia grave	0.756	0.604	0.907	Beta	[58,60,62,70,72–75,78,79,81,88,89,92,96]
Utilidade com hipoglicemia noturna	0.804	0.643	0.964	Beta	[58,62,89,96]
Utilidade com hipoglicemia não grave	0.815	0.652	0.978	Beta	[60,62,70,73–75,78,80,81,88,89,91–96]

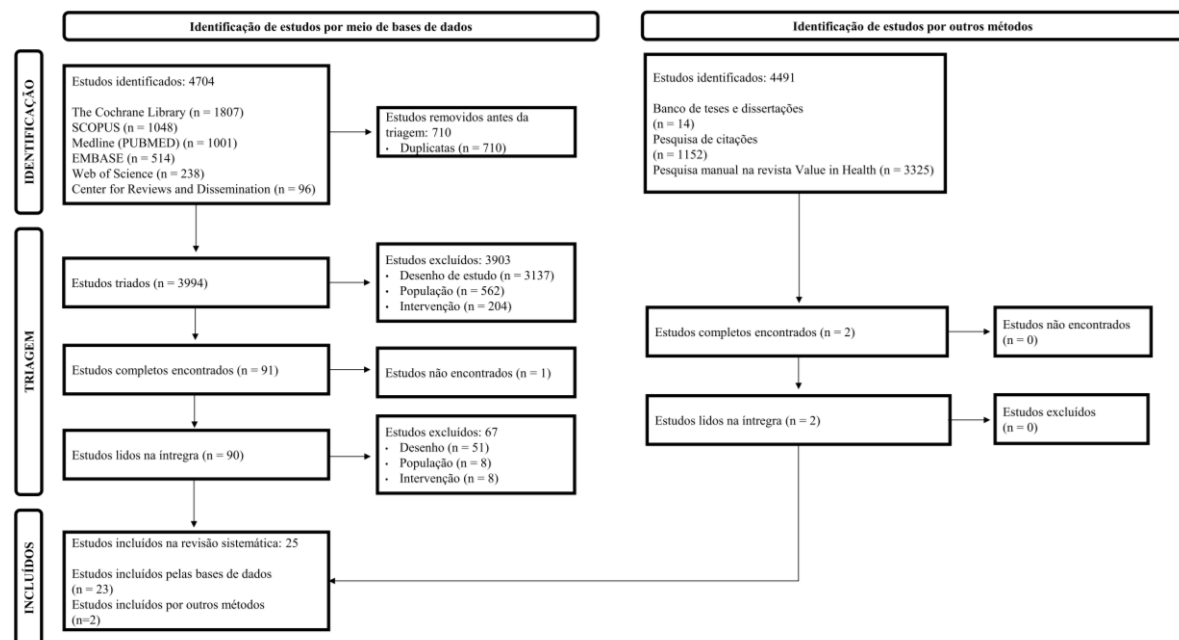
3. RESULTADOS

3.1 Revisão sistemática

3.1.1 Busca

As bases de dados retornaram 4.704 estudos e, após a remoção de duplicatas e a leitura de títulos e resumos (fase 1), 91 estudos foram selecionados para a leitura completa (fase 2), mas 1 não foi encontrado. Assim, apenas 90 estudos foram para a fase 2. A maioria dos estudos foram excluídos por não apresentarem o desenho de estudo adequado (Tabela S3). Os métodos complementares de busca (i.e., literatura cinzenta, busca completar nas referências dos estudos incluídos na fase 2 e busca manual na *Value in Health*) identificaram uma tese de doutorado e um estudo completo. Por fim, 25 estudos foram incluídos [58,60,71–81,88–99], tendo sido encontrados 23 estudos por meio da estratégia de busca nas bases de dados [58,60,71–76,78–81,89–99], e dois por meio de métodos complementares de busca [77,88] (Figura 7).

Figura 7. Fluxograma do processo de identificação, triagem e inclusão dos estudos da revisão sistemática.



3.1.2 Características gerais dos estudos

Os estudos incluídos foram publicados entre os anos de 2003 e 2019 [58,60,71–81,88–99]. No entanto, a maioria dos estudos 64% ($n = 16$) foram publicados nos últimos dez anos (2012–2019) [58,60,72–75,77,78,80,81,88,89,93–95,98]: o estudo mais antigo foi publicado por Rubio-Terrés *et al.*, (2003) [79] e os dois mais recentes foram publicados por Darbà *et al.*, (2019) [88] e Russel-Szymczy *et al.*, (2019) [60]. O Reino Unido foi o lugar com o maior número de estudos incluídos (32%, $n = 8$) [72–75,91,94–96]. Em relação ao desenho de estudo, 100% dos estudos foram ACU e, conseqüentemente, o desfecho QALY foi o mais usado [58,60,71–81,88–99]. As modelagens mais utilizadas foram a árvore de decisão (48%, $n = 12$) [58,60,73–75,78,81,88,93–95,98], seguida por Markov (44%, $n = 11$) [71,72,76,77,79,80,90–92,97,99] (Tabela 6).

A maioria dos modelos econômicos (92%, $n = 22$) [60,71–76,78,80,81,88–92,94–99] foram publicados e validados anteriormente, sendo os seguintes os mais citados: Ericsson *et al.*, (2013) [58], *The Short-Model* (36%, $n = 9$) [60,73–75,78,81,88,95,98]; e Palmer *et al.*, (2004) [100], *The CORE Diabetes Model* (32%, $n = 8$) [71,72,76,90–92,97,99] (Tabela 2). Adicionalmente, os modelos econômicos podem ser divididos em “glicocêntricos” (48%, $n = 12$) [71,72,76,77,79,89–92,96,97,99], na medida em que são parametrizados pelas diferenças no controle glicêmico (HbA1c) entre as insulinas, e os modelos econômicos “hipoglicênicos” (52%, $n = 13$) [58,60,73–75,78,80,81,88,93–95,98], i.e., focados exclusivamente nas frequências dos episódios de hipoglicemia e nas diferenças de custos da administração das insulinas.

Cerca de 88% ($n = 22$) dos estudos [60,71–81,88,89,91–96,98,99] usaram a perspectiva do pagador para conduzir os modelos econômicos. A perspectiva do NHS foi a mais usada (52%, $n = 13$) [72–75,78–80,88,91,94–96]. O horizonte temporal, adotado no caso-base dos modelos, variou entre um ano e até o final da vida (*life-time*). Aproximadamente 88% ($n = 22$) dos estudos apresentaram conflito de interesse e foram patrocinados pela indústria farmacêutica [58,60,73–76,78–81,88–99], sendo o principal patrocinador a Novo Nordisk (72%, $n = 18$) [58,60,73–75,78,80,81,88,90–95,97–99]. De uma maneira geral, por um lado, os estudos utilizaram um limiar de WTP (92%, $n = 23$) para confeccionar as análises de sensibilidade [58,60,71–78,80,81,88,90–99], bem como dois tipos de análise de sensibilidade (DSA e PSA) (80%, $n = 20$) [58,60,71–75,78,80,81,88,89,91–93,95–99]; por outro lado, a maioria dos estudos não utilizaram *checklist* para escrever o relato (88%, $n = 22$) [58,60,71,73–76,78,80,81,88–99] (Tabela 6).

Os tratamentos mais comparados nos estudos foram: IDet vs. NPH (48%, $n = 12$) [71,72,77,80,90–95,97,99]; IDeg vs. IGla U100 (40%, $n = 10$) [58,60,72–75,78,81,88,98]; e IGla U100 vs. NPH (28%, $n = 7$) [71,72,76,77,79,89,96] (Figura 8).

Figura 8. Tratamentos comparados nas avaliações econômicas.

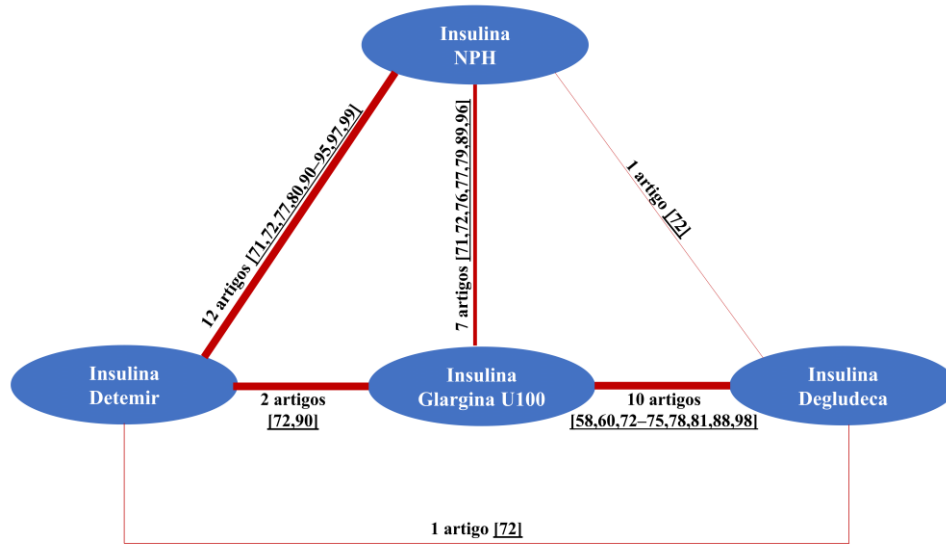


Tabela 2. Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudos	Modelagem	Nome do modelo	País	Perspectiva do pagador	Horizonte temporal (caso-base)	Conflitos de interesse	Financiamento	Checklist	Desfechos	Willingness-to-pay threshold	Análise de sensibilidade
Palmer <i>et al.</i> , (2004) [91]	Markov	The CORE Diabetes Model. Palmer <i>et al.</i> , (2004) [100]	Reino Unido	UK NHS	Life-time	Sim	Novo Nordisk	NR	RCEI, QALY e custos	EUR 30.000/QALY	PSA e DSA
McEwan <i>et al.</i> , (2007) [96]	Eventos Discretos	DES model Palmer <i>et al.</i> , (2000) [101]	Reino Unido	UK NHS	40 anos	Sim	Sanofi	NR	RCEI, QALY e custos	EUR 30.000/QALY	PSA e DSA
Evans <i>et al.</i> , (2015) [73]	Árvore de Decisão	The Short-Model Ericsson <i>et al.</i> , (2013) [58]	Reino Unido	UK NHS	1 ano	Sim	Novo Nordisk	NR	RCEI, QALY e custos	EUR 30.000/QALY	PSA e DSA
Evans <i>et al.</i> , (2017) [74]	Árvore de Decisão	The Short-Model Ericsson <i>et al.</i> , (2013) [58]	Reino Unido	UK NHS	1 ano	Sim	Novo Nordisk	NR	RCEI, QALY e custos	EUR 30.000/QALY	PSA e DSA
Evans <i>et al.</i> , (2018) [75]	Árvore de Decisão	The Short-Model Ericsson <i>et al.</i> , (2013) [58]	Reino Unido	UK NHS	1 ano	Sim	Novo Nordisk	NR	RCEI, QALY e custos	EUR 30.000/QALY	PSA e DSA
Dawoud <i>et al.</i> , (2017) [72]	Markov	The CORE Diabetes Model. Palmer <i>et al.</i> , (2004) [100]	Reino Unido	UK NHS	Life-time	Não	NICE	Sim	RCEI, QALY e custos	EUR 30.000/QALY	PSA e DSA

Estudos	Modelagem	Nome do modelo	País	Perspectiva do pagador	Horizonte temporal (caso-base)	Conflitos de interesse	Financiamento	Checklist	Desfechos	Willingness-to-pay threshold	Análise de sensibilidade
Pollock <i>et al.</i> , (2018) [95]	Árvore de Decisão	The Short-Model Ericsson <i>et al.</i> , (2013) [58]	Reino Unido	<i>UK NHS</i>	1 ano	Sim	Novo Nordisk	NR	RCEI, QALY e custos	EUR 30.000/QALY	PSA e DSA
Rubio-Terrés <i>et al.</i> , (2003) [79]	Markov	Próprio*	Espanha	<i>Spanish NHS</i>	9 anos	Sim	Sanofi	Sim	RCEI, QALY e custos	NR	DSA
Morales <i>et al.</i> , (2015) [94]	Árvore de Decisão	Valentine <i>et al.</i> , (2012) [93]	Espanha	<i>Spanish NHS</i>	1 ano	Sim	Novo Nordisk	NR	RCEI, QALY e custos	EUR 30.000/QALY	DSA
Mezquita-Raya <i>et al.</i> , (2017) [78]	Árvore de Decisão	The Short-Model Ericsson <i>et al.</i> , (2013) [58]	Espanha	<i>Spanish NHS</i>	1 ano	Sim	Novo Nordisk	NR	RCEI, QALY e custos	EUR 30.000/QALY	PSA e DSA
Grima <i>et al.</i> , (2007) [76]	Markov	The CORE Diabetes Model. Palmer <i>et al.</i> , (2004) [100]	Canadá	<i>Canadian Ministry of Health</i>	36 anos ou <i>Life-time</i>	Sim	Sanofi	NR	RCEI, QALY, LY e custos	CAD 50.000/QALY	DSA
Tunis <i>et al.</i> , (2009) [92]	Markov	The CORE Diabetes Model. Palmer <i>et al.</i> , (2004) [100]	Canadá	<i>Canadian Provincial Government</i>	60 anos	Sim	Novo Nordisk	NR	RCEI, QALY e custos	CAD 50.000/QALY	PSA e DSA
Cameron and Bennett (2009) [71]	Markov	The CORE Diabetes Model. Palmer <i>et al.</i> , (2004) [100]	Canadá	<i>Ministry of health or a single-payer insurance provider</i>	60 anos	Não	CADTH	NR	RCEI, QALY e custos	CAD 50.000/QALY	PSA e DSA

Estudos	Modelagem	Nome do modelo	País	Perspectiva do pagador	Horizonte temporal (caso-base)	Conflitos de interesse	Financiamento	Checklist	Desfechos	Willingness-to-pay threshold	Análise de sensibilidade
Valentine <i>et al.</i> , (2011) [97]	Markov	The CORE Diabetes Model. Palmer <i>et al.</i> , (2004) [100]	Suécia	<i>Healthcare payer and societal</i>	50 anos	Sim	Novo Nordisk	NR	RCEI, QALY, LY e custos	SEK 500.000/QALY	PSA e DSA
Ericsson <i>et al.</i> (2013) [58]	Árvore de Decisão	Próprio*	Suécia	<i>Societal perspective and healthcare payer</i>	1 ano	Sim	Novo Nordisk	NR	RCEI, QALY e custos	SEK 500.000/QALY	PSA e DSA
Cardoso <i>et al.</i> , (2016) [80]	Markov	Valentine <i>et al.</i> , (2012) [93]	Portugal	<i>Portuguese NHS</i>	1 ano	Sim	Novo Nordisk	NR	RCEI, QALY e custos	EUR 24.163/QALY	PSA e DSA
Darbà <i>et al.</i> , (2019) [88]	Árvore de Decisão	The Short-Model Ericsson <i>et al.</i> , (2013) [58]	Portugal	<i>Portuguese NHS</i>	5 anos	Sim	Novo Nordisk	NR	RCEI, QALY e custos	EUR 30.000/QALY	PSA e DSA
Valentine <i>et al.</i> , (2006) [90]	Markov	The CORE Diabetes Model. Palmer <i>et al.</i> , (2004) [100]	Estados Unidos da América	<i>Medicare</i>	35 anos	Sim	Novo Nordisk	NR	RCEI, QALY e custos	USD 25.00/QALY	PSA
Pfohl <i>et al.</i> , (2012) [89]	Eventos Discretos	DES model Palmer <i>et al.</i> , (2000) [101]	Alemanha	<i>Statutory Health Insurance</i>	40 anos	Sim	Sanofi	NR	RCEI, QALY, LY e custos	NR	PSA e DSA
Laranjeiras (2017) [77]	Markov	Próprio*	Brasil	<i>Brazilian NHS (SUS)</i>	<i>Life-time</i>	NR	NR	Sim	RCEI, QALY e custos	BRL 28.876–BRL 86.628 /QALY	DSA

Estudos	Modelagem	Nome do modelo	País	Perspectiva do pagador	Horizonte temporal (caso-base)	Conflitos de interesse	Financiamento	Checklist	Desfechos	Willingness-to-pay threshold	Análise de sensibilidade
Pollock and Tikkanen (2017) [81]	Árvore de Decisão	The Short-Model Ericsson <i>et al.</i> , (2013) [58]	Dinamarca	<i>Danish healthcare payer</i>	1 ano	Sim	Novo Nordisk	NR	RCEI, QALY e custos	EUR 30.000/QALY (~DKK 224.000)	PSA e DSA
Lalić <i>et al.</i> , (2018) [98]	Árvore de Decisão	The Short-Model Ericsson <i>et al.</i> , (2013) [58]	Sérvia	<i>Serbian Health Insurance Fund</i>	1 ano	Sim	Novo Nordisk	NR	RCEI, QALY e custos	RSD 1.785.642/QALY	PSA e DSA
Russel-Szymczy <i>et al.</i> , (2019) [60]	Árvore de Decisão	The Short-Model Ericsson <i>et al.</i> , (2013) [58]	Bulgária	<i>Bulgarian National Health Insurance Fund</i>	1 ano	Sim	Novo Nordisk	NR	RCEI, QALY e custos	BGN 39.619/QALY	PSA e DSA
Gschwend <i>et al.</i> , (2009) [99]	Markov	The CORE Diabetes Model. Palmer <i>et al.</i> , (2004) [100]	Bélgica, França, Alemanha, Itália e Espanha	<i>Public pharmacies of Belgium, Germany, Spain or national health authorities and health-care payers</i>	50 anos	Sim	Novo Nordisk	NR	RCEI, QALY, LY e custos	EUR 50.000/QALY	PSA e DSA
Valentine <i>et al.</i> , (2012) [93]	Árvore de Decisão	Próprio*	Dinamarca, Suécia, Finlândia e Holanda	<i>Danish Medicines Agency in Denmark, Pharmaceutical Benefits Board in Sweden, Ministry of Social Affairs and Health in Finland, and Ministry of Health, Welfare and Sport in the Netherlands</i>	1 ano	Sim	Novo Nordisk	NR	RCEI, QALY e custos	EUR 100.000/QALY	PSA e DSA

*O modelo é original e não havia sido publicado anteriormente.

Legenda: CADTH = Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; DAS = análise de sensibilidade determinística; LYs = anos de vida ganhos; NHS = National Health System; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; NR = não relata; PSA = análise de sensibilidade probabilística; QALY = anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI = Razão de Custo-Efetividade Incremental; SUS = Sistema Único de Saúde; UK = United Kingdom.

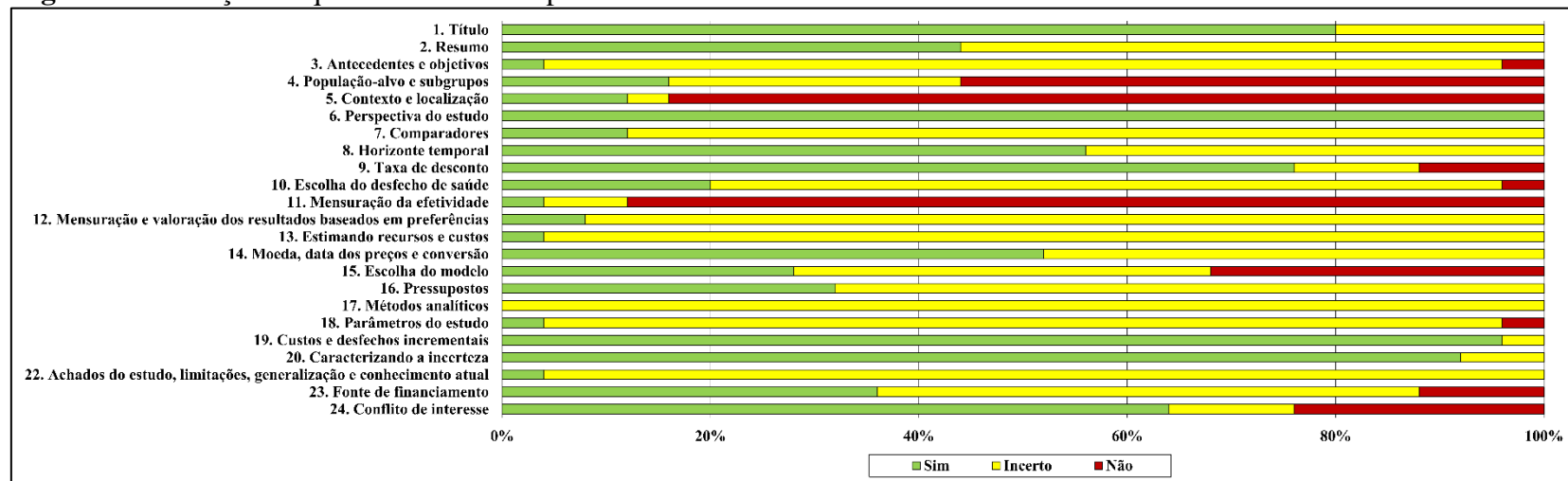
3.1.3 Perfil dos periódicos

Os artigos de AE foram publicados em 15 periódicos diferentes, porém o *site* do artigo publicado por Rubio-Terrés *et al.*, (2003) [80] não foi localizado. Nesse sentido, apenas 14 *sites* de periódicos foram encontrados e verificados. O periódico com o maior número de publicações de estudos de AE foi o “*Journal of Medical Economics*” (35%; $n = 5$). Em relação ao escopo, cerca de 43% ($n = 6$) não mencionava ou não deixava claro se os estudos de AE estavam priorizados nos interesses dos editores da revista em “*Aims and scope*”. Do ponto de vista de exigência de *checklist* de relato, a maioria das revistas (78%; $n = 11$) não contavam com essa informação de forma clara no tópico “*Instructions for Authors*”. Das revistas que mencionavam em seu escopo que aceitavam estudos de AE como uma prioridade editorial ($n = 8$), cerca de 37,5% ($n = 3$) solicitavam o CHEERS para a conformidade do relato para publicação.

3.1.4 Qualidade dos relatos

No geral, os estudos [58,60,71–81,88–99] apresentaram alguma preocupação nos relatos dos 24 itens do CHEERS 2013 [54]. Mais de 60% dos estudos incluídos nessa revisão sistemática fizeram um relato adequado dos itens 1, 6, 9, 19, 20 e 24 do CHEERS 2013. No entanto, 80% dos estudos não relataram os itens 5 (contexto e localização) e 11 (mensuração da efetividade) de forma adequada (Figura 9). O julgamento completo dos itens do CHEERS 2013 é apresentado na Tabela S4 do MSE.

Figura 9. Avaliação da qualidade do relato pelo CHEERS 2013.



3.1.5 Resultados da razão de custo-efetividade incremental da revisão sistemática

Para a comparação entre IDet vs. insulina NPH ($n = 26$), a RCEI média foi de USD PPP 14.841,84 (DP: USD PPP 100.880,00; IC95%: USD PPP -22.524,64 a USD PPP 52.208,32). Em relação aos comparadores IDeg vs. IGla U100 ($n = 10$), a RCEI média foi de USD PPP -15.288,78 (DP: USD PPP 41.691,54; IC95%: USD PPP -41.129,46 a USD PPP 10.551,94). Por fim, a RCEI média da comparação IGla U100 vs. insulina NPH ($n = 11$) foi de USD PPP -16.227,29 (DP: 55.622,56; IC95% USD PPP -16.593,54 a USD PPP 49.148,12). Ademais, IDet, IDeg e IGla U100 dominaram seus respectivos comparadores. À vista disso, os estudos patrocinados pela indústria farmacêutica obtiveram resultados de RCEI favoráveis às novas tecnologia avaliadas, i.e., a empresa Novo Nordisk, produtora da IDet e IDeg [58,60,73–75,78,80,81,88,90–95,97–99], e a Sanofi, produtora da IGla U100 [76,79,89,96]. De uma maneira geral, os resultados do caso-base foram sustentados pelas DSA e PSA dos estudos de AE. Os resultados completos são apresentados nas Tabelas S11, S12 e S13 do MSE.

3.2 Avaliação Econômica

3.2.1 Caso-base

Os achados do caso-base sugerem que a efetividade em termos de QALY são semelhantes entre os cinco tratamentos, sendo a principal diferença entre eles os custos incrementais das insulinas. Em comparação ao tratamento com insulina NPH, a IGla U100 e IGla U300, foram *cost saving* (Tabela 4). Já as insulinas IDeg e IDet em comparação à insulina NPH apresentaram resultados incrementais de BRL 2,5 milhões/QALY e BRL 462 mil/QALY, respectivamente.

Tabela 3. Sumário dos custos e das consequências do caso-base.

Comparadores	Custos	QALY	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI*
NPH	BRL 2.382,28	0,06505	-	-	-
Glargina U100	BRL 1.627,40	0,06591	-BRL 754,88	0,00086	<i>Cost saving</i>
Glargina U300	BRL 2.287,82	0,06591	-BRL 94,45	0,00086	<i>Cost saving</i>
Degludeca	BRL 4.180,51	0,06575	BRL 1.798,23	0,00070	BRL 2.567.907,08
Detemir	BRL 2.949,79	0,06628	BRL 567,51	0,00123	BRL 462.203,39

3.2.2 Análises de sensibilidades

3.2.2.1 Análise de sensibilidade determinística

A PSA confirmou que o custo é a principal diferença entre as insulinas, pois, de uma maneira geral, as RCEIs foram estáveis devido às variações dos parâmetros de efetividade. Para as comparações entre insulina NPH vs. IGla U100 e insulina NPH vs. IGla U300, os parâmetros mais sensíveis foram: o custo da insulina NPH, o custo da IGla U100 e o custo da IGla U300. Já quando a insulina NPH foi comparada com a IDeg os parâmetros mais sensíveis foram os episódios de hipoglicemia não grave com IDeg e os episódios de hipoglicemia noturna com IDeg. Na comparação entre a insulina NPH e a IDet e os episódios de hipoglicemia noturna com a insulina NPH, os episódios de hipoglicemia noturna com IDet e os episódios de hipoglicemia não grave com IDet foram os que mais impactaram a RCEI. As variações das RCEIs estão disponíveis nas Figuras S1, S2, S3 e S4 do MSE.

3.2.2.2 Análise de sensibilidade probabilística

Após a realização de 1.000 simulações de Monte Carlo, observou-se que há uma influência importante da incerteza nos resultados da comparação dos tratamentos com IGla U100, IGla U300 e IDeg, pois estão parcialmente sobrepostos no gráfico de dispersão. Além disso, foi possível notar que a dispersão no eixo da efetividade (QALY) é semelhante entre as tecnologias (Figura 10). Os resultados da curva de aceitabilidade demonstraram que, em comparação à insulina NPH, em qualquer limiar de disposição a pagar (incluindo BRL 40.000/QALY), as outras tecnologias possuem uma probabilidade nula de serem mais custo-efetivas, estando todos os resultados sobrepostos (Figura 11).

Figura 10. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística de todos os tratamentos comparados.

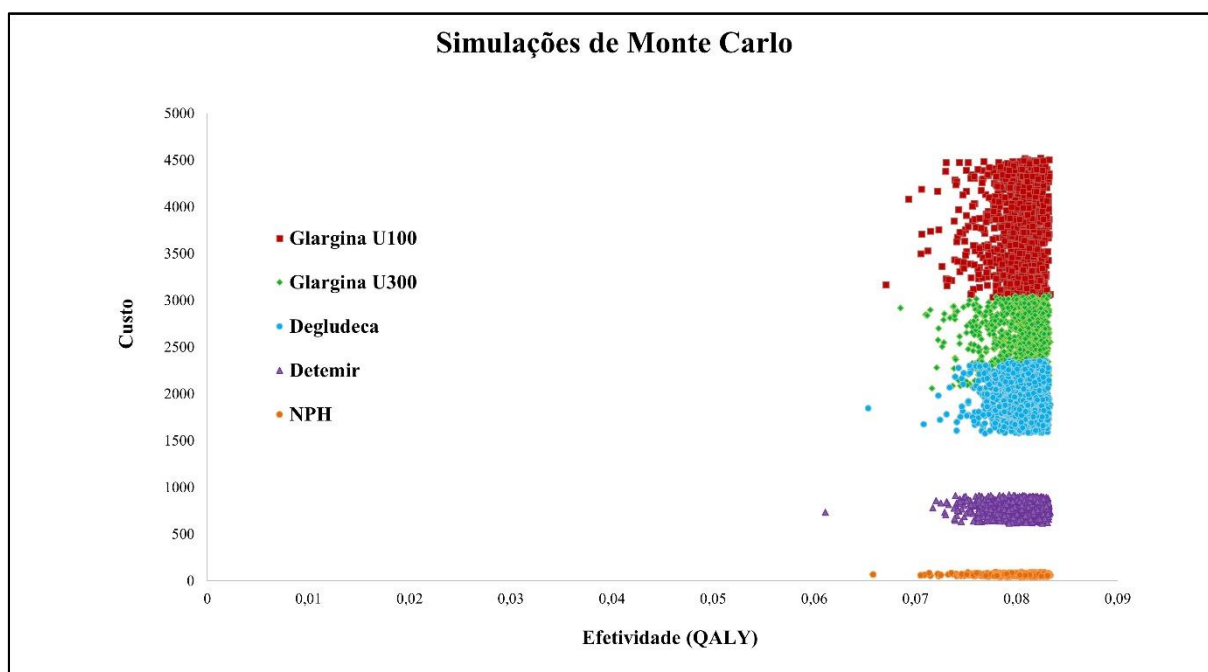
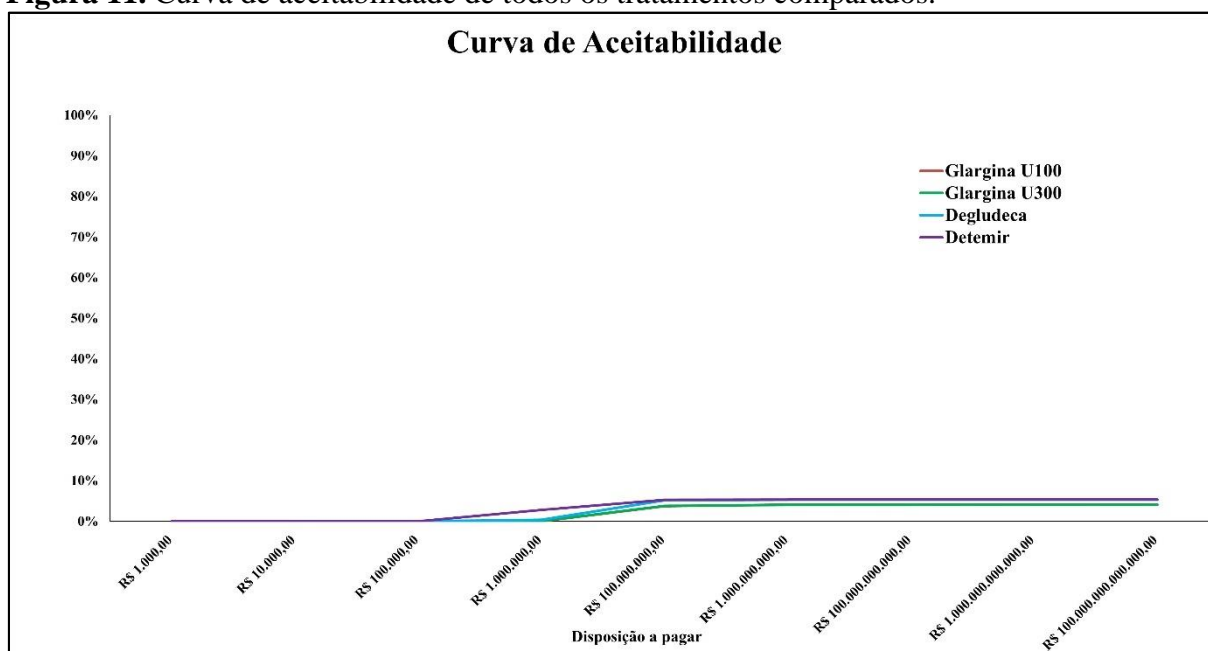


Figura 11. Curva de aceitabilidade de todos os tratamentos comparados.



4 DISCUSSÃO

A maioria dos estudos de AEs, encontrados pela revisão sistemática, foram conduzidos no Reino Unido e na perspectiva do NHS (pagador). Esse resultado não é uma surpresa, visto que o NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), além de ter sido uma das primeiras agência de ATS do mundo, é uma grande fonte de publicação de artigos, relatórios de ATS (incluindo modelos econômicos) e *guidelines*, sendo uma referência para outras agências de ATS no mundo [102–104]. Vale salientar que vem ocorrendo um crescimento acelerado nas publicações de modelos econômicos nos últimos dez anos, incluindo aqueles que avaliam o DMT1 [105,106]. Ademais, houve uma mudança de foco da modelagem do DMT1 nos últimos anos, i.e., de modelos “glicocêntricos” para modelos “hipoglicêntricos” ou de modelos de Markov para as árvores de decisão. Isso pode ser explicado, em parte, pelas iniciativas de grupos de modelagem para DM (e.g. *Mount Hood Diabetes Challenge Network*), pela variabilidade das abordagens sobre as complicações do DMT1 e pelo surgimento dos estudos *treat-to-target* [59,107–111]. Além disso, o número de medicamentos novos e mais caros impulsionaram a confecção de novos modelos econômicos, pois os tomadores de decisão necessitam das melhores evidências clínicas e econômicas para estabelecer prioridades no NHS nos seus respectivos países [112].

Os resultados da revisão sistemática apontam para o não uso de *checklist* para a escrita dos relatos. Mesmo com a criação do Drummond *checklist* em 1996 [113] e de outras ferramentas mais recentes [114], os estudos não utilizaram, em sua maioria, nenhuma metodologia para escrever o relato. Outrossim, as revistas em que os artigos de AE foram publicados na presente revisão sistemática, em sua maioria na área médica, não exigiam nenhum tipo de *checklis* de relato, sendo um achado preocupante. Consequentemente, ao se julgar os relatos, a qualidade foi classificada com algumas preocupações em todos os itens do CHEERS 2013. Além disso, itens sensíveis para a modelagem, como a mensuração da efetividade (responsáveis por povoar e parametrizar os modelos econômicos), foram classificados como de baixa qualidade do relato. Achados semelhantes foram verificados por Frederix *et al.*, (2019) [115]. De uma maneira geral, os autores de modelos econômicos têm dificuldades na escolha de *checklist*, no uso adequado e na interpretação dos achados [115]. Logo, as revistas científicas, que aceitam modelos econômicos no seu escopo editorial, especialmente as revistas das áreas médicas, deveriam recomendar os itens do CHEERS 2022 para a confecção e a submissão dos artigos,

bem como uma maior transparência no código-fonte dos modelos (e.g., VBA) [57], pois há um grande espaço para a melhoria nos padrões de qualidade dos estudos de AE [106].

Em 1999, um estudo publicado pela JAMA discutiu se os COIs poderiam influenciar nos resultados de uma ACE [116]. À época, os achados mais pertinentes foram que estudos financiados pela indústria farmacêutica tiveram quase oito vezes menos chances de chegar em resultados desfavoráveis às novas intervenções propostas em comparação aos estudos com financiamento público, especialmente em oncologia [116]. Além disso, outras hipóteses foram levantadas, como, por exemplo, a principal razão dos resultados positivos das AEs centra-se no fato de que as empresas só patrocinam modelos econômicos com ensaios clínicos com resultados positivos [117]. No entanto, apesar de várias iniciativas para mitigar os COIs (e.g., declaração explícita de pagamentos pela indústria farmacêutica), o problema persiste. Entre os principais pontos incluem-se falhas em divulgar os COIs financeiros; divulgações incompletas e inconsistentes dos COIs; má interpretação do que representa uma divulgação relevante; e a falta de transparência nos modelos econômicos (e.g., VBA) [118,119]. A transparência no COI financeiro não vai impedir os possíveis vieses das AEs, porém ignorar o problema também seria um erro [120]. À vista disso, o CHEERS 2022 deveria tornar-se obrigatório para publicar uma AE (tal como a ferramenta PRISMA para revisões sistemáticas), principalmente se a revista for do campo da economia da saúde, da farmacoeconomia ou de áreas médicas que aceitem estudos de AE. Ademais, a criação de um CHEERS para cada tipo de AE é fundamental, pois um modelo econômico baseado em revisão sistemática (e.g., uma síntese quantitativa por meta-análise indireta ou em pares) é diferente de um modelo econômico *piggyback*.

O modelo econômico demonstrou que não há diferenças relevantes em termos de efetividade (QALY) entre as alternativas terapêuticas comparada na ACU (NPH, IG1a U100, IG1a U300, IDeg e IDet). Os achados do presente modelo econômico foram divergentes da maioria dos estudos (*short-model*) encontrados na revisão sistemática [60,73–75,78,81,88,95,98], ou seja, os resultados do *short-model* foram sempre favoráveis às novas tecnologias. No entanto, os resultados incrementais de QALY foram semelhantes ao do presente modelo, i.e., o ganho em termos de efetividade é baixíssimo. Esses resultados podem ser explicados, em parte, pela forma como o modelo foi parametrizado, pois foram utilizadas as médias dos episódios de hipoglicemia, o que mitigou os resultados positivos dos ensaios clínicos. No entanto, o presente modelo, na perspectiva do SUS, obteve resultados semelhantes ao de Dawound *et al.*, (2017) [72], uma vez que IDet obteve um resultado ligeiramente mais favorável no que se refere à

efetividade, mas sem significância clínica. Adicionalmente, ainda há uma controvérsia entre os análogos de insulina humana em andamento, já que o estudo de Hemmingsen *et al.*, (2021) [29], em uma recente revisão sistemática da Cochrane, afirma que não houve uma diferença clara quando se compara IGla com a insulina NPH para morte, QVRS, episódios de hipoglicemia grave e noturna, reações adversas graves, complicações não fatais do DM (e.g., ataques, acidente vascular cerebral) e HbA1c. No entanto, outra revisão sistemática, conduzida por Tricco *et al.*, (2021) [33], chegou a uma conclusão diferente, pois as insulinas de ação ultraprolongada (IGla U300 e IDeg) e as insulinas de ação prolongada (IGla U100 e IDet) foram superiores à insulina NPH quanto a redução da HbA1c, ganho de peso, episódios de hipoglicemia grave e noturna. Vale salientar que o PCDT do DMT1 estabeleceu que não há indicação preferencial entre os análogos de insulina humana à insulina humana. Além disso, o PCDT do DMT1 faz uma consideração sobre o modesto benefício clínico dos análogos de insulina de ação prolongada em pacientes com episódios recorrentes de hipoglicemia [64]. Isto posto, os análogos de insulina de ação prolongada são a segunda linha de tratamento no SUS [64], pois parece que poucos pacientes podem obter benefícios incrementais com o tratamento. Outrossim, os achados do presente modelo foram semelhantes aos discutidos pela Conitec [64]. Ademais, os resultados de custos foram mais impactantes do que a efetividade (QALY) no presente modelo. As DSA e PSA confirmaram os achados do caso-base, pois os resultados das RCEIs foram bastante impactados pelos custos e quase nada pela efetividade (QALY).

5 LIMITAÇÕES

Este estudo possui algumas limitações. Embora tenha sido usada uma estratégia de busca sensível, como em outras revisões sistemáticas publicadas anteriormente [121–124], é possível que alguns estudos tenham sido perdidos no processo. Adicionalmente, os critérios de inclusão dos artigos foram restritos aos idiomas inglês, espanhol e português. Nesse sentido, alguns estudos, em países com NHS e com idiomas fora do escopo, foram excluídos no processo de triagem (Tabela S3). O CHEERS foi adaptado e utilizado para avaliar a qualidade dos relatos dos estudos prospectados na revisão sistemática. Entretanto, a ferramenta não foi criada originalmente para isso, assim, os resultados devem ser interpretados com cautela. Além disso, os valores originais das RCEI encontrados nos estudos de AE na revisão sistemática foram convertidos para USD PPP e corrigidos pela inflação. À vista disso, as estimativas podem não refletir a realidade de cada país analisado.

Todo modelo econômico é uma representação simplificada da realidade, especialmente em doenças crônicas. Assim, por mais que sejam realizadas DSA e PSA, há dúvidas sobre os parâmetros (e.g., os episódios de hipoglicemia da IDeg vs. IGla U300, dos biossimilares da IGla U100 vs. IGla U300, IDet e IDeg). Os custos dos tratamentos não farmacológicos de pacientes conscientes em unidades de pronto atendimento não foram simulados (e.g., aporte nutricional padronizado por um nutricionista); não foram simulados episódios de cetoacidose diabética; não foram simuladas complicações da hipoglicemia grave; o horizonte do temporal foi de um ano, assim, há incertezas no que se refere a esses resultados no longo prazo; não foi realizada uma meta-análise dos dados para alimentar o modelo. No entanto, os dados dos ensaios clínicos randomizados, utilizados para parametrizar os estudos prospectados na revisão sistemática, eram heterogêneos e uma meta-análise talvez não fosse possível.

Por fim, o presente estudo possui vários pontos fortes. Primeiramente, é a primeira revisão sistemática de AE que sintetizou a evidência de todos os tratamentos (i.e., NPH, IGla U100, IGla U300, IDet e IDeg) para pacientes com DMT1. Em segundo lugar, é um modelo econômico inédito, na perspectiva do Brasil, que avaliou todas as insulinas disponíveis para o tratamento do DMT1. Em terceiro lugar, os resultados do modelo econômico podem auxiliar o MS do Brasil na priorização de recursos e na escolha de um análogo de insulina humana que apresente uma RCEI economicamente mais vantajosa, pois o MS ainda não conseguiu comprar as tecnologias e fez uma nova análise para tentar resolver problema. Finalmente, os achados do estudo podem fornecer informações úteis para ajudar a orientar futuras políticas e planejamento para o tratamento de DMT1 no Brasil e mais amplo com os análogos de insulina humana, especialmente porque os preços provavelmente cairão com o aumento da oferta e a regulamentação dos biossimilares no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e MS (e.g., Abasaglar da Eli Lilly, Glargilin da Biomm e outras).

6 CONCLUSÃO

A revisão sistemática demonstrou que os resultados da RCEI geralmente favorecem o patrocinador do estudo. Além disso, há problemas na qualidade dos relatos das avaliações econômicas do DMT1, especialmente no item de síntese da evidência no CHEERS. Assim, é necessário aumentar o nível de padronização e de conformidade das AEs. Ademais, os periódicos, que aceitam modelos econômicos, deveriam aumentar o nível de exigência em

relação à transparência dos parâmetros dos modelos e ao cumprimento de *checklist* para relato dos estudos.

Em relação ao modelo econômico, os resultados de efetividade em termos de QALY apontaram para uma similaridade entre os tratamentos, sendo o custo incremental a principal diferença. Esses resultados foram sustentados nas análises de sensibilidade (DSA e PSA). Conseqüentemente, não há plausibilidade para a priorização de um determinado análogo de insulina humana para a segunda linha de tratamento do DMT1 no SUS. Assim, o MS do Brasil poderia negociar o preço e escolher a tecnologia que mais favoreça a sustentabilidade do sistema, principalmente com a introdução e a regulamentação de mais biossimilares de insulinas no mercado.

7. DECLARAÇÃO DE TRANSPARÊNCIA

Nenhuma ajuda editorial foi solicitada para a preparação deste artigo.

8. REFERÊNCIAS

1. 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;17:109–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14737167.2017.1292852>
2. Chan JCN, Lim L-L, Wareham NJ, Shaw JE, Orchard TJ, Zhang P, et al. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *Lancet* [Internet]. Elsevier BV; 2021;396:2019–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620323746>
3. Rwegerera GM, Moshomo T, Gaenamang M, Oyewo TA, Gollakota S, Rivera YP, et al. Health-related quality of life and associated factors among patients with diabetes mellitus in Botswana. *Alex J Med* [Internet]. Informa UK Limited; 2018;54:111–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1016/j.ajme.2017.05.010>
4. International Diabetes Federation. IDF DIABETES ATLAS 10th edition 2021 [Internet]. International Diabetes Federation (IDF). 2021 [cited 2022 Mar 13]. Available from: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
5. Mainul H, Salequl I, Abdullahi Rabi A, Ibrahim Haruna S, Sylvia O, Zubair Mahmood K, et al. Utilization and expenditure on long-acting insulin analogs among selected middle-income countries with high patient co-payment levels: Findings and implications for the future. *J Basic Appl Pharm Sci* [Internet]. Open Science Publishers LLP; 2020; Available from: https://japsonline.com/abstract.php?article_id=3422&sts=2
6. Liu J, Ren Z-H, Qiang H, Wu J, Shen M, Zhang L, et al. Trends in the incidence of diabetes mellitus: results from the Global Burden of Disease Study 2017 and implications for diabetes mellitus prevention. *BMC Public Health* [Internet]. 2020;20:1415. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-020-09502-x>
7. Bommer C, Sagalova V, Heesemann E, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, et al. Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030. *Diabetes Care* [Internet]. 2018;41:963–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/dc17-1962>

8. Godman B, Haque M, Leong T, Allocati E, Kumar S, Islam S, et al. The Current Situation Regarding Long-Acting Insulin Analogues Including Biosimilars Among African, Asian, European, and South American Countries; Findings and Implications for the Future. *Front Public Health* [Internet]. 2021;9:671961. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2021.671961>
9. Cherubini V, Grimsman JM, Åkesson K, Birkebæk NH, Cinek O, Dovč K, et al. Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents. *Diabetologia* [Internet]. 2020;63:1530–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-020-05152-1>
10. Godman B, Basu D, Pillay Y, Almeida PHRF, Mwita JC, Rwegerera GM, et al. Ongoing and planned activities to improve the management of patients with Type 1 diabetes across Africa; implications for the future. *Hosp Pract* [Internet]. 2020;48:51–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/21548331.2020.1745509>
11. Mardare I, Campbell SM, Meyer JC, Sefah IA, Massele A, Godman B. Enhancing Choices Regarding the Administration of Insulin Among Patients With Diabetes Requiring Insulin Across Countries and Implications for Future Care. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021;12:794363. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.794363>
12. Roep BO, Thomaidou S, van Tienhoven R, Zaldumbide A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2021;17:150–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-020-00443-4>
13. Mathieu C, Martens P-J, Vangoitsenhoven R. One hundred years of insulin therapy. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2021;17:715–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-021-00542-w>
14. Brian G, Biljana T, Eleonora A, Magdalene W, Stuart M, Amanj K, et al. Biosimilars are essential for sustainable healthcare systems; however, key challenges remain as seen with long-acting insulin analogues. *J Basic Appl Pharm Sci* [Internet]. Open Science Publishers LLP; 2022; Available from: https://www.japsonline.com/abstract.php?article_id=3579&sts=2
15. Godman B, Haque M, Kumar S, Islam S, Charan J, Akter F, et al. Current utilization patterns for long-acting insulin analogues including biosimilars among selected Asian countries and the implications for the future. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2021;37:1529–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2021.1946024>
16. Ewen M, Joosse H-J, Beran D, Laing R. Insulin prices, availability and affordability in 13 low-income and middle-income countries. *BMJ Glob Health* [Internet]. 2019;4:e001410. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2019-001410>
17. Godman B, Leong T, Abubakar AR, Kurdi A, Kalemeera F, Rwegerera GM, et al. Availability and Use of Long-Acting Insulin Analogues Including Their Biosimilars across Africa: Findings and Implications. *Intern Med* [Internet]. 2021;11:1–17. Available from: <https://www.longdom.org/open-access/availability-and-use-of-longacting-insulin-analogues-including-their-biosimilars-across-africa-findings-and-implications.pdf>
18. Scottish Medicine Consortium (SMC). Insulin glargine (Lantus®). Aventis SMC No. 11/02 [Internet]. SMC. 2002 [cited 2019 Aug 19]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1859/insuline_glargine_final.pdf
19. Scottish Medicine Consortium (SMC). Insulin degludec (Tresiba®) 100units/mL solution for injection in pre-filled pen or cartridge and 200units/mL solution for injection in pre-filled pen SMC No. (856/13) [Internet]. SMC. 2002 [cited 2021 Apr 8]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1850/insulin_degludec_tresiba_2ndresub_final_july_2016_updated_300716_for_website.pdf
20. Scottish Medicine Consortium (SMC). Insulin detemir 100units/mL, solution for injection in cartridge (Penfill), prefilled pen (FlexPen) and pre-filled pen (InnoLet) (Levemir®). Novo Nordisk Limited SMC No. (856/13) [Internet]. SMC. 2002 [cited 2021 Apr 8]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1852/insulin_detemir_levemir_abbreviated_final_february_2016_for_website.pdf

21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Recommendations | Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE. NICE; 2021 [cited 2022 Mar 14]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17/chapter/1-Recommendations#insulin-therapy-2>.
22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Insulin Glargine: A Long-acting Insulin for Diabetes Mellitus [Internet]. CADTH. 2003 [cited 2022 Mar 14]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/259_insulin_glargine_cetap_e.pdf
23. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Optimal Therapy Recommendations for the Prescribing and Use of Insulin Analogues [Internet]. CADTH. 2009 [cited 2022 Mar 14]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/compus_IA_OT_rec_report.pdf
24. Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). Long-acting insulin analogues: insulin glargine now funded [Internet]. PHARMAC. 2005 [cited 2022 Mar 14]. Available from: <https://pharmac.govt.nz/wwwtrs/ApplicationTracker.php?SearchTerm=glargine>
25. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Insulin glargine, Lantus® [Internet]. PBAC. 2006 [cited 2022 Mar 14]. Available from: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-03/insulin-glargine>
26. Almeida PHRF, Silva TBC, de Assis Acurcio F, Guerra Júnior AA, Araújo VE, Diniz LM, et al. Quality of Life of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using Insulin Analog Glargine Compared with NPH Insulin: A Systematic Review and Policy Implications. *Patient* [Internet]. 2018;11:377–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40271-017-0291-3>
27. Laranjeira FO, de Andrade KRC, Figueiredo ACMG, Silva EN, Pereira MG. Long-acting insulin analogues for type 1 diabetes: An overview of systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* [Internet]. 2018;13:e0194801. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0194801>
28. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Nørgaard K, Perrild H, Christiansen JS, et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2014; 2:553–61. Available from: [10.1016/S2213-8587\(14\)70073-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70073-7)
29. Hemmingsen B, Metzendorf M-I, Richter B. (Ultra-)long-acting insulin analogues for people with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021;3:CD013498. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013498.pub2>
30. Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K. (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020;11:CD005613. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005613.pub4>
31. Dawoud D, O’Mahony R, Wonderling D, Cobb J, Higgins B, Amiel SA. Basal Insulin Regimens for Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Value Health* [Internet]. 2018;21:176–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2017.04.024>
32. Caires de Souza AL, de Assis Acurcio F, Guerra Júnior AA, Rezende Macedo do Nascimento RC, 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* [Internet]. 2014;12:19–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40258-013-0073-6>
33. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Bouck Z, Rodrigues M, Pham B, et al. Comparative Efficacy and Safety of Ultra-Long-Acting, Long-Acting, Intermediate-Acting, and Biosimilar Insulins for Type 1 Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2021;36:2414–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-021-06642-7>
34. 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* [Internet]. 2016;7:241–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-016-0166-y>
35. Silva TBC, Almeida PHRF, Araújo VE, Acurcio F de A, Guerra Júnior AA, Godman B, et al. Effectiveness and safety of insulin glargine versus detemir analysis in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-

- analysis. *Ther Adv Endocrinol Metab* [Internet]. 2018;9:241–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/2042018818781414>
36. Marra LP, Araújo VE, Oliveira GC, Diniz LM, Guerra Júnior AA, Acúrcio F de A, et al. The clinical effectiveness of insulin glargine in patients with Type I diabetes in Brazil: findings and implications. *J Comp Eff Res* [Internet]. 2017;6:519–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.2217/ce-2016-0099>
37. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I [Internet]. Conitec. 2019 [cited 2022 Mar 14]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Insulinas_Analogas_DM1.pdf
38. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Diabetes Mellitus Tipo 1 [Internet]. Conitec. 2019 [cited 2022 Mar 14]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_Diabetes-Mellitus-Tipo-1_CP_51_2019.pdf
39. Drummond MF, Schwartz JS, Jönsson B, Luce BR, Neumann PJ, Siebert U, et al. Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 2008;24:244–58; discussion 362–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1017/S0266462308080343>
40. Drummond M, Tarricone R, Torbica A. Assessing the added value of health technologies: reconciling different perspectives. *Value Health* [Internet]. 2013;16:S7–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2012.10.007>
41. Michael F. Drummond, Mark J. Sculpher, Karl Claxton, Greg L. Stoddart, George W. Torrance. *Methods for The Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press, editor. Oxford: Oxford University Press; 2015.
42. Danzon PM, Drummond MF, Towse A, Pauly MV. Objectives, Budgets, Thresholds, and Opportunity Costs—A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report. *Value Health* [Internet]. 2018;21:140–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.008>
43. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021;372:n71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>
44. Almeida P, Fernandes BD, Dantas de Oliveira KH, Araújo MS, Muniz-Júnior RL, Godman B, et al. Long-acting human insulin analogs (Glargine, Detemir and Degludec) versus NPH insulin for the treatment of patients living with type 1 diabetes mellitus: Protocol for a systematic review of economic evaluations and cost-effectiveness analysis [Internet]. International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO). 2021 [cited 2021 Apr 26]. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021241571
45. van Mastrigt GAPG, Hilgsmann M, Arts JJC, Broos PH, Kleijnen J, Evers SMAA, et al. How to prepare a systematic review of economic evaluations for informing evidence-based healthcare decisions: a five-step approach (part 1/3). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* [Internet]. 2016;16:689–704. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14737167.2016.1246960>
46. Thielen FW, Van Mastrigt G, Burgers LT, Bramer WM, Majoie H, Evers S, et al. How to prepare a systematic review of economic evaluations for clinical practice guidelines: database selection and search strategy development (part 2/3). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* [Internet]. 2016;16:705–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14737167.2016.1246962>
47. Wijnen B, Van Mastrigt G, Redekop WK, Majoie H, De Kinderen R, Evers S. How to prepare a systematic review of economic evaluations for informing evidence-based healthcare decisions: data extraction, risk of bias, and transferability (part 3/3). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* [Internet]. 2016;16:723–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14737167.2016.1246961>
48. Fernandes BD, Foppa AA, Almeida PHRF, Lakhani A, Lima T de M. Application and utility of geographic information systems in pharmacy specific health research: A scoping review. *Res Social Adm Pharm* [Internet]. 2021; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sapharm.2021.11.004>

49. Ávila DL, Nunes NAM, Almeida PHRF, Gomes JAS, Rosa COB, Alvarez-Leite JI. Signaling Targets Related to Antiobesity Effects of Capsaicin: A Scoping Review. *Adv Nutr* [Internet]. 2021;12:2232–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/advances/nmab064>
50. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5:210. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
51. Shemilt I, Thomas J, Morciano M. A web-based tool for adjusting costs to a specific target currency and price year. *Evid Policy* [Internet]. Bristol University Press; 2010;6:51–9. Available from: <http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=1744-2648&volume=6&issue=1&spage=51>
52. Shemilt I, Thomas J, Morciano M. Centre Cost Converter [Internet]. Campbell and Cochrane Economics Methods Group and Evidence for Policy and Practice Information and Co-ordinating Centre. 2019 [cited 2022 Feb 3]. Available from: <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>
53. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation* [Internet]. Oxford University Press, USA; 2006. Available from: https://books.google.com/books/about/Decision_Modelling_for_Health_Economic_E.html?hl=&id=OgJ0lI0t_dkC
54. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 2013;29:117–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1017/S0266462313000160>
55. Gubler-Gut BE, Pöhlmann J, Flatz A, Schwenkglens M, Rohrmann S. Cost-effectiveness of physical activity interventions in cancer survivors of developed countries: a systematic review. *J Cancer Surviv* [Internet]. 2021;15:961–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11764-021-01002-0>
56. Ministério da Saúde. Diretriz de Avaliação Econômica 2ª edição [Internet]. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). 2014 [cited 2020 Sep 3]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/AVE.pdf
57. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMC Med* [Internet]. 2022;20:23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-021-02204-0>
58. Ericsson Å, Pollock RF, Hunt B, Valentine WJ. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. *J Med Econ* [Internet]. 2013;16:1442–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2013.852099>
59. Wangnoo SK, Sethi B, Sahay RK, John M, Ghosal S, Sharma SK. Treat-to-target trials in diabetes. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2014;18:166–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.129106>
60. Russel-Szymczyk M, Valov V, Savova A, Manova M. Cost-effectiveness of insulin degludec versus insulin glargine U100 in adults with type 1 and type 2 diabetes mellitus in Bulgaria. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2019;19:132. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12902-019-0460-6>
61. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sistema IBGE de Recuperação Automática [Internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2010 [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645#resultado>
62. Almeida PHRF, Godman B, dos Santos Nunes-Nogueira V, de Lemos LLP, de Assis Acúrcio F, Guerra-Junior AA, et al. A cross-sectional study of quality of life among Brazilian adults with type 1 diabetes treated with insulin glargine: Findings and implications. *Clin Diabetes* [Internet]. American Diabetes Association; 2022; Available from: <https://diabetesjournals.org/clinical/article/doi/10.2337/cd21-0068/141028/A-Cross-Sectional-Study-of-Quality-of-Life-Among>
63. Conitec. Alteração das Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I [Internet]. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. 2022 [cited 2022 Dec 12]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20221206_relatorio_insulinas_analogas_acao_prolongada.pdf

64. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 1 [Internet]. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). 2019 [cited 2022 Sep 4]. Available from: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria-Conjunta-PCDT-Diabetes-Melito-1.pdf>
65. BRASIL. Constituição da República Federativa do Brasil [Internet]. Senado Federal. 1988 [cited 2020 Feb 6]. Available from: https://www.senado.leg.br/atividade/const/con1988/CON1988_05.10.1988/CON1988.asp
66. Castro MC, Massuda A, Almeida G, Menezes-Filho NA, Andrade MV, de Souza Noronha KVM, et al. Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. *Lancet* [Internet]. Elsevier BV; 2019;394:345–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619312437>
67. Massuda A, Hone T, Leles FAG, de Castro MC, Atun R. The Brazilian health system at crossroads: progress, crisis and resilience. *BMJ Glob Health* [Internet]. BMJ; 2018;3:e000829. Available from: <https://gh.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjgh-2018-000829>
68. Curado D da SP, Gomes DF, Silva TBC, Almeida PHRF, Tavares NUL, Areda CA, et al. Direct cost of systemic arterial hypertension and its complications in the circulatory system from the perspective of the Brazilian public health system in 2019. *PLoS One* [Internet]. 2021;16:e0253063. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0253063>
69. Andrade MV, Coelho AQ, Neto MX, Carvalho LR de, Atun R, Castro MC. Correction: Transition to universal primary health care coverage in Brazil: Analysis of uptake and expansion patterns of Brazil's Family Health Strategy (1998-2012). *PLoS One* [Internet]. 2021;16:e0251764. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0251764>
70. Almeida PHRF, Godman B, de Lemos LLP, Silva TBC, De Assis Acúrcio F, Guerra-Junior AA, et al. A cross-sectional study of the quality of life of patients living with type 1 diabetes treated with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin and the implications. *J Pharm Health Serv Res* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2021;12:332–42. Available from: <https://academic.oup.com/jphsr/article/12/3/332/6261034>
71. Cameron CG, Bennett HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ* [Internet]. 2009;180:400–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.081180>
72. Dawoud D, Fenu E, Higgins B, Wonderling D, Amiel SA. Basal Insulin Regimens for Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: A Cost-Utility Analysis. *Value Health* [Internet]. 2017;20:1279–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2017.05.021>
73. Evans M, Wolden M, Gundgaard J, Chubb B, Christensen T. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine in a basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes mellitus in the UK. *J Med Econ* [Internet]. 2015;18:56–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2014.971160>
74. Evans M, Chubb B, Gundgaard J. Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* [Internet]. 2017;8:275–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-017-0236-9>
75. Evans M, Mehta R, Gundgaard J, Chubb B. Cost-Effectiveness of Insulin Degludec vs. Insulin Glargine U100 in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in a UK Setting. *Diabetes Ther* [Internet]. 2018;9:1919–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-018-0478-1>
76. Grima DT, Thompson MF, Sauriol L. Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2007;25:253–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.2165/00019053-200725030-00007>
77. Laranjeira FA. Avaliação das tecnologias disponíveis para diabetes tipo 1 no brasil: Efetividade, Impacto orçamentário e Custo-Efetividade [Internet]. Universidade de Brasília. 2017 [cited 2022 Sep 1]. Available from: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/23357>
78. Mezquita-Raya P, Darbà J, Ascanio M, Ramírez de Arellano A. Cost-effectiveness analysis of insulin degludec compared with insulin glargine u100 for the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus - from the Spanish National Health System perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* [Internet]. 2017;17:587–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14737167.2017.1345628>

79. Rubio-Terrés C, Rodríguez J, Bolinder B, de Pablos P. Cost utility analysis of the diabetes mellitus treatment with glargine insuline or npH insuline in Spain. *Rev Esp Econ Salud* [Internet]. 2003;2:313–24. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/239928725>
80. Cardoso C, de Arellano AR. Cost-effectiveness analysis of insulin detemir compared to neutral protamine hagedorn (NPH) in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in Portugal. *J Diabetes Metab* [Internet]. OMICS Publishing Group; 2016;07. Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/costeffectiveness-analysis-of-insulin-detemir-compared-to-neutralprotamine-hagedorn-nph-in-patients-with-type-1-and-type-2-diabete-2155-6156-1000653.php?aid=69857>
81. Pollock RF, Tikkanen CK. A short-term cost-utility analysis of insulin degludec versus insulin glargine U100 in patients with type 1 or type 2 diabetes in Denmark. *J Med Econ* [Internet]. 2017;20:213–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/13696998.2016.1245663>
82. Ministério da Saúde. Relatório Público (medicamentos, materiais médico-hospitalares e gases medicinais) [Internet]. Banco de Preços em Saúde. [cited 2022 Sep 3]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>
83. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. [cited 2022 Sep 3]. Available from: <http://www.sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada>
84. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 [Internet]. Sociedade Brasileira de Diabetes. 2020 [cited 2022 Sep 3]. Available from: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>
85. Pinés Corrales PJ, Arias Lozano C, Jiménez Martínez C, López Jiménez LM, Sirvent Segovia AE, García Blasco L, et al. Prevalence of severe hypoglycemia in a cohort of patients with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* [Internet]. 2021;68:47–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2020.01.002>
86. Boido A, Ceriani V, Pontiroli AE. Glucagon for hypoglycemic episodes in insulin-treated diabetic patients: a systematic review and meta-analysis with a comparison of glucagon with dextrose and of different glucagon formulations. *Acta Diabetol* [Internet]. 2015;52:405–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-014-0665-0>
87. Oliveira EF, et al. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS [Internet]. Biblioteca Virtual em Saúde. 2022 [cited 2022 Nov 12]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
88. Darbà J, Ascanio M, Carvalho D, Conde V, Pedersen KS. Cost-effectiveness of Insulin Degludec versus Insulin Glargine U100 in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes in Portugal: Evidence from the Switch 1 & 2 Trials. *Revista Portuguesa de Diabetes* [Internet]. 2019;14:141–50. Available from: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2020/02/RPD-DEZ-2019-Cost-effectiveness-of-Insulin-Degludec-versus-Insulin-Glargine-u100-p%C3%A1gs-141-150.pdf>
89. Pfohl M, Schädlich PK, Dippel F-W, Koltermann KC. Health economic evaluation of insulin glargine vs NPH insulin in intensified conventional therapy for type 1 diabetes in Germany. *J Med Econ* [Internet]. 2012;15 Suppl 2:14–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2012.713879>
90. Valentine WJ, Palmer AJ, Erny-Albrecht KM, Ray JA, Cobden D, Foos V, et al. Cost-effectiveness of basal insulin from a US health system perspective: comparative analyses of detemir, glargine, and NPH. *Adv Ther* [Internet]. 2006;23:191–207. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02850126>
91. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Smith I, Wittrup-Jensen KU. Cost-effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH-based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on meta-analysis results of four clinical trials. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2004;20:1729–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1185/030079904X5661>
92. Tunis SL, Minshall ME, Conner C, McCormick JI, Kapor J, Yale J-F, et al. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling

analysis. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2009;25:1273–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1185/03007990902869169>

93. Valentine WJ, Jendle J, Saraheimo M, Thorsteinnsson B, Pollock RF, Lammert M. Evaluating the cost-effectiveness of reduced mild hypoglycaemia in subjects with Type 1 diabetes treated with insulin detemir or NPH insulin in Denmark, Sweden, Finland and the Netherlands. *Diabet Med* [Internet]. Wiley; 2012;29:303–12. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-5491.2011.03461.x>

94. Morales C, de Luis D, de Arellano AR, Ferrario MG, Lizán L. Cost-Effectiveness Analysis of Insulin Detemir Compared to Neutral Protamine Hagedorn (NPH) in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Spain. *Diabetes Ther* [Internet]. 2015;6:593–610. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-015-0143-x>

95. Pollock RF, Chubb B, Valentine WJ, Heller S. Evaluating the cost-effectiveness of insulin detemir versus neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes in the UK using a short-term modeling approach. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 2018;11:217–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S156739>

96. McEwan P, Poole CD, Tetlow T, Holmes P, Currie CJ. Evaluation of the cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of type 1 diabetes in the UK. *Curr Med Res Opin* [Internet]. Informa Healthcare; 2007;23:7–19. Available from: <http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=0300-7995&volume=23&issue=S1&spage=7>

97. Valentine WJ, Aagren M, Haglund M, Ericsson A, Gschwend MH. Evaluation of the long-term cost-effectiveness of insulin detemir compared with neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a basal-bolus regimen in Sweden. *Scand J Public Health* [Internet]. 2011;39:79–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1403494810379290>

98. Lalić N, Russel-Szymczyk M, Culic M, Tikkanen CK, Chubb B. Cost-Effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Serbia. *Diabetes Ther* [Internet]. 2018;9:1201–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-018-0426-0>

99. Gschwend MH, Aagren M, Valentine WJ. Cost-effectiveness of insulin detemir compared with neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a basal-bolus regimen in five European countries. *J Med Econ* [Internet]. 2009;12:114–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.3111/13696990903080344>

100. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2004;20 Suppl 1:S5–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1185/030079904X1980>

101. Palmer AJ, Weiss C, Sendi PP, Neeser K, Brandt A, Singh G, et al. The cost-effectiveness of different management strategies for type I diabetes: a Swiss perspective. *Diabetologia* [Internet]. 2000;43:13–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s001250050003>

102. Buxton MJ. Economic evaluation and decision making in the UK. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2006;24:1133–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.2165/00019053-200624110-00009>

103. Massetti M, Aballéa S, Videau Y, Rémuzat C, Roiz J, Toumi M. A comparison of HAS & NICE guidelines for the economic evaluation of health technologies in the context of their respective national health care systems and cultural environments. *J Mark Access Health Policy* [Internet]. 2015;3. Available from: <http://dx.doi.org/10.3402/jmahp.v3.24966>

104. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Health technology evaluations: the manual [Internet]. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2022 [cited 2022 Mar 16]. Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg36/chapter/introduction-to-health-technology-evaluation>

105. Jakovljevic MM, Pejic AV. Growth of Global Publishing Output of Health Economics in the Twenty-First Century: A Bibliographic Insight. *Front Public Health* [Internet]. 2017;5:211. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2017.00211>

106. Min C, Xue M, Haotian F, Jialian L, Lingli Z. An overview of the characteristics and quality assessment criteria in systematic review of pharmacoeconomics. *PLoS One* [Internet]. 2021;16:e0246080. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0246080>
107. Wolowacz S, Pearson I, Shannon P, Chubb B, Gundgaard J, Davies M, et al. Development and validation of a cost-utility model for Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* [Internet]. 2015;32:1023–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/dme.12663>
108. Valentine WJ, Pollock RF, Saunders R, Bae J, Norrbacka K, Boye K. The Prime Diabetes Model: Novel Methods for Estimating Long-Term Clinical and Cost Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Value Health* [Internet]. 2017;20:985–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.12.001>
109. Thokala P, Kruger J, Brennan A, Basarir H, Duenas A, Pandor A, et al. Assessing the cost-effectiveness of type 1 diabetes interventions: the Sheffield type 1 diabetes policy model. *Diabet Med* [Internet]. 2014;31:477–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/dme.12371>
110. Tew M, Willis M, Asseburg C, Bennett H, Brennan A, Feenstra T, et al. Exploring Structural Uncertainty and Impact of Health State Utility Values on Lifetime Outcomes in Diabetes Economic Simulation Models: Findings from the Ninth Mount Hood Diabetes Quality-of-Life Challenge. *Med Decis Making* [Internet]. 2021;272989X211065479. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0272989X211065479>
111. Tarride J-E, Hopkins R, Blackhouse G, Bowen JM, Bischof M, Von Keyserlingk C, et al. A review of methods used in long-term cost-effectiveness models of diabetes mellitus treatment. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2010;28:255–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.2165/11531590-000000000-00000>
112. Leidl R. Economic modelling in public health: a tool of growing relevance. *Eur J Public Health* [Internet]. 2010;20:365–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckq070>
113. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ* [Internet]. 1996;313:275–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.313.7052.275>
114. Watts RD, Li IW. Use of Checklists in Reviews of Health Economic Evaluations, 2010 to 2018. *Value Health* [Internet]. 2019;22:377–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2018.10.006>
115. Frederix GWJ. Check Your Checklist: The Danger of Over- and Underestimating the Quality of Economic Evaluations. *Pharmacoecon Open* [Internet]. 2019;3:433–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s41669-019-0118-3>
116. Krinsky S. Conflict of interest and cost-effectiveness analysis [Internet]. *JAMA*. 1999. p. 1474–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.282.15.1474>
117. Barbieri M, Drummond MF. Conflict of interest in industry-sponsored economic evaluations: real or imagined? *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2001;3:410–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-001-0027-2>
118. Cohen JT, Neumann PJ, Wong JB. A Call for Open-Source Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2017;167:432–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.7326/M17-1153>
119. Bauchner H, Fontanarosa PB, Flanagan A. Conflicts of Interests, Authors, and Journals: New Challenges for a Persistent Problem. *JAMA* [Internet]. 2018;320:2315–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.17593>
120. Garattini L, Padula A, Mannucci PM. Conflicts of interest in medicine: a never-ending story. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2020;15:357–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-020-02293-4>
121. de Lemos LLP, Carvalho de Souza M, Pena Moreira D, Ribeiro Fernandes Almeida PH, Godman B, Verguet S, et al. Stage at diagnosis and stage-specific survival of breast cancer in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2019;14:e0224012. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0224012>

122. Sousa M do CVB, Fernandes BD, Foppa AA, Almeida PHRF, Mendonça S de AM, Chemello C. Tools to prioritize outpatients for pharmaceutical service: A scoping review. *Res Social Adm Pharm* [Internet]. 2020;16:1645–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.02.010>
123. da Silva WC, de Araujo VE, Lima EMEA, Dos Santos JBR, Silva MRR da, Almeida PHRF, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Monoclonal Antibodies (Bevacizumab, Cetuximab, and Panitumumab) in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs* [Internet]. 2018;32:585–606. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40259-018-0322-1>
124. Cerqueira MS, Amorim PRS, Encarnação IGA, Rezende LMT, Almeida PHRF, Silva AM, et al. Equations based on anthropometric measurements for adipose tissue, body fat, or body density prediction in children and adolescents: a scoping review. *Eat Weight Disord* [Internet]. 2022;27:2321–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40519-022-01405-7>

MATERIAL SUPLEMENTAR

Análogos de insulina humana de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca) *versus* insulina NPH para o tratamento do diabetes *mellitus* tipo 1: Uma Revisão Sistemática de Avaliações Econômicas e Análise de Custo-Utilidade.

Tabela Suplementar 1. PRISMA 2022.

Section and Topic	Item#	Checklist item*	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	4-5
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	5
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	6,8
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	7
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Material Suplementar Eletrônico
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	7-8
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	9
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	8,9
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	8,9
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	9
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	NA
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	8,9
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	8,9
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	8,9
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	NA
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	NA
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	NA
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	9
Certainty	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of	NA

Section and Topic	Item#	Checklist item*	Location where item is reported
assessment		evidence for an outcome.	
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	20
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	20 e Material Suplementar Eletrônico
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	20-26
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	27
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	27
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	27
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	NA
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	NA
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	NA
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	NA
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	NA
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	30,31
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	32,33
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	32,33
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	32,33
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	6
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	6
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	6
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	1
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	1
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	6

*Page *et al.*, (2021) (1). For more information, visit: www.prisma-statement.org.

Tabela Suplementar 2. Estratégias de busca.

Plataformas de dados	Estratégia de Busca 09 de março de 2021	Estudos recuperados
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees	1807
	#2 (Diabetes mellitus, type 1) (Word variations have been searched)	
	#3 (Diabetes Mellitus, Sudden-Onset) (Word variations have been searched)	
	#4 (Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 1) (Word variations have been searched)	
	#5 (Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent) (Word variations have been searched)	
	#6 (Diabetes, Type 1) (Word variations have been searched)	
	#7 (Sudden-Onset Diabetes Mellitus) (Word variations have been searched)	
	#8 Sudden-Onset Diabetes Mellitus	
	#9 (Juvenile Onset Diabetes) (Word variations have been searched)	
	#10 (Diabetes Mellitus, Sudden Onset) (Word variations have been searched)	
	#11 (Diabetes Mellitus, Type I) (Word variations have been searched)	
	#12 (Diabetes Mellitus, Juvenile-Onset) (Word variations have been searched)	
	#13 (IDDM) (Word variations have been searched)	
	#14 (Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent, 1) (Word variations have been searched)	
	#15 (Type 1 Diabetes) (Word variations have been searched)	
	#16 (Diabetes Mellitus, Insulin Dependent) (Word variations have been searched)	
	#17 (Insulin Dependent Diabetes Mellitus 1) (Word variations have been searched)	
	#18 (Juvenile-Onset Diabetes Mellitus) (Word variations have been searched)	
	#19 (Type 1 Diabetes Mellitus) (Word variations have been searched)	
	#20 (Diabetes, Juvenile-Onset) (Word variations have been searched)	
	#21 (Diabetes Mellitus, Juvenile Onset) (Word variations have been searched)	
	#22 (Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) (Word variations have been searched)	
	#23 (Juvenile-Onset Diabetes) (Word variations have been searched)	
	#24 (Diabetes, Autoimmune) (Word variations have been searched)	
	#25 (Autoimmune Diabetes) (Word variations have been searched)	
	#26 (Diabetes Mellitus, Ketosis-Prone) (Word variations have been searched)	
	#27 (Ketosis-Prone Diabetes Mellitus) (Word variations have been searched)	
	#28 (Diabetes Mellitus, Ketosis Prone) (Word variations have been searched)	
	#29 (Diabetes Mellitus, Brittle) (Word variations have been searched)	
	#30 (Brittle Diabetes Mellitus) (Word variations have been searched)	
	#31 {OR #1-#30}	
	#32 MeSH descriptor: [Cost-Benefit Analysis] explode all trees	
	#33 (Cost-Benefit Analysis) (Word variations have been searched)	
	#34 (Cost-Benefit Analyses) (Word variations have been searched)	
	#35 (Analyses, Cost Benefit) (Word variations have been searched)	
	#36 (Cost Benefit Analyses) (Word variations have been searched)	
	#37 (Cost Benefit Analysis) (Word variations have been searched)	
	#38 (Analysis, Cost Benefit) (Word variations have been searched)	
	#39 (Analysis, Cost-Benefit) (Word variations have been searched)	
	#40 (Analyses, Cost-Benefit) (Word variations have been searched)	
	#41 (Effectiveness, Cost) (Word variations have been searched)	
	#42 (Cost Effectiveness) (Word variations have been searched)	
	#43 (Marginal Analysis) (Word variations have been searched)	
	#44 (Analyses, Marginal) (Word variations have been searched)	
	#45 (Analysis, Marginal) (Word variations have been searched)	
	#46 (Marginal Analyses) (Word variations have been searched)	
	#47 (Costs and Benefits) (Word variations have been searched)	
	#48 (Cost Benefit) (Word variations have been searched)	
	#49 (Benefits and Costs) (Word variations have been searched)	
	#50 (Evaluation, Economic) (Word variations have been searched)	
	#51 (Economic Evaluation) (Word variations have been searched)	
	#52 (Evaluations, Economic) (Word variations have been searched)	
	#53 (Economic Evaluations) (Word variations have been searched)	
	#54 (Analysis, Cost-Utility) (Word variations have been searched)	
	#55 (Cost Utility Analysis) (Word variations have been searched)	
	#56 (Cost-Utility Analyses) (Word variations have been searched)	
	#57 (Analyses, Cost-Utility) (Word variations have been searched)	
	#58 (Cost-Utility Analysis) (Word variations have been searched)	
	#59 (Cost Benefit Data) (Word variations have been searched)	
	#60 (Cost-Benefit Data) (Word variations have been searched)	
	#61 (Data, Cost-Benefit) (Word variations have been searched)	
	#62 (Cost-Effectiveness Analysis) (Word variations have been searched)	

	<p>#63 (Analysis, Cost-Effectiveness) (Word variations have been searched)</p> <p>#64 (Cost Effectiveness Analysis) (Word variations have been searched)</p> <p>#65 {OR #32-#64}</p> <p>#66 #31 and #65</p>	
SCOPUS	<p># 1 ALL ("Diabetes Mellitus, Type 1") OR ALL ("Diabetes Mellitus, Insulin Dependent") OR ALL ("Diabetes Mellitus, Juvenile Onset") OR ALL ("Juvenile-Onset Diabetes Mellitus") OR ALL ("Diabetes, Juvenile-Onset") OR ALL ("Insulin Dependent Diabetes Mellitus 1") OR ALL ("Type 1 Diabetes") OR ALL ("Diabetes Mellitus, Type I") OR ALL ("Diabetes, Autoimmune") OR ALL ("Diabetes Mellitus, Brittle") OR ALL ("Diabetes Mellitus, Ketosis Prone")</p> <p># 2 ALL ("insulin glargine") OR ALL ("abasaglar") OR ALL ("basaglar") OR ALL ("insulin glargine recombinant") OR ALL ("lantus") OR ALL ("semglee") OR ALL ("toujeo") OR ALL ("toujeo solostar") OR ALL ("insulin detemir") OR ALL ("insulin detemir recombinant") OR ALL ("levemir") OR ALL ("levemir flexpen") OR ALL ("levemir penfill") OR ALL ("insulin degludec") OR ALL ("Tresiba")</p> <p># 3 ALL ("Cost-Benefit Analysis") OR ALL ("Analyses, Cost-Benefit") OR ALL ("Cost Benefit Analysis") OR ALL ("Analyses, Cost Benefit") OR ALL ("Cost-Effectiveness") OR ALL ("Cost-Benefit Data") OR ALL ("Cost Benefit Data") OR ALL ("Cost-Utility Analysis") OR ALL ("Cost Effectiveness") OR ALL ("Analyses, Cost-Utility") OR ALL ("Cost Utility Analysis") OR ALL ("Economic Evaluation") OR ALL ("Marginal Analysis") OR ALL ("Analyses, Marginal") OR ALL ("Cost Benefit") OR ALL ("Cost-Effectiveness Analysis") OR ALL ("Cost Effectiveness Analysis")</p> <p># 4 #1 AND #2 AND #3</p>	1048
MEDLINE (PUBMED)	<p># 1 ("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR (Diabetes Mellitus, Type 1 OR Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent OR Diabetes Mellitus, Insulin Dependent OR Insulin-Dependent Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Juvenile-Onset OR Diabetes Mellitus, Juvenile Onset OR Juvenile-Onset Diabetes Mellitus OR IDDM OR Juvenile-Onset Diabetes OR Diabetes, Juvenile-Onset OR Juvenile Onset Diabetes OR Diabetes Mellitus, Sudden-Onset OR Diabetes Mellitus, Sudden Onset OR Sudden-Onset Diabetes Mellitus OR Type 1 Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent, 1 OR Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 1 OR Insulin Dependent Diabetes Mellitus 1 OR Type 1 Diabetes OR Diabetes, Type 1 OR Diabetes Mellitus, Type I OR Diabetes, Autoimmune OR Autoimmune Diabetes OR Diabetes Mellitus, Brittle OR Brittle Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Ketosis-Prone OR Diabetes Mellitus, Ketosis Prone OR Ketosis-Prone Diabetes Mellitus))</p> <p># 2 ("Cost-Benefit Analysis "[Mesh] OR (Cost-Benefit Analysis OR Analyses, Cost-Benefit OR Analysis, Cost-Benefit OR Cost-Benefit Analyses OR Cost Benefit Analysis OR Analyses, Cost Benefit OR Analysis, Cost Benefit OR Cost Benefit Analyses OR Cost Effectiveness OR Effectiveness, Cost OR Cost-Benefit Data OR Cost Benefit Data OR Data, Cost-Benefit OR Cost-Utility Analysis OR Analyses, Cost-Utility OR Analysis, Cost-Utility OR Cost Utility Analysis OR Cost-Utility Analyses OR Economic Evaluation OR Economic Evaluations OR Evaluation, Economic OR Evaluations, Economic OR Marginal Analysis OR Analyses, Marginal OR Analysis, Marginal OR Marginal Analyses OR Cost Benefit OR Costs and Benefits OR Benefits and Costs OR Cost-Effectiveness Analysis OR Analysis, Cost-Effectiveness OR Cost Effectiveness Analysis))</p> <p># 3 #1 AND #2</p>	1001
EMBASE	<p># 1 ('insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 't1dm' OR 'brittle diabetes' OR 'brittle diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus type 1' OR 'diabetes mellitus type i' OR 'diabetes mellitus, brittle' OR 'diabetes mellitus, insulin dependent' OR 'diabetes mellitus, insulin-dependent' OR 'diabetes mellitus, juvenile onset' OR 'diabetes mellitus, type 1' OR 'diabetes mellitus, type i' 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 'insulin dependent diabetes mellitus' OR 'insulin-dependent diabetes mellitus' OR 'juvenile diabetes' OR 'juvenile diabetes mellitus' OR 'juvenile onset diabetes' OR 'juvenile onset diabetes mellitus' OR 'ketoacidotic diabetes' OR 'labile diabetes mellitus' OR 'mckusick 22210' OR 'type 1 diabetes' OR 'type 1 diabetes mellitus' OR 'type i diabetes' OR 'type i diabetes mellitus').</p> <p># 2 ('insulin glargine'/exp OR 'abasaglar' OR 'abasria' OR 'basaglar' OR 'glargine insulin' OR 'hoe 901' OR 'hoe901' OR 'insulin [a21 glycine b31 arginine b32 arginine]' OR 'insulin glargine' OR 'insulin glargine recombinant' OR 'lantus' OR 'lantus solostar' OR 'luduna' OR</p>	514

	<p>'ly 2963016' OR 'ly2963016' OR 'mk 1293' OR 'mk1293' OR 'optisulin' OR 'optisulin depot' OR 'optisulin long' OR 'semglee' OR 'toujeo' OR 'toujeo max solostar' OR 'toujeo solostar' OR 'insulin detemir'/exp OR 'insulin [b29 (6 n tetradecanoyllysine) b30 dethreonine]' OR 'insulin [b29 (n epsilon myristoyllysine) b30 dethreonine]' OR 'insulin detemir' OR 'insulin detemir (rdna origin)' OR 'insulin detemir recombinant' OR 'levemir' OR 'levemir flexpen' OR 'levemir flextouch' OR 'levemir innolet' OR 'levemir penfill' OR 'nn 304' OR 'nn304' OR 'insulin degludec'/exp OR 'insulin [b29 [6 n [2 n (15 carboxypentadecanoyl) gamma glutamyl] lysine] b30 dethreonine]' OR 'insulin degludec' OR 'nn 1250' OR 'nn1250' OR 'tresiba')</p> <p># 3 ('cost benefit analysis'/exp OR 'cost analysis' OR 'cost benefit' OR 'cost benefit analysis' OR 'cost benefit ratio' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost effectiveness ratio' OR 'cost efficiency analysis' OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost utility' OR 'cost utility analysis' OR 'economic evaluation'/exp OR 'economic evaluation' OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economics, pharmaceutical' OR 'pharmaceutical economics' OR 'pharmaco-economic analysis' OR 'pharmaco-economic evaluation' OR 'pharmaco-economics' OR 'pharmacoeconomic analysis' OR 'pharmacoeconomic evaluation' OR 'pharmacoeconomics' OR 'markov chain'/exp OR 'markov chain' OR 'markov chains' OR 'markov model' OR 'markov process' OR 'monte carlo method'/exp OR 'monte carlo method' OR 'monte carlo model' OR 'monte carlo simulation' OR 'monte carlo technique')</p> <p># 4 #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
WEB OF SCIENCE	<p># 1 TS= (Diabetes Mellitus, Type 1) # 2 TS= (Diabetes Mellitus, Insulin Dependent) # 3 TS= (Diabetes Mellitus, Juvenile Onset) # 4 TS= (Juvenile-Onset Diabetes Mellitus) # 5 TS= (Diabetes, Juvenile-Onset) # 6 TS= (Insulin Dependent Diabetes Mellitus 1) # 7 TS= (Type 1 Diabetes) # 8 TS= (Diabetes Mellitus, Type I) # 9 TS= (Diabetes, Autoimmune) # 10 TS= (Diabetes Mellitus, Brittle) # 11 TS= (Diabetes Mellitus, Ketosis Prone) # 12 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 # 13 TS= (insulin glargine) # 14 TS=(abasaglar) # 15 TS=(basaglar) # 16 TS= (insulin glargine recombinant) # 17 TS=(lantus) # 18 TS=(semglee) # 19 TS=(toujeo) # 20 TS= (toujeo solostar) # 21 TS= (insulin detemir) # 22 TS= (insulin detemir recombinant) # 23 TS=(levemir) # 24 TS= (levemir flexpen) # 25 TS= (levemir penfill) # 26 TS= (insulin degludec) # 27 TS=(Tresiba) # 28 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 # 29 TS= (Cost-Benefit Analysis) # 30 TS= (Analyses, Cost-Benefit) # 31 TS= (Cost Benefit Analysis) # 32 TS= (Analyses, Cost Benefit) # 33 TS=(Cost-Effectiveness) # 34 TS= (Cost-Benefit Data) # 35 TS= (Cost Benefit Data) # 36 TS= (Cost-Utility Analysis) # 37 TS= (Cost Effectiveness) # 38 TS= (Analyses, Cost-Utility) # 39 TS= (Cost Utility Analysis) # 40 TS= (Economic Evaluation) # 41 TS= (Marginal Analysis) # 42 TS= (Analyses, Marginal) # 43 TS= (Cost Benefit)</p>	238

	# 44 TS= (Cost-Effectiveness Analysis) # 45 TS= (Cost Effectiveness Analysis) # 46 #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 # 49 #12 AND #28 AND #46	
Center for Reviews and Dissemination	# 1 MeSH DESCRIPTOR Diabetes Mellitus, Type 1 EXPLODE ALL TREES # 2 ((Economic evaluation: ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS)) # 3 #1 and #2	96
Todos de estudos recuperados na literatura branca		4704
Literatura cinzenta	Termos	Estudos recuperados
Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações	(Todos os campos:diabetes tipo 1 AND Todos os campos:custo-efetividade)	12
Catálogo de Teses e Dissertações	"diabetes mellitus tipo 1" AND "custo-efetividade"	2
Todos de estudos recuperados na literatura cinzenta		14

Tabela Suplementar 3. Lista de estudos excluídos na fase 3 da revisão sistemática.

Autores	Título do artigo	Motivo da Exclusão
Alvares <i>et al.</i> , (2015) (2)	Diabetes mellitus treatment: Cost-effectiveness of schemes therapeutic glargine and NPH-Brazil, 2014	Desenho de estudo errado
Baxter <i>et al.</i> , (2018) (3)	A replication of the cost-effectiveness analysis of basal insulins in Type 1 diabetes based on the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) NG17 methodology with the updated IMS CORE diabetes model (CDM)	Desenho de estudo errado
Belanger and Cameron (2009) (4)	Economic evaluation of long-acting insulin analogues for the treatment of patients with type-1 and type-2 diabetes mellitus in Canada	Desenho de estudo errado
Cazarim <i>et al.</i> , (2017) (5)	Cost-effectiveness of insulin analogs from the perspective of the Brazilian public health system	População errada
Chubb <i>et al.</i> , (2013) (6)	Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine in a basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes mellitus in the United Kingdom	Desenho de estudo errado
Culic <i>et al.</i> , (2016) (7)	Cost-utility analysis of insulin degludec vs. insulin glargine u100 treatment in patients with diabetes mellitus type 1 and 2 in Serbia	Desenho de estudo errado
Dawoud <i>et al.</i> , (2015) (8)	Basal insulin regimens: Systematic review, network meta-analysis, and cost-utility analysis for the National Institute For Health and Care Excellence (NICE) Clinical guideline on type 1 diabetes mellitus in adults	Desenho de estudo errado
Dempsey <i>et al.</i> , (2018) (9)	Long-term cost-effectiveness analysis shows that IDegLira is associated with improved outcomes and lower costs compared with insulin glargine U100 plus insulin aspart in the US	Intervenção errada
Ericsson and Mardby (2019) (10)	Cost-effectiveness of insulin degludec vs insulin glargine U100 in type 1 diabetes in a Swedish setting after one year	Desenho de estudo errado
Evans <i>et al.</i> , (2017) (11)	Cost-effectiveness of the long-acting basal insulin degludec (IDeg) compared with insulin glargine U100 (IGlar) in patients with Type 1 diabetes: Evidence from the SWITCH 1 trial	Desenho de estudo errado
Evans <i>et al.</i> , (2020) (12)	Cost-Effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U300 in the Netherlands: Evidence From a Randomised Controlled Trial	População errada
Fragozo <i>et al.</i> , (2015) (13)	Comparative analysis of insulin glargine vs. insulin detemir: A cost-minimization study applicable to Colombia	População errada
Greiner <i>et al.</i> , (2009) (14)	Cost-Effectiveness of Insulin Glargine Versus NPH Insulin for the Treatment of Type 1 and Type 2 Diabetes Modeling the Interaction between Hypoglycemia and Glycemic Control in Switzerland	Desenho de estudo errado

Autores	Título do artigo	Motivo da Exclusão
Guillermin <i>et al.</i> , (2011) (15)	Modelling the lifetime costs of insulin glargine and insulin detemir in type 1 and type 2 diabetes patients in Canada: A meta-analysis and a cost-minimization analysis	Desenho de estudo errado
Guillermin <i>et al.</i> , (2011) (16)	Modeling the lifetime costs of insulin glargine and insulin detemir in type 1 and type 2 diabetes patients in Canada: a meta-analysis and a cost-minimization analysis	Desenho de estudo errado
Gundgaard <i>et al.</i> , (2016) (17)	Annual cost and effects of switching to insulin degludec from other basal insulins: Evidence from Swedish real-world data	Desenho de estudo errado
Haldrup <i>et al.</i> , (2020) (18)	Cost-effectiveness of switching to insulin degludec from other basal insulins in real-world clinical practice in Italy	Intervenção errada
Jendle <i>et al.</i> , (2020) (19)	Real-world cost-effectiveness of insulin degludec in type 1 and type 2 diabetes mellitus from a Swedish 1-year and long-term perspective	Intervenção errada
Jendle <i>et al.</i> , (2019) (20)	PDB23 SWITCHING TO INSULIN DEGLUDEC IS A COST-SAVING THERAPY FOR PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES IN THE SWEDISH SETTING BASED ON REAL WORLD DATA	Desenho de estudo errado
Jendle <i>et al.</i> , (2019) (21)	Real-world cost-effectiveness of insulin degludec in type 1 and type 2 diabetes in a Swedish setting	Desenho de estudo errado
Jugrin <i>et al.</i> , (2013) (22)	The cost-utility of insulin degludec compared with current standard of care in the management of type one and type two diabetes mellitus in Belgium	Desenho de estudo errado
Kapor <i>et al.</i> , (2008) (23)	Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 (T1DM) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the Canadian payer setting	Desenho de estudo errado
Kristensen <i>et al.</i> , (2006) (24)	A cost-utility analysis of insulin glargine (LANTUS®) in the treatment of patients with type 1 diabetes	Desenho de estudo errado
Landstedt-Hallin <i>et al.</i> , (2017) (25)	Cost-effectiveness of switching to insulin degludec from other basal insulins: evidence from Swedish real-world data	Intervenção errada
Lee <i>et al.</i> , (2020) (26)	Cost-effectiveness of long-acting insulin analogues vs intermediate/long-acting human insulin for type 1 diabetes: A population-based cohort followed over 10 years	Intervenção errada
Lloyd <i>et al.</i> , (2009) (27)	Cost-effectiveness of insulin aspart compared to human insulin in pregnant women with type 1 diabetes in the UK	População errada
McEwan <i>et al.</i> , (2007) (28)	The relative cost effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin using UK real life data in type I diabetes mellitus and the combined effect of HBA1C and hypoglycaemia reduction	Desenho de estudo errado
McEwan <i>et al.</i> , (2007) (29)	The relative cost effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin using UK real life data in type I diabetes mellitus	Desenho de estudo errado

Autores	Título do artigo	Motivo da Exclusão
McEwan <i>et al.</i> , (2006) (30)	The relative cost effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin in the UK in people with type 1 diabetes	Desenho de estudo errado
Minshall <i>et al.</i> , (2008) (31)	Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 diabetes mellitus (T1DM) in the Canadian payer setting: Modeling analysis using a randomized controlled trial	Desenho de estudo errado
Minshall <i>et al.</i> , (2008) (32)	Cost-Effectiveness of Insulin Glargine Compared to Insulin Detemir for Type 1 (T1dm) and Type 2 Diabetes Mellitus (T2dm) Patients in the Canadian Payer Setting	Desenho de estudo errado
Olivieri <i>et al.</i> , (2018) (33)	COST-EFFECTIVENESS OF SWITCHING TO INSULIN DEGLUDEC (IDeg) U100 FROM CURRENTLY AVAILABLE BASAL INSULINS IN BELGIUM BASED ON EVIDENCE FROM REAL-WORLD CLINICAL PRACTICE	Desenho de estudo errado
Pakdaman <i>et al.</i> , (2020) (34)	The cost-effectiveness of insulin analogs and regular insulin for diabetes control: a case study in Iran	População errada
Palmer <i>et al.</i> , (2008) (35)	Health economic consequences of insulin analogues in the treatment of type 1 diabetes in Denmark	Desenho de estudo errado
Palmer <i>et al.</i> , (2004) (36)	A comparison of the cost-effectiveness for basal-bolus therapy of type 1 diabetes using insulin detemir plus insulin aspart or human insulin-based regimens	Desenho de estudo errado
Palmer <i>et al.</i> , (2004) (37)	A comparison of the cost-effectiveness of basal-bolus therapy of Type 1 diabetes using insulin detemir plus insulin aspart versus human insulin-based regimens	Desenho de estudo errado
Palmer <i>et al.</i> , (2007) (38)	An economic assessment of analogue basal-bolus insulin versus human basal-bolus insulin in subjects with type 1 diabetes in the UK	Intervenção errada
Palmer <i>et al.</i> , (2005) (39)	Economic evaluation of switching type-1 diabetes patients from long-acting insulin glargine in a basal/bolus regimen to long-acting insulin detemir in an Austrian setting	Desenho de estudo errado
Pedersen-Bjergaard <i>et al.</i> , (2015) (40)	Cost-effectiveness of insulin detemir and insulin aspart in people with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia	Desenho de estudo errado
Pedersen-Bjergaard <i>et al.</i> , (2016) (41)	Short-term cost-effectiveness of insulin detemir and insulin aspart in people with type 1 diabetes who are prone to recurrent severe hypoglycemia	Intervenção errada
Pichon-Riviere <i>et al.</i> , (2009) (42)	Costs of insulin glargine and insulin detemir in intensive insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in Argentina: A probabilistic model	Desenho de estudo errado
Pollock <i>et al.</i> , (2019) (43)	Long-term Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in the UK: Evidence from the Basal-bolus Subgroup of the DEVOTE Trial (DEVOTE 16)	População errada

Autores	Título do artigo	Motivo da Exclusão
Ramírez <i>et al.</i> , (2014) (44)	Cost-effectiveness analysis of insulin detemir versus insulin neutral protamine hagedorn (NPH) in patients with type 1 diabetes mellitus in Spain	Desenho de estudo errado
Ramírez <i>et al.</i> , (2016) (45)	Cost-effectiveness analysis of insulin degludec compared with insulin glargine in the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus from the Spanish national health system perspective	Desenho de estudo errado
Ramírez <i>et al.</i> , (2013) (46)	Cost-effectiveness analysis of insulin degludec compared with current standard of care in the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Spanish health system	Desenho de estudo errado
Ramírez <i>et al.</i> , (2017) (47)	Cost-effectiveness analysis of insulin degludec versus insulin glargine u100 in type 1 and type 2 diabetes patients from the Portuguese national healthcare system perspective: Evidence from the switch 1&2 trials	Desenho de estudo errado
Reyes-Lopez <i>et al.</i> , (2009) (48)	Economic analysis of glargine insulin and detemir insulin in patients with type 1 diabetes mellitus in Mexico	Desenho de estudo errado
Saunders <i>et al.</i> , (2015) (49)	Cost-effectiveness of rapid-acting analog insulin for type 1 diabetes in the UK setting	Desenho de estudo errado
Schädlich <i>et al.</i> , (2010) (50)	Basal-bolus insulin regimen with insulin glargin or insulin detemir in patients with type 1 diabetes mellitus. Economic evaluation from the perspective of Statutory Health Insurance in Germany	Desenho de estudo errado
Schejbel <i>et al.</i> , (2007) (51)	Cost-utility of insulin detemir versus NPH for type 1 diabetes patients treated with basal-bolus therapy in a French setting. A modeling evaluation based on results from a meta-analysis of three clinical trials	Desenho de estudo errado
Terres <i>et al.</i> , (2004) (52)	Cost-utility analysis of insulin glargine compared with NPH insulin in patients with type 1 diabetes in Spain	Desenho de estudo errado
Thalange <i>et al.</i> , (2019) (53)	Cost analysis of insulin degludec in comparison with insulin detemir in treatment of children and adolescents with type 1 diabetes in the UK	Desenho de estudo errado
Thalange <i>et al.</i> , (2017) (54)	Cost analysis of insulin degludec (IDeg) in comparison with insulin detemir (IDet) in treatment of children and adolescents with type 1 diabetes (T1D) in the UK	Desenho de estudo errado
Thompson <i>et al.</i> , (2005) (55)	Health economic evaluation of insulin glargine for the treatment of type-1 and type-2 diabetes	Desenho de estudo errado
Valentine <i>et al.</i> , (2008) (56)	Long-Term Cost-Effectiveness of Insulin Detemir Compared to Neutral Protamine Hagedorn Insulin in Patients with Type 1 Diabetes Using a Basal-Bolus Regimen in Sweden	Desenho de estudo errado
Valentine <i>et al.</i> , (2005) (57)	Cost-effectiveness analyses of basal-bolus therapy of type-1 diabetes using insulin detemir plus human soluble insulin	Desenho de estudo errado

Autores	Título do artigo	Motivo da Exclusão
	versus neutral protamine hagedorm plus human soluble insulin regimens in Germany	
Valentine <i>et al.</i> , (2005) (58)	Comparison of the cost-effectiveness for basal-bolus therapy of type-1 diabetes using insulin detemir plus insulin aspart or human insulin-based regimens in the Netherlands	Desenho de estudo errado
Valentine <i>et al.</i> , (2005) (59)	Cost-effectiveness analysis of basal/bolus therapy in type-1 diabetes using insulin detemir plus insulin aspart or human soluble insulin-based basal/bolus regimens in Germany	Desenho de estudo errado
Valentine <i>et al.</i> , (2005) (60)	Cost-effectiveness analysis of basal-bolus therapy of type 1 diabetes using insulin detemir plus insulin aspart versus NPH plus insulin aspart regimens	Desenho de estudo errado
Walczak <i>et al.</i> , (2008) (61)	Comparative Cost-Utility Analysis of Long-Acting Insulin Analogue (Insulin Detemir) and Nph Insulin for the Treatment of Type 1 and Type 2 Diabetes and the Budget Impact Analysis of Insulin Analogue Reimbursement in Poland	Desenho de estudo errado
Yfantopoulos and Chantzaras (2017) (62)	Cost-effectiveness analysis of insulin degludec U100 compared with insulin glargine U100 in Greece	Desenho de estudo errado
The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1996) (63)	Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group	Desenho de estudo errado
Evans <i>et al.</i> , (2014) (64)	Assessing clinical benefits and cost-effectiveness of insulin degludec in routine clinical practice	Desenho de estudo errado
Thokala <i>et al.</i> , (2013) (65)	Assessing the cost-effectiveness of type 1 diabetes interventions: the Sheffield type 1 diabetes policy model	Desenho de estudo errado
Valentine <i>et al.</i> , (2017) (66)	The Prime Diabetes Model: Novel Methods for Estimating Long-Term Clinical and Cost Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus	Desenho de estudo errado
Wolowacz <i>et al.</i> , (2015) (67)	Development and validation of a cost-utility model for Type 1 diabetes mellitus	Desenho de estudo errado
Wu <i>et al.</i> , (1998) (68)	Development and application of a model to estimate the impact of type 1 diabetes on health-related quality of life	Desenho de estudo errado

Tabela Suplementar 4. Resumo do julgamento do CHEERS 2013.

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
Palmer et al. (2004) (69)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como “análise de custo-efetividade”, e descrever as intervenções sob comparação.	Sim - O estudo identifica no título que se trata de uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade e descreve os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Sim - O estudo apresenta objetivo, perspectiva, contexto, desenho do estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base, análises de sensibilidade e conclusão
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias avaliadas. No entanto, não menciona o sistema de saúde, diferenças de custos e a sustentabilidade do sistema
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Sim - O estudo apresenta as características da coorte que será simulada e uma justificativa da escolha
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Não - O estudo não apresenta nenhum aspecto relevante sobre o sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim - O estudo apresenta os custos diretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta quais são comparadores usados. No entanto, não menciona a motivação da escolha das intervenções e a posologia
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	Sim - O estudo apresenta o horizonte temporal e justifica a escolha do tempo usado
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Sim - O estudo apresenta a taxa de desconto para os custos e desfechos e justifica a escolha da taxa usada
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Não - O estudo não apresenta os desfechos e uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta uma revisão sistemática prévia para justificar a parametrização do modelo. No entanto, não menciona como os estudos foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos usados no modelo econômico e variáveis do custeio. No entanto, não menciona o método ou o tipo estudo de custeio usado (p.e., top-down approach ou bottom-up approach), a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos dos custos
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Sim - O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos, a data de pesquisa do custeio e os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Algumas preocupações - O estudo apresenta uma justificativa. No entanto, não apresenta uma figura esquemática do modelo
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os pressupostos. No entanto, não menciona uma justificativa ou explicações sobre as premissas
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade e os valores médios. No entanto, não menciona valores mínimos, valores máximos, distribuições estatísticas e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim- O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim - O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Sim - O estudo apresenta o financiador e o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations).	Algumas preocupações - O estudo apresenta parcialmente os conflitos de interesse dos autores
McEwan et al. (2007) (70)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Sim - O estudo identifica no título que se trata de uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade e descreve os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Sim - O estudo apresenta objetivo, perspectiva, contexto, desenho do estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base, análises de sensibilidade e conclusão
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Sim - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias avaliadas, diferenças de custos, sistema de saúde e a sustentabilidade do sistema
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as características da coorte que será simulada. No entanto, não menciona uma justificativa da escolha
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Sim - O estudo apresenta aspectos relevantes sobre o sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim - O estudo apresenta os custos diretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta quais são comparadores usados. No entanto, não menciona a motivação da escolha das intervenções e a posologia
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	Algumas preocupações - O estudo apresenta o horizonte temporal. No entanto, não menciona uma justificativa para escolha do tempo usado no modelo

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Sim - O estudo apresenta a taxa de desconto para os custos e desfechos e justifica a escolha da taxa usada
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os desfechos usados. No entanto, não menciona uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - o modelo é baseado em síntese de evidência
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Não - O estudo não apresenta como as publicações, usadas na parametrização do modelo, foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Não se aplica - o modelo é baseado em síntese de evidência
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Sim - O estudo aponta todos os custos usados no modelo econômico e os itens dos custos e menciona o método ou estratégia usada para o custeio
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Sim - O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos, a data de pesquisa do custeio e os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Sim - O estudo apresenta uma figura esquemática do modelo e uma justificativa
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Sim - O estudo elenca os pressupostos e uma justificativa
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade, planejamento estatístico, transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo. No entanto, não menciona o ajuste de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade. No entanto, não menciona valores

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	médios, valores mínimos, valores máximos, distribuições estatísticas e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim - O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - o modelo é baseado em síntese de evidência
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim- O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo no método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Algumas preocupações - O estudo apresenta o financiador. No entanto, não menciona o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations).	Não - O estudo não apresenta uma declaração de conflitos de interesse dos autores da pesquisa
Evans et al. (2015) (71)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Sim - O estudo identifica no título que se trata de uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade e descreve os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Sim - O estudo apresenta objetivo, perspectiva, contexto, desenho do estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base, análises de sensibilidade e conclusão
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias avaliadas. No entanto, não menciona o sistema de saúde, diferenças de custos e a sustentabilidade do sistema

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Não - O estudo não apresenta as características da coorte que será simulada no modelo
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Sim- O estudo apresenta aspectos relevantes sobre o sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim - O estudo apresenta os custos diretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta quais são comparadores usados e a posologia. No entanto, não motivação da escolha das intervenções
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	Sim - O estudo apresenta o horizonte temporal e justifica a escolha do tempo usado
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Sim - O estudo apresenta a taxa de desconto para os custos e desfechos e justifica a escolha da taxa usada
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Sim - O estudo apresenta os desfechos usados e uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - o modelo é baseado em síntese de evidência
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Não - O estudo não apresenta como as publicações, usadas na parametrização do modelo, foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos usados no modelo econômico e variáveis do custeio. No entanto, não menciona o método ou o tipo estudo de custeio usado (p.e., top-down approach ou bottom-up approach), a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos dos custos
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos e a data de pesquisa do custeio. No entanto, não menciona os métodos para ajustar as estimativas

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Algumas preocupações - O estudo apresenta uma figura esquemática do modelo. No entanto, não menciona uma justificativa
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os pressupostos. No entanto, não menciona uma justificativa ou explicações sobre as premissas
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade e os valores médios. No entanto, não menciona valores mínimos, valores máximos, distribuições estatísticas e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim - O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim - O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Sim - O estudo apresenta o financiador e o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso	Sim - O estudo apresenta uma declaração dos conflitos de interesse dos autores da pesquisa

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations).	
Evans et al. (2017) (72)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Sim - O estudo identifica no título que se trata de uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade e descreve os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Sim - O estudo apresenta objetivo, perspectiva, contexto, desenho do estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base, análises de sensibilidade e conclusão
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias avaliadas, sistema de saúde e a sustentabilidade do sistema. No entanto, não menciona as diferenças de custos
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Não - O estudo não apresenta as características da coorte que será simulada no modelo
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Não - O estudo não apresenta nenhum aspecto relevante sobre o sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim - O estudo apresenta os custos diretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Sim - O estudo apresenta quais são comparadores usados, motivação e a posologia
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	Algumas preocupações - O estudo apresenta o horizonte temporal. No entanto, não menciona uma justificativa para escolha do tempo usado no modelo
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Não - O estudo não apresenta a ausência/taxa de desconto usada e não justifica
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os desfechos usados. No entanto, não menciona uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Não - O estudo não apresenta como as publicações, usadas na parametrização do modelo, foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valorização dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos usados no modelo econômico e variáveis do custeio. No entanto, não menciona o método ou o tipo estudo de custeio usado (p.e., top-down approach ou bottom-up approach), a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos dos custos
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Sim - O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos, a data de pesquisa do custeio e os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Algumas preocupações - O estudo apresenta uma figura esquemática do modelo. No entanto, não menciona uma justificativa
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os pressupostos. No entanto, não menciona uma justificativa ou explicações sobre as premissas
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade e as distribuições estatísticas. No entanto, não menciona valores médios, valores mínimos, valores máximos e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim - O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim - O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Algumas preocupações - O estudo apresenta o financiador. No entanto, não menciona o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations).	Sim - O estudo apresenta uma declaração dos conflitos de interesse dos autores da pesquisa
Evans et al. (2018) (73)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Sim- O estudo identifica no título que se trata de uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade e descreve os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Sim- O estudo apresenta objetivo, perspectiva, contexto, desenho do estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base, análises de sensibilidade e conclusão
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias avaliadas. No entanto, não menciona o sistema de saúde, diferenças de custos e a sustentabilidade do sistema
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Não - O estudo não apresenta as características da coorte que será simulada no modelo
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Não O estudo não apresenta nenhum aspecto relevante sobre o sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim- O estudo apresenta os custos diretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta quais são comparadores usados e a posologia. No entanto, não menciona a motivação da escolha das intervenções
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo	Sim- O estudo apresenta o horizonte temporal e justifica a escolha do tempo usado

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Sim- O estudo apresenta a taxa de desconto para os custos e desfechos e justifica a escolha da taxa usada
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os desfechos usados. No entanto, não menciona uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Não O estudo não apresenta como as publicações, usadas na parametrização do modelo, foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos usados no modelo econômico e variáveis do custeio. No entanto, não menciona o método ou o tipo estudo de custeio usado (p.e., top-down approach ou bottom-up approach), a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos dos custos
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos e a data de pesquisa do custeio. No entanto, não menciona os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Sim- O estudo apresenta uma figura esquemática do modelo e uma justificativa
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os pressupostos. No entanto, não menciona uma justificativa ou explicações sobre as premissas
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	sensibilidade e os valores médios. No entanto, não menciona valores mínimos, valores máximos, distribuições estatísticas e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim- O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim- O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Sim- O estudo apresenta o financiador e o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations)	Sim- O estudo apresenta uma declaração dos conflitos de interesse dos autores da pesquisa
Dawoud et al. (2017) (74)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Algumas preocupações - O estudo apresenta no título que realizou uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade. No entanto, não menciona os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Sim- O estudo apresenta objetivo, perspectiva, contexto, desenho do estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base, análises de sensibilidade e conclusão
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias avaliadas, diferenças de

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	custos e a sustentabilidade. No entanto, não menciona o sistema de saúde
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as características da coorte que será simulada. No entanto, não menciona uma justificativa da escolha
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Não O estudo não apresenta nenhum aspecto relevante sobre o sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim- O estudo apresenta os custos diretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta quais são comparadores usados e a posologia. No entanto, não menciona a motivação da escolha das intervenções
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	Sim- O estudo apresenta o horizonte temporal e justifica a escolha do tempo usado
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Sim- O estudo apresenta a taxa de desconto para os custos e desfechos e justifica a escolha da taxa usada
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os desfechos usados. No entanto, não menciona uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Sim- O estudo apresenta uma revisão sistemática prévia para justificar a parametrização do modelo
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos usados no modelo econômico e variáveis do custeio. No entanto, não menciona o método ou o tipo estudo de custeio usado (p.e., top-down approach ou bottom-up approach), a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos dos custos
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos	Sim- O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos, a data de pesquisa do custeio e os métodos para ajustar as estimativas

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Algumas preocupações - O estudo apresenta uma justificativa. No entanto, não apresenta uma figura esquemática do modelo
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Sim- O estudo elenca os pressupostos e uma justificativa
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade e os valores médios. No entanto, não menciona valores mínimos, valores máximos, distribuições estatísticas e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim- O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim- O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Sim- O estudo apresenta o financiador e o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em	Algumas preocupações - O estudo apresenta parcialmente os conflitos de interesse dos autores

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations).	
Pollock et al. (2018) (75)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Sim- O estudo identifica no título que se trata de uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade e descreve os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Algumas preocupações - O estudo apresenta o objetivo, perspectiva, contexto, desenho de estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base e conclusão. No entanto, não menciona as análises de sensibilidade
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias avaliadas e as diferenças de custos. No entanto, não menciona o sistema de saúde e a sustentabilidade do sistema
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Não O estudo não apresenta as características da coorte que será simulada no modelo
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Não O estudo não apresenta nenhum aspecto relevante sobre o sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim- O estudo apresenta os custos diretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta quais são comparadores usados e a posologia. No entanto, não menciona a motivação da escolha das intervenções
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	Sim- O estudo apresenta o horizonte temporal e justifica a escolha do tempo usado
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Sim- O estudo apresenta a taxa de desconto para os custos e desfechos e justifica a escolha da taxa usada
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os desfechos usados. No entanto, não menciona uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Não O estudo não apresenta como as publicações, usadas na parametrização do modelo, foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
		menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos usados no modelo econômico e variáveis do custeio. No entanto, não menciona o método ou o tipo estudo de custeio usado (p.e., top-down approach ou bottom-up approach), a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos dos custos
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos e a data de pesquisa do custeio. No entanto, não menciona os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Não o estudo não apresenta uma figura esquemática do modelo e uma justificativa
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os pressupostos. No entanto, não menciona uma justificativa ou explicações sobre as premissas
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade e os valores médios. No entanto, não menciona valores mínimos, valores máximos, distribuições estatísticas e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim- O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim- O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Algumas preocupações - O estudo apresenta o financiador. No entanto, não menciona o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations).	Sim- O estudo apresenta uma declaração dos conflitos de interesse dos autores da pesquisa
Rubio-Terrés et al. (2003) (76)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Sim- O estudo identifica no título que se trata de uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade e descreve os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Algumas preocupações - O estudo apresentou o objetivo, perspectiva, contexto, desenho de estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base e conclusão. No entanto, não menciona as análises de sensibilidade
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias avaliadas. No entanto, não menciona o sistema de saúde, diferenças de custos e a sustentabilidade do sistema
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as características da coorte que será simulada. No entanto, não menciona uma justificativa da escolha
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Não O estudo não apresenta nenhum aspecto relevante sobre o sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim- O estudo apresenta os custos diretos adotados e a perspectiva do pagador

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta quais são comparadores usados. No entanto, não menciona a motivação da escolha das intervenções e a posologia
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	Sim- O estudo apresenta o horizonte temporal e justifica a escolha do tempo usado
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Sim- O estudo apresenta a taxa de desconto para os custos e desfechos e justifica a escolha da taxa usada
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os desfechos usados. No entanto, não menciona uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Não O estudo não apresenta como as publicações, usadas na parametrização do modelo, foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos usados no modelo econômico e variáveis do custeio. No entanto, não menciona o método ou o tipo estudo de custeio usado (p.e., top-down approach ou bottom-up approach), a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos dos custos
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos e a data de pesquisa do custeio. No entanto, não menciona os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Não o estudo não apresenta uma figura esquemática do modelo e uma justificativa
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Sim- O estudo elenca os pressupostos e uma justificativa
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo,	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade e os valores médios. No entanto, não menciona valores mínimos, valores máximos, distribuições estatísticas e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim- O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim- O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Não O estudo não apresenta quem financiou a pesquisa e nem o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations).	Não O estudo não apresenta uma declaração de conflitos de interesse dos autores da pesquisa
Morales <i>et al.</i> (2015) (77)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Sim- O estudo identifica no título que se trata de uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade e descreve os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados	Algumas preocupações - O estudo apresenta o objetivo, perspectiva, contexto, desenho do estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	(incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	e conclusão. No entanto, não menciona as análises de sensibilidade
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias avaliadas. No entanto, não menciona o sistema de saúde, diferenças de custos e a sustentabilidade do sistema
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Não O estudo não apresenta as características da coorte que será simulada no modelo
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Não O estudo não apresenta nenhum aspecto relevante sobre o sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim- O estudo apresenta os custos diretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta quais são comparadores usados e a posologia. No entanto, não menciona a motivação da escolha das intervenções
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	Algumas preocupações - O estudo apresenta o horizonte temporal. No entanto, não menciona uma justificativa para escolha do tempo usado no modelo
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Não O estudo não apresenta a ausência/taxa de desconto usada e não justifica
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Sim- O estudo apresenta os desfechos usados e uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Não O estudo não apresenta como as publicações, usadas na parametrização do modelo, foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever	Algumas preocupações - O estudo apresenta custos usados no modelo econômico, as variáveis do custeio e o tipo método/estudo de custeio usado (top-down approach). No entanto, não menciona a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos e a data de pesquisa do custeio. No entanto, não menciona os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Não o estudo não apresenta uma figura esquemática do modelo e uma justificativa
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Sim- O estudo elenca os pressupostos e uma justificativa
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade e os valores médios. No entanto, não menciona valores mínimos, valores máximos, distribuições estatísticas e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim- O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim- O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Sim- O estudo apresenta o financiador e o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations).	Sim- O estudo apresenta uma declaração dos conflitos de interesse dos autores da pesquisa
Mezquita-Raya et al. (2017) (78)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Sim- O estudo identifica no título que se trata de uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade e descreve os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Sim- O estudo apresenta objetivo, perspectiva, contexto, desenho do estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base, análises de sensibilidade e conclusão
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias avaliadas e a sustentabilidade do sistema. No entanto, não menciona o sistema de saúde e as diferenças de custos
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Não O estudo não apresenta as características da coorte que será simulada no modelo
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Não O estudo não apresenta nenhum aspecto relevante sobre o sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim- O estudo apresenta os custos diretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta quais são comparadores usados e a posologia. No entanto, não menciona a motivação da escolha das intervenções
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	Algumas preocupações - O estudo apresenta o horizonte temporal. No entanto, não menciona uma justificativa para escolha do tempo usado no modelo
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Algumas preocupações - O estudo apresenta a taxa de desconto para os custos e desfechos. No entanto, não menciona uma justificativa
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Sim- O estudo apresenta os desfechos usados e uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Não O estudo não apresenta como as publicações, usadas na parametrização do modelo, foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos usados no modelo econômico e variáveis do custeio. No entanto, não menciona o método ou o tipo estudo de custeio usado (p.e., top-down approach ou bottom-up approach), a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos dos custos
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos e a data de pesquisa do custeio. No entanto, não menciona os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Algumas preocupações - O estudo apresenta uma figura esquemática do modelo. No entanto, não menciona uma justificativa
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os pressupostos. No entanto, não menciona uma justificativa ou explicações sobre as premissas
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade e os valores médios. No entanto, não menciona valores mínimos, valores máximos, distribuições estatísticas e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim- O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim- O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Algumas preocupações - O estudo apresenta o financiador. No entanto, não menciona o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations).	Sim- O estudo apresenta uma declaração dos conflitos de interesse dos autores da pesquisa
Grima et al. (2007) (79)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Algumas preocupações - O estudo apresenta no título que realizou uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade. No entanto, não menciona os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Algumas preocupações - O estudo apresenta objetivo, perspectiva, contexto, desenho de estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base e conclusão. No entanto, não menciona as análises de sensibilidade
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias avaliadas e as diferenças de custos. No entanto, não menciona o sistema de saúde e a sustentabilidade do sistema
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as características da coorte que será simulada. No entanto, não menciona uma justificativa da escolha
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Não O estudo não apresenta nenhum aspecto relevante sobre o sistema de saúde

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
precisa(m) ser feita(s)		
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim- O estudo apresenta os custos diretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta quais são comparadores usados e a posologia. No entanto, não menciona a motivação da escolha das intervenções
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	Sim- O estudo apresenta o horizonte temporal e justifica a escolha do tempo usado
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Algumas preocupações - O estudo apresenta a taxa de desconto para os custos e desfechos. No entanto, não menciona uma justificativa
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os desfechos usados. No entanto, não menciona uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Não O estudo não apresenta como as publicações, usadas na parametrização do modelo, foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos usados no modelo econômico e variáveis do custeio. No entanto, não menciona o método ou o tipo estudo de custeio usado (p.e., top-down approach ou bottom-up approach), a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos dos custos
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Sim- O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos, a data de pesquisa do custeio e os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Algumas preocupações - O estudo apresenta uma figura esquemática do modelo. No entanto, não menciona uma justificativa
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Sim- O estudo elenca os pressupostos e uma justificativa
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade e os valores médios. No entanto, não menciona valores mínimos, valores máximos, distribuições estatísticas e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim- O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas. No entanto, não menciona se todas as variáveis, descritas no método, foram usadas nas análises de sensibilidade
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Sim- O estudo apresenta o financiador e o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations).	Algumas preocupações - O estudo apresenta parcialmente os conflitos de interesse dos autores
Tunis et al. (2009) (80)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos,	Sim- O estudo identifica no título que se trata de uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade e descreve os comparadores utilizados

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Algumas preocupações - O estudo apresenta objetivo, contexto, desenho do estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base e conclusão. No entanto, não menciona perspectiva e as análises de sensibilidade
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias avaliadas, diferenças de custos e a sustentabilidade do sistema. No entanto, não menciona o sistema de saúde
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as características da coorte que será simulada. No entanto, não menciona uma justificativa da escolha
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Não O estudo não apresenta nenhum aspecto relevante sobre o sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim- O estudo apresenta os custos diretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta quais são comparadores usados e a motivação. No entanto, não menciona a posologia
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	Sim- O estudo apresenta o horizonte temporal e justifica a escolha do tempo usado
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Sim- O estudo apresenta a taxa de desconto para os custos e desfechos e justifica a escolha da taxa usada
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os desfechos usados. No entanto, não menciona uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Não O estudo não apresenta como as publicações, usadas na parametrização do modelo, foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos usados no modelo econômico e variáveis

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada ítem dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	do custeio. No entanto, não menciona o método ou o tipo estudo de custeio usado (p.e., top-down approach ou bottom-up approach), a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos dos custos
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Sim- O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos, a data de pesquisa do custeio e os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Não o estudo não apresenta uma figura esquemática do modelo e uma justificativa
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os pressupostos. No entanto, não menciona uma justificativa ou explicações sobre as premissas
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade e os valores médios. No entanto, não menciona valores mínimos, valores máximos, distribuições estatísticas e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim- O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim- O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Sim- O estudo apresenta as principais limitações, incertezas para os parâmetros/estrutura e a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Sim- O estudo apresenta o financiador e o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations).	Sim- O estudo apresenta uma declaração dos conflitos de interesse dos autores da pesquisa
Cameron and Bennett (2009) (81)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Algumas preocupações - O estudo apresenta no título que realizou uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade. No entanto, não menciona os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Algumas preocupações - O estudo apresenta objetivo, desenho de estudo, resultado do caso-base e conclusão. No entanto, não menciona a perspectiva do estudo, contexto, variáveis usadas e as análises de sensibilidade
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias avaliadas, sistema de saúde, sustentabilidade do sistema. No entanto, não menciona as diferenças de custos
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Não O estudo não apresenta as características da coorte que será simulada no modelo
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Não O estudo não apresenta nenhum aspecto relevante sobre o sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim- O estudo apresenta os custos diretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta quais são comparadores usados. No entanto, não menciona a motivação da escolha e a posologia
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	Algumas preocupações - O estudo apresenta o horizonte temporal. No entanto, não menciona uma justificativa para escolha do tempo usado no modelo
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Sim- O estudo apresenta a taxa de desconto para os custos e desfechos e justifica a escolha da taxa usada
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os desfechos usados. No entanto, não menciona uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Não O estudo não apresenta como as publicações, usadas na parametrização do modelo, foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos usados no modelo econômico e variáveis do custeio. No entanto, não menciona o método ou o tipo estudo de custeio usado (p.e., top-down approach ou bottom-up approach), a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos dos custos
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Sim- O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos, a data de pesquisa do custeio e os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Sim- O estudo apresenta uma figura esquemática do modelo e uma justificativa
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os pressupostos. No entanto, não menciona uma justificativa ou explicações sobre as premissas
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Não O estudo não apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade, valores médios, valores mínimos, valores máximos, distribuições estatísticas usadas e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como	Sim- O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas. No entanto, não menciona se todas as variáveis, descritas no método, foram usadas nas análises de sensibilidade
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Algumas preocupações - O estudo apresenta o financiador. No entanto, não menciona o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations).	Sim- O estudo apresenta uma declaração dos conflitos de interesse dos autores da pesquisa
Valentine et al. (2011) (82)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Sim- O estudo identifica no título que se trata de uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade e descreve os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Algumas preocupações - O estudo apresenta o objetivo, perspectiva, contexto, desenho do estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base e conclusão. No entanto, não menciona as análises de sensibilidade
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias avaliadas e a sustentabilidade do sistema de saúde. No entanto, não menciona o sistema de saúde e as diferenças de custos
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as características da coorte que será simulada. No entanto, não menciona uma justificativa da escolha

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Não O estudo não apresenta nenhum aspecto relevante sobre o sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim- O estudo apresenta os custos diretos e indiretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta quais são comparadores usados e a posologia. No entanto, não menciona a motivação da escolha das intervenções
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	Sim- O estudo apresenta o horizonte temporal e justifica a escolha do tempo usado
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Sim- O estudo apresenta a taxa de desconto para os custos e desfechos e justifica a escolha da taxa usada
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os desfechos usados. No entanto, não menciona uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Não O estudo não apresenta como as publicações, usadas na parametrização do modelo, foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos usados no modelo econômico e variáveis do custeio. No entanto, não menciona o método ou o tipo estudo de custeio usado (p.e., top-down approach ou bottom-up approach), a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos dos custos
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Sim- O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos, a data de pesquisa do custeio e os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a	Não o estudo não apresenta uma figura esquemática do modelo e uma justificativa

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	estrutura do modelo é fortemente recomendada.	
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os pressupostos. No entanto, não menciona uma justificativa ou explicações sobre as premissas
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade e os valores médios. No entanto, não menciona valores mínimos, valores máximos, distribuições estatísticas e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim- O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim- O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Algumas preocupações - O estudo apresenta o financiador. No entanto, não menciona o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos	Não O estudo não apresenta uma declaração de conflitos de interesse dos autores da pesquisa

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations).	
Ericsson et al. (2013) (83)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Sim- O estudo identifica no título que se trata de uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade e descreve os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Algumas preocupações - O estudo apresenta objetivo, perspectiva, contexto, desenho de estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base e conclusão. No entanto, não menciona as análises de sensibilidade
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias avaliadas e a sustentabilidade do sistema. No entanto, não menciona o sistema de saúde e as diferenças de custos
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Não O estudo não apresenta as características da coorte que será simulada no modelo
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Não O estudo não apresenta nenhum aspecto relevante sobre o sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim- O estudo apresenta os custos diretos e indiretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta quais são comparadores usados e a posologia. No entanto, não menciona a motivação da escolha das intervenções
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	Algumas preocupações - O estudo apresenta o horizonte temporal. No entanto, não menciona uma justificativa para escolha do tempo usado no modelo
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Sim- O estudo apresenta a taxa de desconto para os custos e desfechos e justifica a escolha da taxa usada
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os desfechos usados. No entanto, não menciona uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Não O estudo não apresenta como as publicações, usadas na parametrização do modelo, foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta custos usados no modelo econômico, as variáveis do custeio e o tipo método/estudo de custeio usado (bottom-up approach). No entanto, não menciona a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Sim- O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos, a data de pesquisa do custeio e os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Algumas preocupações - O estudo apresenta uma figura esquemática do modelo. No entanto, não menciona uma justificativa
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os pressupostos. No entanto, não menciona uma justificativa ou explicações sobre as premissas
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade e os valores médios. No entanto, não menciona valores mínimos, valores máximos, distribuições estatísticas e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim- O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim- O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Algumas preocupações - O estudo apresenta o financiador. No entanto, não menciona o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations).	Sim- O estudo apresenta uma declaração dos conflitos de interesse dos autores da pesquisa
Cardoso et al. (2016) (84)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Sim- O estudo identifica no título que se trata de uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade e descreve os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Algumas preocupações - O estudo apresenta objetivo, perspectiva do estudo, contexto, desenho de estudo, variáveis usadas, resultados do caso-base e conclusão. No entanto, não menciona as análises de sensibilidade
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias avaliadas. No entanto, não menciona sistema de saúde, diferenças de custos e a sustentabilidade do sistema
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as características da coorte que será simulada. No entanto, não menciona uma justificativa da escolha
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Não O estudo não apresenta nenhum aspecto relevante sobre o sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim- O estudo apresenta os custos diretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta quais são comparadores usados e a posologia. No entanto, não menciona a motivação da escolha das intervenções
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo	Algumas preocupações - O estudo apresenta o horizonte temporal. No entanto, não menciona

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	uma justifica para escolha do tempo usado no modelo
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Não O estudo não apresenta a ausência/taxa de desconto usada e não justifica
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os desfechos usados. No entanto, não menciona uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Não O estudo não apresenta como as publicações, usadas na parametrização do modelo, foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos usados no modelo econômico e variáveis do custeio. No entanto, não menciona o método ou o tipo estudo de custeio usado (p.e., top-down approach ou bottom-up approach), a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos dos custos
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos e a data de pesquisa do custeio. No entanto, não menciona os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Não o estudo não apresenta uma figura esquemática do modelo e uma justificativa
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os pressupostos. No entanto, não menciona uma justificativa ou explicações sobre as premissas
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade e as distribuições estatísticas usadas. No entanto, não menciona valores médios, valores mínimos, valores máximos e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Algumas preocupações - O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios e as razões de custo-efetividade incrementais. No entanto, não menciona quais desfechos seriam avaliados no método
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim- O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Não O estudo não apresenta quem financiou a pesquisa e nem o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations) a).	Não O estudo não apresenta uma declaração de conflitos de interesse dos autores da pesquisa
Darbà et al. (2019) (85)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Sim- O estudo identifica no título que se trata de uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade e descreve os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Algumas preocupações - O estudo apresenta objetivo, desenho de estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base, análises de sensibilidade e conclusão. No entanto, não menciona a perspectiva do estudo e contexto
Introdução		

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias avaliadas. No entanto, não menciona o sistema de saúde, diferenças de custos e a sustentabilidade do sistema
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Não O estudo não apresenta as características da coorte que será simulada no modelo
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Não O estudo não apresenta nenhum aspecto relevante sobre o sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim- O estudo apresenta os custos diretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta quais são comparadores usados e a posologia. No entanto, não menciona a motivação da escolha das intervenções
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	Sim- O estudo apresenta o horizonte temporal e justifica a escolha do tempo usado
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Sim- O estudo apresenta a taxa de desconto para os custos e desfechos e justifica a escolha da taxa usada
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os desfechos usados. No entanto, não menciona uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Não O estudo não apresenta como as publicações, usadas na parametrização do modelo, foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos usados no modelo econômico e variáveis do custeio. No entanto, não menciona o método ou o tipo estudo de custeio usado (p.e., top-down approach ou bottom-up approach), a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos dos custos

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Sim- O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos, a data de pesquisa do custeio e os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Algumas preocupações - O estudo apresenta uma figura esquemática do modelo. No entanto, não menciona uma justificativa
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os pressupostos. No entanto, não menciona uma justificativa ou explicações sobre as premissas
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade e as distribuições estatísticas usadas. No entanto, não menciona valores médios, valores mínimos, valores máximos e as referências.
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim- O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim- O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Algumas preocupações - O estudo apresenta o financiador. No entanto, não menciona o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations) a).	Sim- O estudo apresenta uma declaração dos conflitos de interesse dos autores da pesquisa
Valentine et al. (2006) (86)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Sim- O estudo identifica no título que se trata de uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade e descreve os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Sim- O estudo apresenta objetivo, perspectiva, contexto, desenho do estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base, análises de sensibilidade e conclusão
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias avaliadas, diferenças de custos e a sustentabilidade do sistema. No entanto, não menciona o sistema de saúde
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Sim- O estudo apresenta as características da coorte que será simulada e uma justificativa da escolha
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Não O estudo não apresenta nenhum aspecto relevante sobre o sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim- O estudo apresenta os custos diretos e indiretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta quais são comparadores usados. No entanto, não menciona a motivação da escolha e a posologia
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	Algumas preocupações - O estudo apresenta o horizonte temporal. No entanto, não menciona uma justificativa para escolha do tempo usado no modelo
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Sim- O estudo apresenta a taxa de desconto para os custos e desfechos e justifica a escolha da taxa usada
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os desfechos usados. No entanto, não menciona uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Não O estudo não apresenta como as publicações, usadas na parametrização do modelo, foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada ítem dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada ítem dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos usados no modelo econômico e variáveis do custeio. No entanto, não menciona o método ou o tipo estudo de custeio usado (p.e., top-down approach ou bottom-up approach), a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos dos custos
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Sim- O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos, a data de pesquisa do custeio e os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Não o estudo não apresenta uma figura esquemática do modelo e uma justificativa
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Sim- O estudo elenca os pressupostos e uma justificativa
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade e os valores médios. No entanto, não menciona valores mínimos, valores máximos, distribuições estatísticas e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim- O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim- O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Algumas preocupações - O estudo apresenta o financiador. No entanto, não menciona o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations) a).	Não O estudo não apresenta uma declaração de conflitos de interesse dos autores da pesquisa
Pfohl et al. (2012) (87)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Algumas preocupações - o estudo apresenta no título os comparadores. No entanto, não menciona o tipo de análise econômica
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Sim- O estudo apresenta objetivo, perspectiva, contexto, desenho do estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base, análises de sensibilidade e conclusão
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia e segurança entre as tecnologias avaliadas e as preocupações com a sustentabilidade do sistema. No entanto, não menciona o sistema de saúde e as diferenças de custo
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Sim- O estudo apresenta as características da coorte que será simulada e uma justificativa da escolha

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Não O estudo não apresenta nenhum aspecto relevante sobre o sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim- O estudo apresenta os custos diretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta quais são comparadores usados e a posologia. No entanto, não menciona a motivação da escolha das intervenções
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	Algumas preocupações - O estudo apresenta o horizonte temporal. No entanto, não menciona uma justificativa para escolha do tempo usado no modelo
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Sim- O estudo apresenta a taxa de desconto para os custos e desfechos e justifica a escolha da taxa usada
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Sim- O estudo apresenta os desfechos usados e uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Não O estudo não apresenta como as publicações, usadas na parametrização do modelo, foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade, valores médios e as distribuições estatísticas. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos usados no modelo econômico e variáveis do custeio. No entanto, não menciona o método ou o tipo estudo de custeio usado (p.e., top-down approach ou bottom-up approach), a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos dos custos
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Sim- O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos, a data de pesquisa do custeio e os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a	Sim- O estudo apresenta uma figura esquemática do modelo e uma justificativa

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	estrutura do modelo é fortemente recomendada.	
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Sim- O estudo elenca os pressupostos e uma justificativa
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Sim- O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade, valores médios, valores mínimos, valores máximos, distribuições estatísticas e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim- O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim- O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Algumas preocupações - O estudo apresenta o financiador. No entanto, não menciona o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos	Sim- O estudo apresenta uma declaração dos conflitos de interesse dos autores da pesquisa

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations).	
Laranjeiras (2017) (88)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Algumas preocupações - O estudo apresenta no título que realizou uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade. No entanto, não menciona os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Algumas preocupações - O estudo apresenta objetivo, perspectiva, contexto, desenho do estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base e a conclusão. No entanto, não menciona as análises de sensibilidade
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Não o estudo não apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias avaliadas, diferenças de custos, sistema de saúde e sustentabilidade do sistema
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Não O estudo não apresenta as características da coorte que será simulada no modelo
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Algumas preocupações - O estudo apresenta uma descrição parcial do sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim- O estudo apresenta os custos diretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta quais são comparadores usados e a posologia. No entanto, não motivação da escolha das intervenções
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	Sim- O estudo apresenta o horizonte temporal e justifica a escolha do tempo usado
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Sim- O estudo apresenta a taxa de desconto para os custos e desfechos e justifica a escolha da taxa usada
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os desfechos usados. No entanto, não menciona uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta uma revisão sistemática prévia para justificar a parametrização do modelo. No entanto, não menciona como os estudos foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada ítem dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada ítem dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta custos usados no modelo econômico, as variáveis do custeio e o tipo método/estudo de custeio usado (top-down approach). No entanto, não menciona a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos e a data de pesquisa do custeio. No entanto, não menciona os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Sim- O estudo apresenta uma figura esquemática do modelo e uma justificativa
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Sim- O estudo elenca os pressupostos e uma justificativa
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade, valores médios, valores mínimos e valores máximos. No entanto, não menciona as distribuições estatísticas e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim- O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim- O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Não O estudo não apresenta quem financiou a pesquisa e nem o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations).	Não O estudo não apresenta uma declaração de conflitos de interesse dos autores da pesquisa
Pollock and Tikkanen (2017) (89)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Sim- O estudo identifica no título que se trata de uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade e descreve os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Sim- O estudo apresenta objetivo, perspectiva, contexto, desenho do estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base, análises de sensibilidade e conclusão
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias. No entanto, não menciona o sistema de saúde, diferenças de custos e a sustentabilidade do sistema
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Não O estudo não apresenta as características da coorte que será simulada no modelo
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Sim- O estudo apresenta aspectos relevantes sobre o sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim- O estudo apresenta os custos diretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta quais são comparadores usados e a posologia. No entanto, não menciona a motivação da escolha das intervenções
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo	Sim- O estudo apresenta o horizonte temporal e justifica a escolha do tempo usado

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Sim- O estudo apresenta a taxa de desconto para os custos e desfechos e justifica a escolha da taxa usada
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Sim- O estudo apresenta os desfechos usados e uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Não O estudo não apresenta como as publicações, usadas na parametrização do modelo, foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos usados no modelo econômico e variáveis do custeio. No entanto, não menciona o método ou o tipo estudo de custeio usado (p.e., top-down approach ou bottom-up approach), a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos dos custos
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos e a data de pesquisa do custeio. No entanto, não menciona os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Algumas preocupações - O estudo apresenta uma figura esquemática do modelo. No entanto, não menciona uma justificativa
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os pressupostos. No entanto, não menciona uma justificativa ou explicações sobre as premissas
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade e os valores médios. No entanto, não menciona valores mínimos, valores máximos, distribuições estatísticas e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim- O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim- O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Algumas preocupações - O estudo apresenta o financiador. No entanto, não menciona o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations).	Sim- O estudo apresenta uma declaração dos conflitos de interesse dos autores da pesquisa
Lalić et al. (2018) (90)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Sim- O estudo identifica no título que se trata de uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade e descreve os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Algumas preocupações - O estudo apresenta objetivo, perspectiva, contexto, desenho do estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base e conclusão. No entanto, não menciona as análises de sensibilidade
Introdução		

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e de segurança entre as tecnologias avaliadas, sistema de saúde e a sustentabilidade do sistema. No entanto, não menciona as diferenças de custos
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Não O estudo não apresenta as características da coorte que será simulada no modelo
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Não O estudo não apresenta nenhum aspecto relevante sobre o sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim- O estudo apresenta os custos diretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Sim- O estudo apresenta quais são comparadores usados, motivação e a posologia
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	Sim- O estudo apresenta o horizonte temporal e justifica a escolha do tempo usado
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Sim- O estudo apresenta a taxa de desconto para os custos e desfechos e justifica a escolha da taxa usada
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os desfechos usados. No entanto, não menciona uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Não O estudo não apresenta como as publicações, usadas na parametrização do modelo, foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos usados no modelo econômico e variáveis do custeio. No entanto, não menciona o método ou o tipo estudo de custeio usado (p.e., top-down approach ou bottom-up approach), a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos dos custos

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos e a data de pesquisa do custeio. No entanto, não menciona os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Sim- O estudo apresenta uma figura esquemática do modelo e uma justificativa
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os pressupostos. No entanto, não menciona uma justificativa ou explicações sobre as premissas
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade e os valores médios. No entanto, não menciona valores mínimos, valores máximos, distribuições estatísticas e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim- O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim- O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Sim- O estudo apresenta o financiador e o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations).	Sim- O estudo apresenta uma declaração dos conflitos de interesse dos autores da pesquisa
Russel-Szymczy <i>et al.</i> (2019) (91)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Sim- O estudo identifica no título que se trata de uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade e descreve os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Sim- O estudo apresenta objetivo, perspectiva, contexto, desenho do estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base, análises de sensibilidade e conclusão
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias avaliadas, sistema de saúde e a sustentabilidade do sistema. No entanto, não menciona as diferenças de custos
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Não O estudo não apresenta as características da coorte que será simulada no modelo
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Não O estudo não apresenta nenhum aspecto relevante sobre o sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim- O estudo apresenta os custos diretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Sim- O estudo apresenta quais são comparadores usados, motivação e a posologia
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	Algumas preocupações - O estudo apresenta o horizonte temporal. No entanto, não menciona uma justificativa para escolha do tempo usado no modelo
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Sim- O estudo apresenta a taxa de desconto para os custos e desfechos e justifica a escolha da taxa usada
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os desfechos usados. No entanto, não menciona uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para	Não O estudo não apresenta como as publicações, usadas na parametrização do modelo, foram escolhidos na literatura

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos usados no modelo econômico e variáveis do custeio. No entanto, não menciona o método ou o tipo estudo de custeio usado (p.e., top-down approach ou bottom-up approach), a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos dos custos
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos e a data de pesquisa do custeio. No entanto, não menciona os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Sim- O estudo apresenta uma figura esquemática do modelo e uma justificativa
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os pressupostos. No entanto, não menciona uma justificativa ou explicações sobre as premissas
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade e os valores médios. No entanto, não menciona valores mínimos, valores máximos, distribuições estatísticas e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim- O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim- O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Sim- O estudo apresenta o financiador e o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations).	Sim- O estudo apresenta uma declaração dos conflitos de interesse dos autores da pesquisa
Gschwend et al. (2009) (92)		
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Sim- O estudo identifica no título que se trata de uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade e descreve os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Algumas preocupações - O estudo apresenta o objetivo, contexto, desenho de estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base e conclusão. No entanto, não menciona a perspectiva e as análises de sensibilidade
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias avaliadas. No entanto, não menciona o sistema de saúde, diferenças de custos e a sustentabilidade do sistema
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Sim- O estudo apresenta as características da coorte que será simulada e uma justificativa da escolha
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Não O estudo não apresenta nenhum aspecto relevante sobre o sistema de saúde

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
precisa(m) ser feita(s)		
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim- O estudo apresenta os custos diretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta quais são comparadores usados e a posologia. No entanto, não menciona a motivação da escolha das intervenções
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	Sim- O estudo apresenta o horizonte temporal e justifica a escolha do tempo usado
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Sim- O estudo apresenta a taxa de desconto para os custos e desfechos e justifica a escolha da taxa usada
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os desfechos usados. No entanto, não menciona uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Não O estudo não apresenta como as publicações, usadas na parametrização do modelo, foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos usados no modelo econômico e variáveis do custeio. No entanto, não menciona o método ou o tipo estudo de custeio usado (p.e., top-down approach ou bottom-up approach), a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos dos custos
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos e a data de pesquisa do custeio. No entanto, não menciona os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Não o estudo não apresenta uma figura esquemática do modelo e uma justificativa
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os pressupostos. No entanto, não menciona uma justificativa ou explicações sobre as premissas

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade e os valores médios. No entanto, não menciona valores mínimos, valores máximos, distribuições estatísticas e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim- O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim- O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Algumas preocupações - O estudo apresenta o financiador. No entanto, não menciona o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations).	Sim- O estudo apresenta uma declaração dos conflitos de interesse dos autores da pesquisa
Valentine et al. (2012) (93)		
Título e resumo		

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	Sim- O estudo identifica no título que se trata de uma análise de custo-efetividade/custo-utilidade e descreve os comparadores utilizados
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	Algumas preocupações - O estudo apresenta o objetivo, contexto, desenho do estudo, variáveis usadas, resultado do caso-base e conclusão. No entanto, não menciona perspectiva e as análises de sensibilidade
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as diferenças de eficácia/efetividade e segurança entre as tecnologias avaliadas, bem como as diferenças de custos. No entanto, não menciona o sistema de saúde e a sustentabilidade do sistema
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	Não O estudo não apresenta as características da coorte que será simulada no modelo
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Não O estudo não apresenta nenhum aspecto relevante sobre o sistema de saúde
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	Sim- O estudo apresenta os custos diretos adotados e a perspectiva do pagador
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	Algumas preocupações - O estudo apresenta quais são comparadores usados e a posologia. No entanto, não menciona a motivação da escolha das intervenções
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	Algumas preocupações - O estudo apresenta o horizonte temporal. No entanto, não menciona uma justificativa para escolha do tempo usado no modelo
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	Algumas preocupações - O estudo apresenta a taxa de desconto para os custos e desfechos. No entanto, não menciona uma justificativa
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os desfechos usados. No entanto, não menciona uma justificativa
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	Não O estudo não apresenta como as publicações, usadas na parametrização do modelo, foram escolhidos na literatura
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	Algumas preocupações - O estudo apresenta a utilidade como uma medida de efetividade e seus respectivos valores médios. No entanto, não menciona os valores mínimos e máximos e as distribuições estatísticas
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os custos usados no modelo econômico e variáveis do custeio. No entanto, não menciona o método ou o tipo estudo de custeio usado (p.e., top-down approach ou bottom-up approach), a distribuição usada no modelo e os valores mínimos e máximos dos custos
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	Sim- O estudo apresenta os custos relacionados ao diabetes, as unidades de custos, a data de pesquisa do custeio e os métodos para ajustar as estimativas
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	Algumas preocupações - O estudo apresenta uma figura esquemática do modelo. No entanto, não menciona uma justificativa
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	Algumas preocupações - O estudo apresenta os pressupostos. No entanto, não menciona uma justificativa ou explicações sobre as premissas
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as análises de sensibilidade e o planejamento estatístico. No entanto, não menciona as transformações matemáticas usadas para parametrizar o modelo, correção de meio de ciclo e as distribuições estatísticas
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as variáveis usadas nas simulações de análise de sensibilidade, valores médios e as distribuições estatísticas. No entanto, não menciona valores mínimos, valores máximos e as referências
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	Sim- O estudo apresenta uma tabela com todos os custos médios, desfechos de interesse e as razões de custo-efetividade incrementais
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	Não se aplica - O modelo é baseado em síntese de evidência
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	Sim- O estudo apresenta as análises de sensibilidades usadas e elas são condizentes com a abordagem descrita no método
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de	Não se aplica - O estudo não menciona nenhuma análise de subgrupo do método

Seção/ítem	Recomendação	Julgamento
	linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	Algumas preocupações - O estudo apresenta as principais limitações e incertezas para os parâmetros utilizados e a estrutura. No entanto, o estudo não menciona a falta de uma revisão sistemática prévia para parametrizar o modelo
Outro		
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	Algumas preocupações - O estudo apresenta o financiador. No entanto, não menciona o papel dos patrocinadores na condução da pesquisa
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations).	Sim- O estudo apresenta uma declaração dos conflitos de interesse dos autores da pesquisa
Julgamento: “Sim - alta qualidade do relato e todas as recomendações solicitadas foram apresentadas no item”; “Não - baixa qualidade no relato e nenhuma das recomendações solicitadas foram apresentadas no item”; “Algumas preocupações nos relatos e as recomendações foram parcialmente apresentadas no item”.		
O CHEERS (71) pode ser acessado em: https://www.ispor.org/member-groups/task-forces		

Tabela Suplementar 5. CHEERS 2022.

Section/topic	Item N.º	Guidance for reporting	Reported in section
Title			
Title	1	Identify the study as an economic evaluation and specify the interventions being compared.	1
Abstract			
Abstract	2	Provide a structured summary that highlights context, key methods, results, and alternative analyses.	2
Introduction			
Background and objectives	3	Give the context for the study, the study question, and its practical relevance for decision making in policy or practice.	4,5
Methods			
Health economic analysis plan	4	Indicate whether a health economic analysis plan was developed and where available.	6
Study population	5	Describe characteristics of the study population (such as age range, demographics, socioeconomic, or clinical characteristics).	11
Setting and location	6	Provide relevant contextual information that may influence findings.	12
Comparators	7	Describe the interventions or strategies being compared and why chosen.	11
Perspective	8	State the perspective(s) adopted by the study and why chosen.	12
Time horizon	9	State the time horizon for the study and why appropriate.	12
Discount rate	10	Report the discount rate(s) and reason chosen.	12_
Selection of outcomes	11	Describe what outcomes were used as the measure(s) of benefit(s) and harm(s).	17
Measurement of outcomes	12	Describe how outcomes used to capture benefit(s) and harm(s) were measured.	13-15
Valuation of outcomes	13	Describe the population and methods used to measure and value outcomes.	17,18
Measurement and valuation of resources and costs	14	Describe how costs were valued.	13-16
Currency, price date, and conversion	15	Report the dates of the estimated resource quantities and unit costs, plus the currency and year of conversion.	13-16
Rationale and description of model	16	If modelling is used, describe in detail and why used. Report if the model is publicly available and where it can be accessed.	9,10
Analytics and assumptions	17	Describe any methods for analysing or statistically transforming data, any extrapolation methods, and approaches for validating any model used.	13-15
Characterising heterogeneity	18	Describe any methods used for estimating how the results of the study vary for subgroups.	NA
Characterising distributional effects	19	Describe how impacts are distributed across different individuals or adjustments made to reflect priority populations.	NA
Characterising uncertainty	20	Describe methods to characterise any sources of uncertainty in the analysis.	17,18
Approach to engagement with patients and others affected by the study	21	Describe any approaches to engage patients or service recipients, the general public, communities, or stakeholders (such as clinicians or payers) in the design of the study.	NA
Results			
Study parameters	22	Report all analytic inputs (such as values, ranges, references) including uncertainty or distributional assumptions.	17,19
Summary of main results	23	Report the mean values for the main categories of costs and outcomes of interest and summarise them in the most appropriate overall measure.	28
Effect of uncertainty	24	Describe how uncertainty about analytic judgments, inputs, or projections affect findings. Report the effect of choice of discount rate and time horizon, if applicable.	NA
Effect of engagement with patients and	25	Report on any difference patient/service recipient, general public, community, or stakeholder involvement made to the approach or findings of the study	NA

others affected by the study			
Discussion			
Study findings, limitations, generalisability, and current knowledge	26	Report key findings, limitations, ethical or equity considerations not captured, and how these could affect patients, policy, or practice.	31-33
Other relevant information			
Source of funding	27	Describe how the study was funded and any role of the funder in the identification, design, conduct, and reporting of the analysis	1
Conflicts of interest	28	Report authors conflicts of interest according to journal or International Committee of Medical Journal Editors requirements.	1

Husereau *et al.*, (2022) (95). For more information, visit: <https://www.ispor.org/member-groups/task-forces>.

Tabela Suplementar 6. Doses de insulina em unidades por dia e proporções de dose.

Insulina	Apresentação	Administração/dia*	UIs/dia
Glargina U100	Tubete de 3ml; 300 UI /ml	1x	28,00
Glargina U300	Tubete de 3ml; 100 UI /ml	1x	28,00
Degludeca	Tubete de 3ml; 100 UI /ml	1x	28,00
Detemir	Tubete de 3ml; 100 UI /ml	1x	28,00
NPH	Tubete de 3ml; 100 UI /ml	3X	36,12

*considerando um adulto de 70Kg

Tabela Suplementar 7. Custos dos tratamentos com as insulinas e com os episódios de hipoglicemia.

Insulinas	Apresentação	Custo Unitário	Custo por UI/ml	Custo diário	Custo mensal	Custo anual	Referência
Glargina U100*	Tubete de 3ml; 100 UI/ml	BRL 19,00	BRL 0,06	BRL 1,17	BRL 54,09	BRL 649,04	SIASG [83] 02/09/2022
Glargina U300*	Tubete de 3ml; 300 UI/ml	BRL 115,00	BRL 0,13	BRL 3,58	BRL 109,12	BRL 1309,47	SIASG [83] 08/09/2022
Degludeca*	Tubete de 3ml; 100 UI/ml	BRL 93,74	BRL 0,31	BRL 8,75	BRL 266,85	BRL 3.302,16	BPS [83] 20/09/2022
Detemir*	Tubete de 3ml; 100 UI/ml	BRL 57,80	BRL 0,19	BRL 5,39	BRL 164,54	BRL 1.974,45	BPS [83] 29/09/2022
NPH†	Tubete de 3ml; 100 UI/ml	BRL 10,17	BRL 0,03	BRL 1,22	BRL 37,35	BRL 448,16	SIASG [83] 08/09/2022

*considerando um adulto de 70Kg com um tratamento de 24 UIs/dia

†considerando um adulto de 70Kg com um tratamento de 36,12 UIs/dia

Tabela Suplementar 8. Custo dos insumos usados na aplicação da insulina.

Insumos	Custo Unitário	Posologia	Custo Diário	Custo mensal	Custo Anual	Referência
Agulha	BRL 1,30	1x*	BRL 1,30	BRL 39,65	BRL 475,80	SIASG [83]
		3x†	BRL 3,90	BRL 118,95	BRL 1.427,40	21/09/2022

*Análogos de insulina humana (IGla U100, IGla U300, IDeg ou IDet)

†Insulina NPH

Tabela Suplementar 9. Custo dos insumos usados no automonitoramento.

Insumos	Custo Unitário	Posologia	Custo Diário	Custo mensal	Custo Anual	Referência
Tiras reagentes	BRL 0,31	3x*	BRL 0,93	BRL 28,37	BRL 340,38	SIASG [82]
		4x†	BRL 1,24	BRL 37,82	BRL 453,84	05/10/2022
Lancetas	BRL 0,14	3x*	BRL 0,42	BRL 12,81	BRL 153,72	SIASG [82]
		4x†	BRL 0,56	BRL 17,08	BRL 204,96	06/10/2022

*Análogos de insulina humana (IGla U100, IGla U300, IDeg ou IDet)

†Insulina NPH

Tabela Suplementar 10. Medicamentos usados nos tratamentos dos episódios de hipoglicemias graves.

Medicamento	Custo unitário	Referência
Glucagon 1mg pó liofilizado p/injetável	BRL 133,00	BPS [82] 16/05/2022
*Cloroeto de sódio 0,9 %	BRL 5,35	SIASG [82] 02/09/2022
*Glicose 50% com 10ml	BRL 0,50	SIASG [82] 05/10/2022

*Soro glicosado, sendo 30 mL de glicose 50%, diluídos em 100 mL de soro fisiológico 0,9%, endovenoso.

Tabela Suplementar 11. Resultados da razão da custo-efetividade incremental dos estudos.

Estudo	Média dos custos (IC 95%)/[DP]	Desfechos (IC 95%)/[DP]	RCEI original	RCEI corrigido (USD PPP)*	Direção do resultado
Palmer <i>et al.</i> , (2004) (69)	IDet = EUR 34.405 (953) NPH = EUR 32.698 (1.007) IDet vs. NPH = EUR +1.707	LYs IDet= 14,56 (0,16) NPH = 14,48 (0,17) IDet vs. NPH = 0,08 QALY IDet = 9,77 (0,11) NPH = 9,68 (0,11) IDet vs. NPH = 0,09	IDet vs. NPH EUR 21.337,5/LY IDet vs. NPH EUR 18.966,67/QALY	IDet vs. NPH EUR 43.581,96/LY IDet vs. NPH EUR 38.739,53/QALY	Favorável à IDet
McEwan <i>et al.</i> , (2007) (70)	IGla U100 = EUR 9.805,4 NPH = EUR 8.708,0 IGla U100 vs. NPH = EUR +1.097,4 IGla U100 = EUR 9.783,5 NPH = EUR 8.703,4 IGla U100 vs. NPH = EUR +1.080,1 IGla U100 = EUR 9.746,6 NPH = EUR 8.703,4 IGla U100 vs. NPH = EUR +1.043,2 IGla U100 = EUR 10.084,17 NPH = EUR 8.712,97 IGla U100 vs. NPH = EUR +1.371,20 IGla U100 = EUR 9.921,36 NPH = EUR 8.825,09 IGla U100 vs. NPH = EUR +1.096,27	QALY IGla U100 = 10,97 NPH = 10,84 IGla U100 vs. NPH = 0,12 IGla U100 = 10,97 NPH = 10,84 IGla U100 vs. NPH = 0,12 IGla U100 = 10,99 NPH = 10,84 IGla U100 vs. NPH = 0,12 IGla U100 = 10,99 NPH = 10,85 IGla U100 vs. NPH = 0,14 IGla U100 = 10,99 NPH = 10,85 IGla U100 vs. NPH = 0,14	IGla U100 vs. NPH EUR 9145/QALY IGla U100 vs. NPH EUR 9000,83/QALY IGla U100 vs. NPH EUR 8693,33/QALY IGla U100 vs. NPH EUR 9797,29/QALY IGla U100 vs. NPH EUR 7830,5/QALY	IGla U100 vs. NPH EUR 17256,1/QALY IGla U100 vs. NPH EUR 16.984,06/QALY IGla U100 vs. NPH EUR 16.403,83/QALY IGla U100 vs. NPH EUR 18.481,28/QALY IGla U100 vs. NPH EUR 14.775,71/QALY	Favorável à IGla
Evans <i>et al.</i> , (2015) (71)	IDeg = EUR 2.250,11 IGla U100 = EUR 2.111,7 IDeg vs. IGla U100 = EUR + 138,44	QALY IDeg vs. IGla U100 = 0,0082	IDeg vs. IGla U100 16.882,93/QALY	IDeg vs. IGla U100 27.872,28/QALY	Favorável à IDeg
Evans <i>et al.</i> , (2017) (72)	IDeg = EUR 1.330,42 IGla U100 = EUR 1.371,65 IDeg vs. IGla U100 = EUR - 41,23	QALY IDeg vs. IGla U100 = 0,0044	IDeg vs. IGla U100 -9.370,45/QALY (dominado)	IDeg vs. IGla U100 -14.830,61/QALY (dominado)	Favorável à IDeg
Evans <i>et al.</i> , (2018) (73)	IDeg = EUR 1.527 IGla U100 = EUR 1.505 IDeg vs. IGla U100 = EUR + 23	QALY IDeg = 0,7741 IGla U100 = 0,7509 IDeg vs. IGla U100 = 0,0232	IDeg vs. IGla U100 991,38/QALY	IDeg vs. IGla U100 1.539,83/QALY	Favorável à IDeg
Dawoud <i>et al.</i> , (2017) (74)	IDet 2x/dia = EUR 40.404 (39.059 a 41.740) IDet 1x/dia = EUR 40.097 (38.746 a 41.447) IDet 2x/dia vs. IDet 1x/dia = EUR+ 307 IDet 2x/dia = EUR 40.404 (39.059 a 41.740) NPH 1x/dia = EUR 38.986 (37.621 a 40.352)	QALY IDet 2x/dia = 11,09 (10,87 a 11,32) IDet 1x/dia = 11,03 (10,87 a 11,25) IDet 2x/dia vs. IDet 1x/dia = 0,06 IDet 2x/dia = 11,09 (10,87 a 11,32)	IDet 2x/dia vs. IDet 1x/dia 5.116,67/QALY (dominado) IDet 2x/dia vs. NPH 1x/dia 10.128,57/QALY IDet 2x/dia vs. NPH 2x/dia	IDet 2x/dia vs. IDet 1x/dia 7.932/QALY (dominado) IDet 2x/dia vs. NPH 1x/dia 16.030,49/QALY IDet 2x/dia vs. NPH 2x/dia	Favorável à IDet 2x/dia

Estudo	Média dos custos (IC 95%)/[DP]	Desfechos (IC 95%)/[DP]	RCEI original	RCEI corrigido (USD PPP)*	Direção do resultado
	IDet 2x/dia vs. NPH 1x/dia = EUR + 1.418 IDet 2x/dia = EUR 40.404 (39.059 a 41.740) NPH 2x/dia = EUR 39.585 (38,228 a 40.941) IDet 2x/dia vs. NPH 2x/dia = EUR + 819 IDet 2x/dia = EUR 40.404 (39.059 a 41.740) NPH 4x/dia = EUR 41.968 (40.608 a 43.328) IDet 2x/dia vs. NPH 4x/dia = EUR -1.564 IDet 2x/dia = EUR 40.404 (39.059 a 41.740) IGla U100 1x/dia = EUR 40.007 (38.654 a 41.360) IDet 2x/dia vs. IGla U100 1x/dia = EUR + 397 IDet 2x/dia = EUR 40.404 (39.059 a 41.740) IDeg 1x/dia = EUR 43.096 (41.750 a 44.442) IDet 2x/dia vs. IDeg 1x/dia = EUR -2.692 NPH 1x/dia = EUR 38.986 (37.621 a 40.352) IGla U100 1x/dia = EUR 40.007 (38.654 a 41.360) NPH 1x/dia vs. IGla 1x/dia = -1021 IGla U100 1x/dia = EUR 40.007 (38.654 a 41.360) NPH 1x/dia = EUR 38.986 (37.621 a 40.352) IGla 1x/dia vs. NPH 1x/dia = 1021 IDeg 1x/dia = EUR 43.096 (41.750 a 44.442) IGla U100 1x/dia = EUR 40.007 (38.654 a 41.360) IDeg 1x/dia vs. IGla U100 1x/dia = 3.080	NPH 1x/dia = 10,95 (10,72 a 11,18) IDet 2x/dia vs. NPH 1x/dia = 0,14 IDet 2x/dia = 11,09 (10,87 a 11,32) NPH 2x/dia = 10,97 (10,75 a 11,20) IDet 2x/dia vs. NPH 2x/dia = 0,12 IDet 2x/dia = 11,09 (10,87 a 11,32) NPH 4x/dia = 10,75 (10,52 a 10,98) IDet 2x/dia vs. NPH 4x/dia = 0,34 IDet 2x/dia = 11,09 (10,87 a 11,32) IGla U100 1x/dia = 11,04 (10,82 a 11,27) IDet 2x/dia vs. IGla U100 1x/dia = 0,05 IDet 2x/dia = 11,09 (10,87 a 11,32) IDeg 1x/dia = 10,99 (10,77 a 11,22) IDet 2x/dia vs. IDeg 1x/dia = 0,10 NPH 1x/dia = 10,95 IGla U100 1x/dia = 11,04 (10,82 a 11,27) NPH 1x/dia vs. IGla 1x/dia = -0,09 IGla U100 1x/dia = 11,04 (10,82 a 11,27) NPH 1x/dia = 10,95 IGla 1x/dia vs. NPH 1x/dia = 0,09 IDeg 1x/dia = 10,99 (10,77 a 11,22) IGla U100 1x/dia = 11,04 (10,82 a 11,27) IDeg 1x/dia vs. IGla U100 1x/dia = -0,05	6.825/QALY (dominado) IDet 2x/dia vs. NPH 4x/dia -4.600/QALY (dominado) IDet 2x/dia vs. IGla U100 1x/dia 7.940/QALY (dominância estendida) IDet 2x/dia vs. IDeg 1x/dia -26.920/QALY (dominado) NPH 1x/dia vs. IGla U100 1x/dia -11.344,44/QALY (dominância estendida) IGla U100 1x/dia vs. NPH 1x/dia 11.344,44/QALY IDeg 1x/dia vs. IGla U100 1x/dia -61.600/QALY	10.801,93/QALY (dominado) IDet 2x/dia vs. NPH 4x/dia -7.280,42/QALY (dominado) IDet 2x/dia vs. IGla U100 1x/dia 12.566,64/QALY (dominância estendida) IDet 2x/dia vs. IDeg 1x/dia -42.206,28/QALY (dominado) NPH 1x/dia vs. IGla U100 1x/dia -17.954,85/QALY (dominância estendida) IGla U100 1x/dia vs. NPH 1x/dia 17.954,85/QALY IDeg 1x/dia vs. IGla U100 1x/dia -97.494,32/QALY	
Pollock <i>et al.</i> , (2018) (75)	IDet = EUR 1.301 NPH = EUR 1.241 IDet vs. NPH = EUR +60	QALY IDet = 0,291 NPH = 0,192 IDet vs. NPH = 0,099	IDet vs. NPH 606,06/QALY	IDet vs. NPH 941,34/QALY	Favorável à IDet
Rubio-Terrés <i>et al.</i> , (2003) (76)	IGla U100 = EUR 7.272 NPH = EUR 5.070 IGla U100 vs. NPH = EUR + 2.202	QALY IGla U100 = 5,621 NPH = 4,821 IGla U100 vs. NPH = 0,799	IGla U100 vs. NPH 2.755,9/QALY	IGla U100 vs. NPH 5.677,35/QALY	Favorável à IGla U100

Estudo	Média dos custos (IC 95%)/[DP]	Desfechos (IC 95%)/[DP]	RCEI original	RCEI corrigido (USD PPP)*	Direção do resultado
Morales <i>et al.</i> , (2015) (77)	IDet = EUR 575,26 NPH = EUR 382,78 IDet vs. NPH = EUR +192,48 IDet = EUR 602,691 NPH = EUR 415,436 IDet vs. NPH = EUR + 187,25 IDet = EUR 823,49 NPH = EUR 678,29 IDet vs. NPH = EUR + 145,20	QALY IDet = 0,868 NPH = 0,843 IDet vs. NPH = 0,025 IDet = 0,839 NPH = 0,808 IDet vs. NPH = 0,031 IDet = 0,601 NPH = 0,525 IDet vs. NPH = 0,076	IDet vs. NPH 7.699,2/QALY IDet vs. NPH 6.040,32/QALY IDet vs. NPH 1910,53/QALY	IDet vs. NPH 13.197,82/QALY IDet vs. NPH 10.354,2/QALY IDet vs. NPH 3.274,99/QALY	Favorável à IDet
Mezquita-Raya <i>et al.</i> , (2017) (78)	IDeg = EUR 1.764,24 IGla U100 = EUR 1.763,13 IDeg vs. IGla U100 = EUR 1,11	QALY IDeg vs. IGla U100 = 0,0211	IDeg vs. IGla U100 52,61/QALY	IDeg vs. IGla U100 88,82/QALY	Favorável à IDeg
Grima <i>et al.</i> , (2007) (79)	IGla U100 = CAD 51.934 NPH = CAD 50.536 IGla U100 vs. NPH = CAD + 1.398	LYs IGla U100 = 14,893 NPH = 14,818 IGla U100 = 0,075 QALY IGla U100 = 10,733 NPH = 10,666 IGla U100 vs. NPH = 0,067	IGla U100 vs. NPH 18.640/LY IGla U100 vs. NPH 20.865,67/QALY	IGla U100 vs. NPH 19.702,08/LY IGla U100 vs. NPH 22.054,56/QALY	Favorável à IGla U100
Tunis <i>et al.</i> , (2009) (80)	IDet = CAD 83.622 (4.585) NPH = CAD 72.016 (4593) IDet vs. NPH = CAD + 11.606	LYs IDet = 14,436 (0,456) NPH = 14,387 (0,423) IDet vs. NPH = 0,049 QALY IDEY = 9,829 (0,352) NPH = 9,354 (0,316) IDet vs. NPH = 0,475	IDet vs. NPH /LY IDet vs. NPH 24.433,68/QALY	IDet vs. NPH /LY IDet vs. NPH 25.424,28/QALY	Favorável à IDet
Cameron and Bennett (2009) (81)	IGla U100 = CAD 70.751 NPH = CAD 67.328 IGla vs. NPH = CAD + 3.423 IDet = CAD 72.714 NPH = CAD 68.370 IDet vs. NPH = CAD + 4.344	QALY IGla U100 = 11,136 NPH = 11,097 IGla U100 vs. NPH = 0,039 IDet = 11,045 NPH = 11,034 IDet vs. NPH = 0,011	IGla U100 vs. NPH 87.769,23/QALY IDet vs. NPH 394.909,09/QALY	IGla U100 vs. NPH 91327,6/QALY IDet vs. NPH 410.919,65/QALY	Favorável à IGla e à IDet
Valentine <i>et al.</i> , (2011) (82)	Pagador IDet = SEK 995.025 (19.580) NPH = SEK 968.881 (19.769) IDet vs. NPH = SEK + 26.144 (27.342) Social IDet = SEK 2.959.909 (64.727) NPH = SEK 3.040.022 (62.317) IDet vs. NPH = SEK - 80.113 (54.248)	<i>Undiscounted life expectancy</i> IDet = 22,32 (0,37) NPH = 22,02 (0,35) IDet vs. NPH = 0,30 (0,51) LYs IDet = 15,02 (0,19) NPH = 14,88 (0,18) IDet vs. NPH = 0,14 (0,27) QALY	Pagador IDet vs. NPH 186.742,86/LYs 49.328,3/QALY Social IDet vs. NPH -572.235,71/LYs (Dominado) -151.156,60/QALY (Dominado)	Pagador IDet vs. NPH 25.786,55/LYs 6.811,54/QALY Social IDet vs. NPH -79.017,68/LYs (Dominado) -20.872,59/QALY (Dominado)	Favorável à IDet

Estudo	Média dos custos (IC 95%)/[DP]	Desfechos (IC 95%)/[DP]	RCEI original	RCEI corrigido (USD PPP)*	Direção do resultado
		IDet = 8,35 (0,11) NPH = 7,82 (0,10) IDet vs. NPH = 0,53 (0,15)			
Ericsson <i>et al.</i> , (2013) (83)	IDeg = SEK 18.408 IGla U100 = SEK 17.530 IDeg vs. IGla U100 = SEK + 878	QALY IDeg = 0,306 IGla U100 = 0,261 IDeg vs. IGla U100 = 0,044	IDeg vs. IGla U100 3.363,98/QALY	IDeg vs. IGla U100 7,11/QALY	Favorável à IDeg
Cardoso <i>et al.</i> , (2016) (84)	IDet = EUR 848,22 NPH= EUR 599,23 IDet vs. NPH = EUR + 248,98 IDet= EUR 900,05 NPH= EUR 660,96 IDet vs. NPH = EUR + 239,09 IDet = EUR 1.318,62 NPH = EUR 1.159,23 IDet vs. NPH = EUR + 159,38	QALY IDet = 0,868 NPH = 0,843 IDet vs. NPH = 0,025 IDet = 0,839 NPH = 0,808 IDet vs. NPH = 0,031 IDet = 0,601 NPH = 0,525 IDet vs. NPH = 0,076	IDet vs. NPH 9.959,2/QALY IDet vs. NPH 7.712,58/QALY IDet vs. NPH 2.097,11/QALY	IDet vs. NPH 18.147,93/QALY IDet vs. NPH 14.054,07/QALY IDet vs. NPH 3821,41/QALY	Favorável à IDet
Darbà <i>et al.</i> , (2019) (85)	IDeg = EUR 12.937,59 IGla U100 = EUR 14.619,84 IDeg vs. IGla U100 = EUR - 1.682,25	QALY IDeg vs. IGla U100 = 0,0737	IDeg vs. IGla U100 -22.825,64/QALY (dominado)	IDeg vs. IGla U100 -39.633,78/QALY (dominado)	Favorável à IDeg
Valentine <i>et al.</i> , (2006) (86)	IDet = USD 260.555 (7.839) NPH = USD 254.792 (8.156) IDet vs. NPH = USD +5.763 IDet = USD 252.354 (8.225) IGla U100 = USD 257.528 (7.859) IDet vs. IGla U100 = USD - 5.174	QALY IDet = 8,018 (0,087) NPH = 7,32 (0,083) IDet vs. NPH = 0,698 IDet = 7,242 (0,094) IGla U100 = 7,179 (0,089) IDet vs. IGla U100 = 0,063 <i>Undiscounted life expectancy</i> IDet = 21,346 (0,162) NPH = 21,026 (0,167) IDet vs. NPH = 320 (-0,005) IDet = 20,12 (0,182) IGla U100 = 19,958 (0,174) IDet vs. IGla U100 = 162 (0,008) <i>Discounted life expectancy</i> IDet = 14,869 (0,162) NPH = 14,701 (0,167) IDet vs. NPH = 0,168 (-0,005) IDet = 14,231 (0,182)	IDet vs. NPH 8.256,45/QALY IDet vs. IGla U100 -82.126,98/QALY (dominando)	IDet vs. NPH 10.954,42/QALY IDet vs. IGla U100 108.963,73/QALY (dominando)	Favorável à IDet

Estudo	Média dos custos (IC 95%)/[DP]	Desfechos (IC 95%)/[DP]	RCEI original	RCEI corrigido (USD PPP)*	Direção do resultado
		IGla U100 = 14,144 (0,174) IDet vs. IGla U100 = 0,087 (0,008)			
Pfohl <i>et al.</i> , (2012) (87)	IGla U100 = EUR 51.287.659 NPH = EUR 61.779.354 IGla U100 vs. NPH = EUR -10.491.696	LYs IGla U100 = 40,710 Lys NPH = 40,318 IGla U100 vs. NPH = 392 QALY IGla U100 = 22,628 NPH = 21,835 IGla U100 vs. NPH = 793	IGla U100 vs. NPH -26.764,53/LYs (dominado) -13.203,39/QALY (dominado)	IGla U100 vs. NPH -41.295,42/LYs (dominado) -126.715,04/QALY (dominado)	Favorável à IGla U100
Laranjeiras (2017) (88)	IGla U100 ou IDet = BRL 14.206,63 NPH = BRL 319,66 NPH vs. IGla U100 ou IDet = BRL 13.886,97	QALY IGla U100 ou IDet = 0,13 NPH = 0,04 NPH vs. IGla U100 ou IDet = 0,09	IGla U100 ou IDet vs. NPH 154.299,04/QALY	IGla U100 ou IDet vs. NPH 84.849,87/QALY	Favorável à IGla U100 e à IDet
Pollock and Tikkanen (2017) (89)	IDeg = DKK 23.219 IGla U100 = 24.712 IDeg vs. IGla U100 = DKK -1.493	QALY IDeg = 0,7877 IGla U100 = 0,7841 IDeg vs. IGla U100 = 0,0036	IDeg vs. IGla U100 -414.722,22/QALY (dominado)	IDeg vs. IGla U100 -61.363,82/QALY (dominado)	Favorável à IDeg
Lalić <i>et al.</i> , (2018) (90)	IDeg = RSD 185.627,84 IGla U100 = RSD 173.637,52 IDeg vs. IGla U100 = RSD + 11.990,32	QALY IDeg vs. IGla U100 = 0,0287	IDeg vs. IGla U100 417.781,18/QALY	IDeg vs. IGla U100 10.942,28/QALY	Favorável à IDeg
Russel-Szymczy <i>et al.</i> , (2019) (91)	IDeg = BGN 3.143,28 IGla U100 = BGN 3.073,92 IDeg vs. IGla U100 = BGN + 69,37	QALY IDeg = 0,5722 IGla U100 = 0,5568 IDeg vs. IGla U100 = 0,0154	IDeg vs. IGla U100 4.504,55/QALY	IDeg vs. IGla U100 7.151,81/QALY	Favorável à IDeg
Gschwend <i>et al.</i> , (2009) (92)	Bélgica IDet = EUR 122.737 (3.301) NPH = EUR 134.679 (3.140) IDet vs. NPH = EUR -11.943 (4.803) França IDet = EUR 63.605 (1.778) NPH = EUR 63.321 (1.899) IDet vs. NPH = EUR + 284 (2.366) Alemanha IDet = EUR 74.880 (2.248) NPH = EUR 75.734 (SD = 2.097) IDet vs. NPH = EUR -854 (SD = 3.034) Itália	QALY Bélgica IDet = 7,85 (0,11) NPH = 7,33 (0,11) IDet vs. NPH = 0,52 (0,16) França IDet = 8,47 (0,12) NPH = 7,92 (0,11) IDet vs. NPH = 0,55 (0,16) Alemanha IDet = 7,04 (0,08) NPH = 6,59 (0,07) IDet vs. NPH = 0,45 (0,11) Itália IDet = 8,98 (0,11)	Bélgica IDet vs. NPH -22.967,31/QALY (dominado) França IDet vs. NPH 516,36/QALY Alemanha IDet vs. NPH -1.897,78/QALY (dominado) Itália IDet vs. NPH 3.270,69/QALY Espanha IDet vs. NPH -1.442,5/QALY (dominado)	Bélgica IDet vs. NPH -34.664,66/QALY (dominado) França IDet vs. NPH 658,62/QALY Alemanha IDet vs. NPH -279.071,36/QALY (dominado) Itália IDet vs. NPH 5.273,68/QALY Espanha IDet vs. NPH -2.495,64/QALY (dominado)	Favorável à IDet

Estudo	Média dos custos (IC 95%)/[DP]	Desfechos (IC 95%)/[DP]	RCEI original	RCEI corrigido (USD PPP)*	Direção do resultado
	<p>IDet = EUR 92.036(SD = 2.193) NPH = EUR 90.139 (SD = 2.092) IDet vs. NPH = EUR + 1.897 (SD = 3.036)</p> <p>Espanha</p> <p>IDet = EUR 44.085 (SD = 1.026) NPH = EUR 44.661 (SD = 1.029) IDet vs. NPH = EUR - 577 (SD = 1.463)</p>	<p>NPH = 8,39 (0,10) IDet vs. NPH = 0,58 (0,15)</p> <p>Espanha</p> <p>IDet = 7,85 (0,11) NPH = 7,33 (0,11) IDet vs. NPH = 0,40 (0,08)</p> <p>LYs</p> <p>Bélgica</p> <p>IDet = 14,36 (0,21) NPH = 14,22 (0,21) IDet vs. NPH = 0,14 (0,30)</p> <p>França</p> <p>IDet = 15,63 (0,21) NPH = 15,50 (0,21) IDet vs. NPH = 0,13 (0,30)</p> <p>Alemanha</p> <p>IDet = 12,80 (0,14) NPH = 12,71 (0,14) IDet vs. NPH = 0,09 (0,19)</p> <p>Itália</p> <p>IDet = 16,21 (0,19) NPH = 16,06 (0,20) IDet vs. NPH = 0,15 (0,27)</p> <p>Espanha</p> <p>IDet = 12,04 (0,10) NPH = 11,97 (0,11) IDet vs. NPH = 0,07 (0,14)</p>			
Valentine <i>et al.</i> , (2012) (93)	<p>Dinamarca</p> <p>IDet = EUR 573,55 (110,42) NPH = EUR 332,76 (62,18) IDet vs. NPH = EUR + 238,72 (127,11)</p> <p>Suécia</p> <p>IDet = EUR 545,79 (106,54) NPH = EUR 306,12 (57,78) IDet vs. NPH = EUR + 238,47 (120,79)</p> <p>Finlândia</p> <p>IDet = EUR 720,10 (140,74) NPH = EUR 408,73 (78,61)</p>	<p>QALY</p> <p>Dinamarca</p> <p>NR</p> <p>Suécia</p> <p>NR</p> <p>Finlândia</p> <p>NR</p> <p>Holanda</p> <p>NR</p>	<p>Dinamarca</p> <p>IDet vs. NPH 12.644/QALY</p> <p>Suécia</p> <p>IDet vs. NPH 12.612/QALY</p> <p>Finlândia</p> <p>IDet vs. NPH 16.568/QALY</p> <p>Holanda</p> <p>IDet vs. NPH 12.216/QALY</p>	<p>Dinamarca</p> <p>IDet vs. NPH 2.015,43/QALY</p> <p>Suécia</p> <p>IDet vs. NPH 1.762,14/QALY</p> <p>Finlândia</p> <p>IDet vs. NPH 22.820,67/QALY</p> <p>Holanda</p> <p>IDet vs. NPH 17.915,47/QALY</p>	

Estudo	Média dos custos (IC 95%)/[DP]	Desfechos (IC 95%)/[DP]	RCEI original	RCEI corrigido (USD PPP)*	Direção do resultado
	IDet vs. NPH = EUR + 308,51 (161,12) Holanda IDet = EUR 584.01 (109,47) NPH = EUR 359,60 (64,84) IDet vs. NPH = EUR + 223,01 (128,25)				

*Convertido para USD PPP em <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx> (último acesso em 03 de dezembro de 2022).

Legenda: IDet = insulina detemir; IDeg = insulina degludeca; IGla U100 = insulina glargina; NR = não relata; QALY = Quality-adjusted life year; LYs = life years gained

Tabela Suplementar 12. Médias da razão de custo-efetividade incremental das principais comparações encontradas na revisão sistemática.

Comparações*	Média	DP	Limite Inferior	Limite Superior
IDet vs. NPH	14.841,84	100.880	-22.524,64	52.208,32
IDeg vs. IGla U100	15.288,78	41.691,54	-41.129,46	10.551,91
IGla U100 vs. NPH	16.277,29	55.622,56	-16.593,54	49.148,12

*Convertido para USD PPP em <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx> (último acesso em 03 de dezembro de 2022).
Legenda: IDet = insulina detemir; IDeg = insulina degludeca; IGla U100 = insulina glargina; DP = desvio padrão.

Tabela Suplementar 13. Mediana da razão de custo-efetividade incremental das principais comparações encontradas na revisão sistemática.

Comparações*	Mínimo	1° Quartil	Mediana	3° Quartil	Máximo	IQR
IDet vs. NPH	-279.071,36	1.799,24	8.993,02	17.444,23	410.919,65	15.644,99
IDeg vs. IGla U100	-97.494,32	-39.633,78	88,82	10.942,28	27.872,28	67.506,06
IGla U100 vs. NPH	-126.715,04	15.589,77	17.256,1	20.267,92	91.327,6	4.678,15

*Convertido para USD PPP em <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx> (último acesso em 03 de dezembro de 2022).

Legenda: IDet = insulina detemir; IDeg = insulina degludeca; IGla U100 = insulina glargina; IQR = intervalo interquartil.

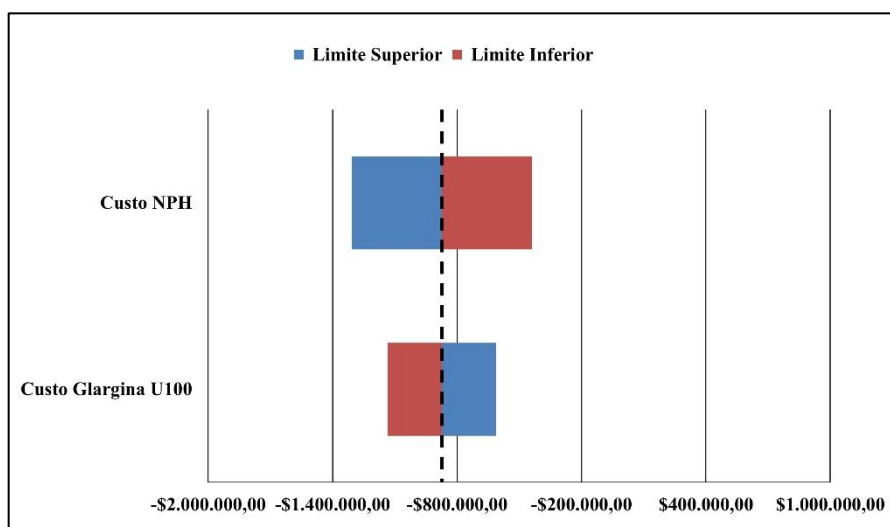
Figura Suplementar 1. Análises de tornado da insulina NPH vs. insulina Glargina U100.

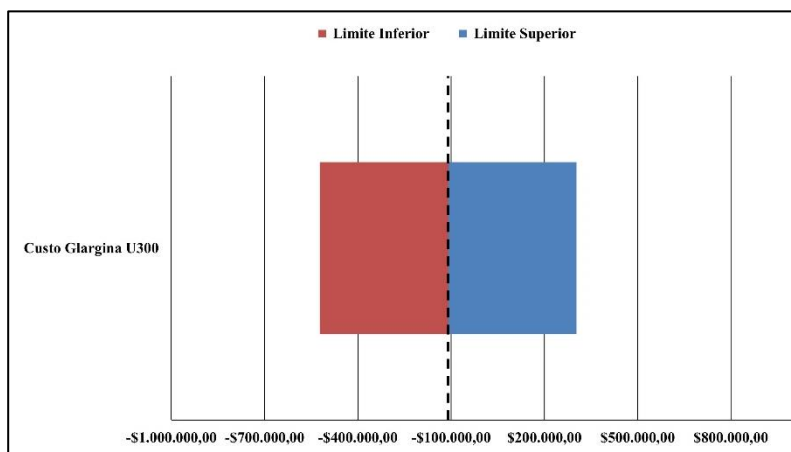
Figura Suplementar 2. Análises de tornado da insulina NPH vs. insulina Glargina U300.

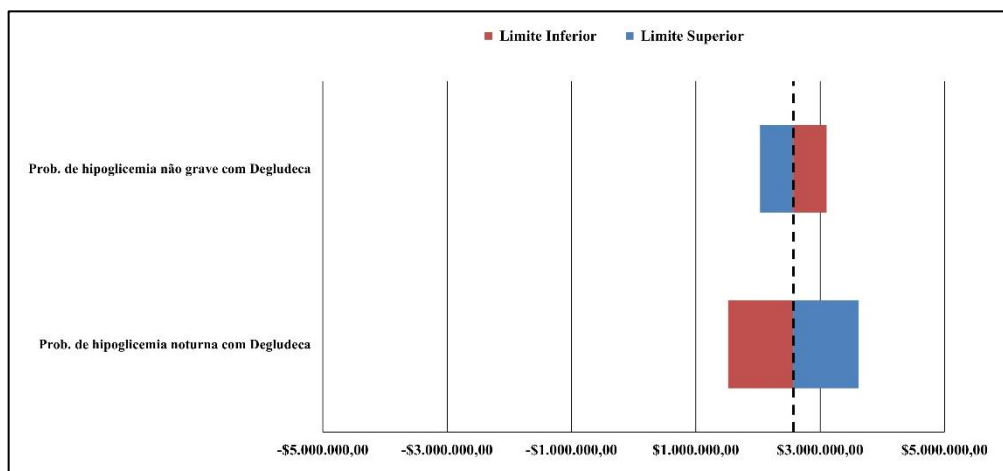
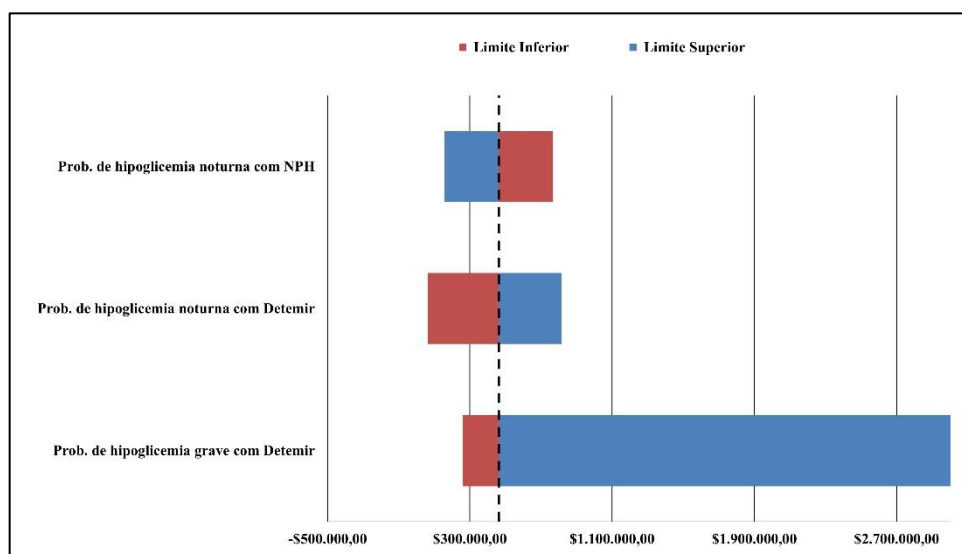
Figura Suplementar 3. Análises de tornado da insulina NPH vs. insulina Degludeca.

Figura Suplementar 4. Análises de tornado da insulina NPH vs. insulina Detemir.

Referências Suplementares

1. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar 29;372:n71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>
2. Alvares J, Almeida AM, Faleiros D, Araujo VE, Guerra Junior AA, d. Acurcio F. Diabetes Mellitus Treatment: Cost-Effectiveness of Schemes Therapeutic Glargine and Nph - Brazil, 2014 [Internet]. Vol. 18, *Value in Health*. 2015. p. A60–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.03.354>
3. Baxter M, Hex N, Mahon J, Schou H, Lee KCS. A replication of the cost-effectiveness analysis of basal insulins in Type 1 diabetes based on the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) NG17 methodology with the updated IMS CORE diabetes model (CDM). *Diabet Med* [Internet]. 2018 Mar;35:194–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1111/dme.57_13571
4. Belanger, D. and Cameron, C. G. Economic evaluation of long-acting insulin analogues for the treatment of patients with type-1 and type-2 diabetes mellitus in Canada. *Value Health* [Internet]. 2009;12(3):A101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00537-2.x>
5. Cazarim M de S, Rodrigues JPV, Cruz-Cazarim ELC da, Ayres LR, Pereira LRL. Cost-effectiveness of insulin analogs from the perspective of the Brazilian public health system. *Braz J Pharm Sci* [Internet]. 2017 Nov 13;53(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s2175-97902017000300178>
6. Chubb B, Evans M, Wolden M, Christensen T, Gundgaard J. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine in a basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes mellitus in the United Kingdom. *Value Health* [Internet]. 2013 Nov;16(7):A442. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.685>
7. Culic M, Russel-Szymczyk M, Chubb B, Tikkanen C. Cost-utility analysis of insulin degludec vs. insulin glargine u100 treatment in patients with diabetes mellitus type 1 and 2 in Serbia. *Value Health* [Internet]. 2016;19(7):A674. Available from: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(16\)33251-X/pdf](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(16)33251-X/pdf)
8. Dawoud D, Fenu E, Wonderling D, O'Mahony R, Pursey N, Cobb J, et al. Basal insulin regimens: Systematic review, network meta-analysis, and cost-utility analysis for the National Institute For Health and Care Excellence (NICE) Clinical guideline on type 1 diabetes mellitus in adults. *Value Health* [Internet]. 2015;18(7):A339. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.136>
9. Dempsey M, Mocarski M, Langer J, Hunt B. Long-term cost-effectiveness analysis shows that IDegLira is associated with improved outcomes and lower costs compared with insulin glargine U100 plus insulin aspart in the US. *J Med Econ* [Internet]. 2018 Nov;21(11):1110–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/13696998.2018.1513406>
10. Ericsson, A. and Mardby, A. C. Cost-effectiveness of insulin degludec vs insulin glargine U100 in type 1 diabetes in a Swedish setting after one year. *Diabetologia* [Internet]. 2019;62:S436–S436. Available from: <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#resources/cost-effectiveness-of-insulin-degludec-vs-insulin-glargine-u100-in-type-1-diabetes-in-a-swedish-setting-after-one-year>
11. Ericsson A And Mardby A. Cost-effectiveness of insulin degludec vs insulin glargine U100 in type 1 diabetes in a Swedish setting after one year. *Diabet Med* [Internet]. 2017 Mar;34:1–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/dme.13302>
12. Evans M, Moes RGJ, Pedersen KS, Gundgaard J, Pieber TR. Cost-Effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U300 in the Netherlands: Evidence From a Randomised Controlled Trial. *Adv Ther* [Internet]. 2020 May;37(5):2413–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-020-01332-y>
13. Fragozo A, Puerta MF, Misas JD. Análisis comparativo de insulina Glargina frente a insulina Detemir: un modelo de minimización de costos aplicable para Colombia. *Biomedica* [Internet]. 2015 Jan 30;35(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i2.2338>

14. Greiner RA, Azoulay M, Br, Le M. Cost-Effectiveness of Insulin Glargine Versus NPH Insulin for the Treatment of Type 1 and Type 2 Diabetes Modeling the Interaction between Hypoglycemia and Glycemic Control in Switzerland. *Diabetes*. 2009;58:A517–8.
15. Guillermin AL, Samyshkin Y, Wright D, Nguyen T, Sauriol L, Villeneuve J. Modelling the lifetime costs of insulin glargine and insulin detemir in type 1 and type 2 diabetes patients in Canada: A meta-analysis and a cost-minimization analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2011;18(2): e203.
16. Guillermin A-L, Samyshkin Y, Wright D, Nguyen T, Villeneuve J. Modeling the lifetime costs of insulin glargine and insulin detemir in type 1 and type 2 diabetes patients in Canada: a meta-analysis and a cost-minimization analysis. *J Med Econ* [Internet]. 2011 Mar 2;14(2):207–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2011.561390>
17. Gundgaard J, Landstedt-Hallin L, Ericsson Å, Ellfors-Zetterlund S. Annual cost and effects of switching to insulin degludec from other basal insulins: Evidence from Swedish real-world data. *Value Health* [Internet]. 2016 Nov;19(7):A673. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.09.1878>
18. Haldrup S, Lapolla A, Gundgaard J, Wolden ML. Cost-effectiveness of switching to insulin degludec from other basal insulins in real-world clinical practice in Italy. *J Med Econ* [Internet]. 2020 Mar;23(3):271–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/13696998.2019.1669613>
19. Jendle J, Ericsson Å, Ekman B, Sjöberg S, Gundgaard J, da Rocha Fernandes J, et al. Real-world cost-effectiveness of insulin degludec in type 1 and type 2 diabetes mellitus from a Swedish 1-year and long-term perspective. *J Med Econ* [Internet]. 2020 Nov;23(11):1311–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/13696998.2020.1805454>
20. Jendle J, Thunander M, Ekman B, Sjöberg S, Ericsson Å, da Rocha Fernandes J, et al. Pdb23 switching to insulin degludec is a cost-saving therapy for patients with type 1 and type 2 diabetes in the Swedish setting based on real world data. *Value Health* [Internet]. 2019 Nov;22:S575–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2019.09.905>
21. Jendle JH, Thunander M, Sjoberg S, Ekman B, Mardby A-C, da Rocha Fernandes J, et al. Real-world cost-effectiveness of insulin degludec in type 1 and type 2 diabetes in a Swedish setting. *Diabetologia* [Internet]. 2019;62:S436–S436. Available from: <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/real-world-cost-effectiveness-of-insulin-degludec-in-type-1-and-type-2-diabetes-in-a-swedish-setting>
22. Jugrin AV, Lamotte M, Malfait M, Vandebrouck T. The cost-utility of insulin degludec compared with current standard of care in the management of type one and type two diabetes mellitus in Belgium. *Value Health* [Internet]. 2013 Nov;16(7):A442–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.687>
23. Kapor J, Minshall ME, Tunis SL, Conner C, McCormick J, Seager C, et al. Cost-Effectiveness of Insulin Detemir Compared to NPH Insulin for Type1 (T1DM) and Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in the Canadian PayerSetting. *Diabetes*. 2008;57: A98–A98.
24. Kristensen FK, Sverre JM, Bustad S. A cost-utility analysis of insulin glargine (LANTUS®) in the treatment of patients with type 1 diabetes. *Value Health*. 2006; 6:682–682.
25. Landstedt-Hallin L, Gundgaard J, Ericsson Å, Ellfors-Zetterlund S. Cost-effectiveness of switching to insulin degludec from other basal insulins: evidence from Swedish real-world data. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2017 Apr;33(4):647–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2016.1277194>
26. Lee T-Y, Kuo S, Yang C-Y, Ou H-T. Cost-effectiveness of long-acting insulin analogues vs intermediate/long-acting human insulin for type 1 diabetes: A population-based cohort followed over 10 years. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2020 May;86(5):852–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14188>
27. Lloyd A, Townsend C, Munro V, Twena N, Nielsen S, Holman A. Cost-effectiveness of insulin aspart compared to human insulin in pregnant women with type 1 diabetes in the UK. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2009 Mar;25(3):599–605. Available from: <http://dx.doi.org/10.1185/03007990802668208>

28. McEwan P, Mehin N, Tetlow AP, Sharplin P. Pdb29 the relative cost effectiveness of insulin glargine versus nph insulin using UK real life data in type 1 diabetes mellitus and the combined effect of hba1c and hypoglycaemia reduction. *Value Health [Internet]*. 2007 Nov;10(6):A262–3. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015\(10\)64977-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015(10)64977-7)
29. McEwan P, Mehin N, Tetlow AP, Sharplin P. Pdb18 the relative cost effectiveness of insulin glargine versus nph insulin using UK real life data in patients with type 2 diabetes mellitus. *Value Health [Internet]*. 2007 May;10(3):A64–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015\(10\)68735-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015(10)68735-9)
30. McEwan P, Poole CD, Holmes P, Tetlow AP, Currie CJ. Pdb7 the relative cost effectiveness of insulin glargine versus nph insulin in the UK in people with type 1 diabetes. *Value Health [Internet]*. 2006 Nov;9(6):A225–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015\(10\)63277-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015(10)63277-9)
31. Minshall ME, Tunis SL, Conner C, McCormick JI, Kapor J, Groleau D. Pdb20 cost-effectiveness of insulin detemir compared to nph insulin for type 1 diabetes mellitus (t1dm) in the Canadian payer setting: Modeling analysis using a randomized controlled trial. *Value Health [Internet]*. 2008 May;11(3):A223–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015\(10\)70708-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015(10)70708-7)
32. Minshall ME, Tunis SL, Sauriol L. Cost-Effectiveness of Insulin Glargine Compared to Insulin Detemir for Type 1 (T1dm) and Type 2 Diabetes Mellitus (T2dm) Patients in the Canadian Payer Setting. *Value Health*. 2008;11(6): A223–4.
33. Olivieri A, Vandebrouck T, Hvid C. Pdb59 - cost-effectiveness of switching to insulin degludec (IDeg) u100 from currently available basal insulins in Belgium based on evidence from real-world clinical practice. *Value Health [Internet]*. 2018 Oct;21:S128. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2018.09.764>
34. Pakdaman M, Akbari R, Dehghan HR, Asgharzadeh A, Namayandeh M. The cost-effectiveness of insulin analogs and regular insulin for diabetes control: a case study in Iran. *Int J Health Care Qual Assur [Internet]*. 2020 Jul 14;ahead-of-print(ahead-of-print). Available from: <http://dx.doi.org/10.1108/IJHCQA-02-2019-0042>
35. Palmer AJ, Lammert M, Hermansen K. [Health economic consequences of insulin analogues in the treatment of type 1 diabetes in Denmark]. *Ugeskr Laeger [Internet]*. 2008 Apr 7;170(15):1250–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18433583>
36. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Schmidt I, Wittrup-Jensen KW. A comparison of the cost-effectiveness for basal-bolus therapy of type 1 diabetes using insulin detemir plus insulin aspart or human insulin-based regimens. *Diabetes*. 2004;53:A288–A288.
37. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Smith IC, Wittrup-Jensen K. A comparison of the cost-effectiveness of basal-bolus therapy of Type 1 diabetes using insulin detemir plus insulin aspart versus human insulin-based regimens. *Diabetologia*. 2004;47:A344–A344.
38. Palmer AJ, Valentine WJ, Ray JA, Foos V, Lurati F, Smith I, et al. An economic assessment of analogue basal-bolus insulin versus human basal-bolus insulin in subjects with type 1 diabetes in the UK. *Curr Med Res Opin [Internet]*. 2007 Apr;23(4):895–901. Available from: <http://dx.doi.org/10.1185/030079907x182194>
39. Palmer AJ, Wittrup-Jensen KU, Hansen JB, Roze S, Valentine WJ. Economic evaluation of switching type-1 diabetes patients from long-acting insulin glargine in a basal/bolus regimen to long-acting insulin detemir in an Austrian setting. *Value Health*. 2005; A160–A160.
40. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Nørgaard K, Perrild H, Jensen T, Thorsteinsson B, et al. Cost-effectiveness of insulin detemir and insulin aspart in people with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia. *Diabetes [Internet]*. 2015 Jun 1;64(Supplement_1):A235–382. Available from: https://diabetesjournals.org/diabetes/article/64/Supplement_1/A235/15865/Clinical-Diabetes-Therapeutics
41. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Nørgaard K, Perrild H, Jensen T, Thorsteinsson B, et al. Short-term cost-effectiveness of insulin detemir and insulin aspart in people with type 1 diabetes who are prone to recurrent severe hypoglycemia. *Curr Med Res Opin [Internet]*. 2016 Oct;32(10):1719–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2016.1205006>

42. Pichon-Riviere A, Caporale JE, von Schulz-Hausmann C, Augustovski FA. Pdb1 costs of insulin glargine and insulin detemir in intensive insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in Argentina: A probabilistic model. *Value Health [Internet]*. 2009 Oct;12(7):A505. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015\(10\)75391-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015(10)75391-2)
43. Pollock RF, Valentine WJ, Marso SP, Andersen A, Gundgaard J, Hallén N, et al. Long-term Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in the UK: Evidence from the Basal-bolus Subgroup of the DEVOTE Trial (DEVOTE 16). *Appl Health Econ Health Policy [Internet]*. 2019 Oct;17(5):615–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40258-019-00494-3>
44. Ramírez de AA, Lizán L, Prades M, Morales C, De LD. Cost-Effectiveness Analysis of Insulin Detemir Versus Insulin Neutral Protamine Hagedorn (Nph) In Patients With Type 1 Diabetes Mellitus In Spain. *Value Health [Internet]*. 2014 Nov;17(7):A343. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2014.08.687>
45. Ramirez de Arellano A, Mezquita P, Darba J. Cost-effectiveness analysis of insulin degludec compared with insulin glargine in the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus from the Spanish national health system perspective. *Value Health [Internet]*. 2016 Nov;19(7):A673. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.09.1877>
46. Ramirez de Arellano A, Orozco-Beltran D, Mezquita-Raya P, Pérez A, Galan M. Cost-effectiveness analysis of insulin degludec compared with current standard of care in the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Spanish health system. *Value Health [Internet]*. 2013 Nov;16(7):A442. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.683>
47. Ramirez de Arellano Serna A, Darba J, Tikkanen C, Conde V. Cost-effectiveness analysis of insulin degludec versus insulin glargine U100 in type 1 and type 2 diabetes patients from the Portuguese national healthcare system perspective: Evidence from the switch 1&2 trials. *Value Health [Internet]*. 2017 Oct;20(9):A481. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.465>
48. Reyes-Lopez A, Lemus A, Acevedo GAR. Economic analysis of glargine insulin and detemir insulin in patients with type 1 diabetes mellitus in Mexico. *Value Health*. 2009;12(7): A408–9.
49. Saunders R, Boye KS, Van Brunt K, Pollock RF, Valentine WJ. Cost-effectiveness of rapid-acting analog insulin for type 1 diabetes in the UK setting. *Value Health*. 2015;18(7): A610.
50. Schädlich PK, Wiesner T, Dippel FW, Koltermann KC, Hagenmeyer EG. Basal-bolus insulin regimen with insulin glargin or insulin detemir in patients with type 1 diabetes mellitus. Economic evaluation from the perspective of Statutory Health Insurance in Germany. *Perfusion [Internet]*. 2010;23(2):56–65. Available from: https://www.researchgate.net/publication/289886793_Basal-bolus_insulin_regimen_with_insulin_glargin_or_insulin_detemir_in_patients_with_type_1_diabetes_mellitus_Economic_evaluation_from_the_perspective_of_Statutory_Health_Insurance_in_Germany
51. Schejbel H, Aagren M, Nielsen S, Valentine WJ, Goodall G, Kotchie R. Pdb46 cost-utility of insulin detemir versus nph for type i diabetes patients treated with basal-bolus therapy in a french setting, a modeling evaluation based on results from a meta-analysis of three clinical trials. *Value Health [Internet]*. 2007 Nov;10(6):A268. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015\(10\)64994-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015(10)64994-7)
52. Terres CR, Rodriguez J, Bolinder B, De Pablos P. Cost-Utility Analysis of Insulin Glargine Compared with NPH Insulin in Patients with Type 1 Diabetes in Spain. *Diabetes [Internet]*. 2004;53:A291–2. Available from: <https://professional.diabetes.org/abstract/cost-utility-analysis-insulin-glargine-compared-nph-insulin-patients-type-1-diabetes-spain>
53. Thalange N, Gundgaard J, Parekh W, Tutkunkardas D. Cost analysis of insulin degludec in comparison with insulin detemir in treatment of children and adolescents with type 1 diabetes in the UK. *BMJ Open Diabetes Res Care [Internet]*. 2019 Sep 3;7(1):e000664. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000664>
54. Thalange N, Håkan-Bloch J, Parekh W. Cost analysis of insulin degludec (IDeg) in comparison with insulin detemir (IDet) in treatment of children and adolescents with type 1 diabetes (T1D) in the UK. *Pediatr Diabetes [Internet]*. 2017 Oct;18 Suppl 25:47–137. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/peidi.12589>

55. Thompson M, Sauriol L, Grima D. PDB29 HEALTH ECONOMIC EVALUATION OF INSULIN GLARGINE FOR THE TREATMENT OF TYPE-1 AND TYPE-2 DIABETES [Internet]. Vol. 8, Value in Health. 2005. p. A163. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015\(10\)67648-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015(10)67648-6)
56. Valentine WJ, Lammert M, Aagren M, Gschwend MH. PDB68 LONG-TERM COST-EFFECTIVENESS OF INSULIN DETEMIR COMPARED TO NEUTRAL PROTAMINE HAGEDORN INSULIN IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES USING A BASAL-BOLUS REGIMEN IN SWEDEN [Internet]. Vol. 11, Value in Health. 2008. p. A503. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015\(10\)66672-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015(10)66672-7)
57. Valentine WJ, Palmer AJ, Wittrup-Jensen KU, Roze S. PDB28 COST-EFFECTIVENESS ANALYSES OF BASAL-BOLUS THERAPY OF TYPE-1 DIABETES USING INSULIN DETEMIR HUMAN SOLUBLE INSULIN VERSUS NEUTRAL PROTAMINE HAGEDORM HUMAN SOLUBLE INSULIN REGIMENS IN GERMANY [Internet]. Vol. 8, Value in Health. 2005. p. A163. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015\(10\)67647-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015(10)67647-4)
58. Wj V, Wittrup-Jensen K, Palmer AJ, Roze S. DB6 COMPARISON OF THE COST-EFFECTIVENESS FOR BASAL-BOLUS THERAPY OF TYPE-1 DIABETES USING INSULIN DETEMIR INSULIN ASPART OR HUMAN INSULIN-BASED REGIMENS IN THE NETHERLANDS [Internet]. Vol. 8, Value in Health. 2005. p. 255. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015\(10\)62626-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015(10)62626-5)
59. Valentine WJ, Wittrup-Jensen KU, Palmer AJ, Roze S. PDB21 COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF BASAL/BOLUS THERAPY IN TYPE-1 DIABETES USING INSULIN DETEMIR INSULIN ASPART OR HUMAN SOLUBLE INSULIN-BASED BASAL/BOLUS REGIMENS IN GERMANY [Internet]. Vol. 8, Value in Health. 2005. p. A160–1. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015\(10\)67640-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015(10)67640-1)
60. Valentine WJ, Wittrup-Jensen KU, Palmer AJ, Roze S. Cost-effectiveness analysis of basal-bolus therapy of type 1 diabetes using insulin detemir plus insulin aspart versus NPH plus insulin aspart regimens. *Diabetes*. 2005;54: A609.
61. Walczak J, Pawlik D, Jasinska A, Garbacka M, Kedzior J, Fundament T, et al. PDB15 COMPARATIVE COST-UTILITY ANALYSIS OF LONG-ACTING INSULIN ANALOGUE (INSULIN DETEMIR) AND NPH INSULIN FOR THE TREATMENT OF TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES AND THE BUDGET IMPACT ANALYSIS OF INSULIN ANALOGUE REIMBURSEMENT IN POLAND [Internet]. Vol. 11, Value in Health. 2008. p. A500. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015\(10\)66662-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1098-3015(10)66662-4)
62. Yfantopoulos J, Chantzaras A. Cost-Effectiveness Analysis Of Insulin Degludec U100 Compared With Insulin Glargine U100 In Greece [Internet]. Vol. 20, Value in Health. 2017. p. A765. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.2178>
63. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complications trial. *JAMA* [Internet]. 1996 Nov 6;276(17):1409. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1996.03540170053032>
64. Evans M, McEwan PC, Foos V. Assessing clinical benefits and cost-effectiveness of insulin degludec in routine clinical practice. *Diabetes* [Internet]. 2014 Jun 1;63(Supplement_1):A212–343. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/db14-833-1316>
65. Thokala P, Kruger J, Brennan A, Basarir H, Duenas A, Pandor A, et al. Assessing the cost-effectiveness of type 1 diabetes interventions: the Sheffield type 1 diabetes policy model. *Diabet Med* [Internet]. 2014 Apr;31(4):477–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/dme.12371>
66. Valentine WJ, Pollock RF, Saunders R, Bae J, Norrbacka K, Boye K. The Prime Diabetes Model: Novel Methods for Estimating Long-Term Clinical and Cost Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Value Health* [Internet]. 2017 Jul;20(7):985–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2016.12.001>
67. Wolowacz S, Pearson I, Shannon P, Chubb B, Gundgaard J, Davies M, et al. Development and validation of a cost-utility model for Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* [Internet]. 2015 Aug;32(8):1023–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/dme.12663>

68. Wu SY, Sainfort F, Tomar RH, Tollios JL, Fryback DG, Klein R, et al. Development and application of a model to estimate the impact of type 1 diabetes on health-related quality of life. *Diabetes Care* [Internet]. 1998 May;21(5):725–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.21.5.725>
69. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Smith I, Wittrup-Jensen KU. Cost-effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH-based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on meta-analysis results of four clinical trials. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2004 Nov;20(11):1729–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1185/030079904X5661>
70. McEwan P, Poole CD, Tetlow T, Holmes P, Currie CJ. Evaluation of the cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of type 1 diabetes in the UK. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2007 Feb 1;23(1):7–19. Available from: <http://openurl.ingenta.com/content/xref?genre=article&issn=0300-7995&volume=23&issue=S1&spage=7>
71. Evans M, Wolden M, Gundgaard J, Chubb B, Christensen T. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine in a basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes mellitus in the UK. *J Med Econ* [Internet]. 2015 Jan;18(1):56–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2014.971160>
72. Evans M, Chubb B, Gundgaard J. Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* [Internet]. 2017 Apr;8(2):275–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-017-0236-9>
73. Evans M, Mehta R, Gundgaard J, Chubb B. Cost-Effectiveness of Insulin Degludec vs. Insulin Glargine U100 in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in a UK Setting. *Diabetes Ther* [Internet]. 2018 Oct;9(5):1919–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-018-0478-1>
74. Dawoud D, Fenu E, Higgins B, Wonderling D, Amiel SA. Basal Insulin Regimens for Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: A Cost-Utility Analysis. *Value Health* [Internet]. 2017 Dec;20(10):1279–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2017.05.021>
75. Pollock RF, Chubb B, Valentine WJ, Heller S. Evaluating the cost-effectiveness of insulin detemir versus neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes in the UK using a short-term modeling approach. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 2018 May 16;11:217–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S156739>
76. Rubio-Terrés C, Rodríguez J, Bolinder B, de Pablos P. Cost utility analysis of the diabetes mellitus treatment with glargine insuline or nph insuline in Spain. *Rev Esp Econ Salud* [Internet]. 2003;2(6):313–24. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/239928725>
77. Morales C, de Luis D, de Arellano AR, Ferrario MG, Lizán L. Cost-Effectiveness Analysis of Insulin Detemir Compared to Neutral Protamine Hagedorn (NPH) in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Spain. *Diabetes Ther* [Internet]. 2015 Dec;6(4):593–610. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-015-0143-x>
78. Mezquita-Raya P, Darbà J, Ascanio M, Ramírez de Arellano A. Cost-effectiveness analysis of insulin degludec compared with insulin glargine u100 for the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus - from the Spanish National Health System perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* [Internet]. 2017 Dec;17(6):587–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14737167.2017.1345628>
79. Grima DT, Thompson MF, Sauriol L. Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2007;25(3):253–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.2165/00019053-200725030-00007>
80. Tunis SL, Minshall ME, Conner C, McCormick JI, Kapor J, Yale J-F, et al. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2009 May;25(5):1273–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1185/03007990902869169>
81. Cameron CG, Bennett HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ* [Internet]. 2009 Feb 17;180(4):400–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.081180>

82. Valentine WJ, Aagren M, Haglund M, Ericsson A, Gschwend MH. Evaluation of the long-term cost-effectiveness of insulin detemir compared with neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a basal-bolus regimen in Sweden. *Scand J Public Health* [Internet]. 2011 Feb;39(1):79–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1403494810379290>
83. Ericsson Å, Pollock RF, Hunt B, Valentine WJ. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. *J Med Econ* [Internet]. 2013 Dec;16(12):1442–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2013.852099>
84. Cardoso C, de Arellano AR. Cost-effectiveness analysis of insulin detemir compared to neutral protamine hagedorn (NPH) in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in Portugal. *J Diabetes Metab* [Internet]. 2016;07(03). Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/costeffectiveness-analysis-of-insulin-detemir-compared-to-neutralprotamine-hagedorn-nph-in-patients-with-type-1-and-type-2-diabete-2155-6156-1000653.php?aid=69857>
85. Darbà J, Ascanio M, Carvalho D, Conde V, Pedersen KS. Cost-effectiveness of Insulin Degludec versus Insulin Glargine U100 in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes in Portugal: Evidence from the Switch 1 & 2 Trials. *Revista Portuguesa de Diabetes* [Internet]. 2019;14(4):141–50. Available from: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2020/02/RPD-DEZ-2019-Cost-effectiveness-of-Insulin-Degludec-versus-Insulin-Glargine-u100-p%C3%A1gs-141-150.pdf>
86. Valentine WJ, Palmer AJ, Erny-Albrecht KM, Ray JA, Cobden D, Foos V, et al. Cost-effectiveness of basal insulin from a US health system perspective: comparative analyses of detemir, glargine, and NPH. *Adv Ther* [Internet]. 2006 Mar;23(2):191–207. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02850126>
87. Pfohl M, Schädlich PK, Dippel F-W, Koltermann KC. Health economic evaluation of insulin glargine vs NPH insulin in intensified conventional therapy for type 1 diabetes in Germany. *J Med Econ* [Internet]. 2012 Aug 3;15 Suppl 2:14–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2012.713879>
88. Laranjeira FA. Avaliação das tecnologias disponíveis para diabetes tipo 1 no brasil: Efetividade, Impacto orçamentário e Custo-Efetividade [Internet]. Universidade de Brasília. 2017 [cited 2022 Sep 1]. Available from: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/23357>
89. Pollock RF, Tikkanen CK. A short-term cost-utility analysis of insulin degludec versus insulin glargine U100 in patients with type 1 or type 2 diabetes in Denmark. *J Med Econ* [Internet]. 2017 Mar;20(3):213–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/13696998.2016.1245663>
90. Lalić N, Russel-Szymczyk M, Culic M, Tikkanen CK, Chubb B. Cost-Effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Serbia. *Diabetes Ther* [Internet]. 2018 Jun;9(3):1201–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-018-0426-0>
91. Russel-Szymczyk M, Valov V, Savova A, Manova M. Cost-effectiveness of insulin degludec versus insulin glargine U100 in adults with type 1 and type 2 diabetes mellitus in Bulgaria. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2019 Dec 3;19(1):132. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12902-019-0460-6>
92. Gschwend MH, Aagren M, Valentine WJ. Cost-effectiveness of insulin detemir compared with neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a basal-bolus regimen in five European countries. *J Med Econ* [Internet]. 2009 Jun;12(2):114–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.3111/13696990903080344>
93. Valentine WJ, Jendle J, Saraheimo M, Thorsteinsson B, Pollock RF, Lammert M. Evaluating the cost-effectiveness of reduced mild hypoglycaemia in subjects with Type 1 diabetes treated with insulin detemir or NPH insulin in Denmark, Sweden, Finland and the Netherlands. *Diabet Med* [Internet]. 2012 Mar;29(3):303–12. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-5491.2011.03461.x>
94. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2013 May;31(5):361–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40273-013-0032-y>

95. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMC Med* [Internet]. 2022 Jan 12;20(1):23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-021-02204-0>

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tese forneceu subsídios teóricos para aprofundar o conhecimento sobre a QVRS e o custo-utilidade da insulino-terapia da pessoa vivendo com DMT1 no Brasil, especialmente os usuários do SUS.

Os dois estudos transversais permitiram entender quais são as variáveis que mais impactaram na QVRS dos pacientes com DMT1 tratados com insulina NPH ou IGla ou no âmbito do SUS. Os resultados da regressão linear múltipla do primeiro estudo transversal demonstraram que uma maior QVRS estava associada ao fato de ser jovem, ter autoavaliação de saúde boa ou muito boa, ter realizado até três consultas médicas no último ano, não ter sido internado no último ano, apresentar nenhuma ou até três comorbidades. Além disso, do ponto de vista clínico, não ter angina, neuropatia diabética, perda auditiva, doença renal ou episódios de hipoglicemia grave também foram fatores que estiveram associados a uma melhor QVRS. Em relação aos achados do segundo artigo, que contou somente com pacientes tratado com IGla, a análise de regressão múltipla mostrou que uma pior QVRS estava associada aos indivíduos com: menor escolaridade, autopercepção de saúde ruim/muito ruim, acamados e que não tinham praticado exercícios físicos nos últimos 15 dias anteriores a entrevista, que consultaram médico mais de quatro vezes no ano passado anterior a entrevista, que apresentavam comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, neuropatia diabética ou DPOC) e que sofreram sete ou mais episódios de hipoglicemia nos 6 meses anteriores à entrevista do estudo.

Adicionalmente, os resultados dos dois estudos transversais sugeriram uma barreira de acesso aos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no SUS, uma vez que os pacientes tratados com IGla apresentaram maior nível socioeconômico quando comparados aos pacientes tratados com insulina NPH. Entretanto, essa percepção deve ser interpretada com cautela, pois o estudo não foi desenhado para avaliar especificamente acesso. No entanto, os achados são preocupantes e precisam de uma abordagem apropriada pelos gestores do SUS.

Com os achados da revisão sistemática, foi possível visualizar, na prática, a baixa padronização das avaliações econômicas, a falta de transparência dos parâmetros utilizados para alimentar os modelos e o não uso de *checklist* para a escrita dos relatos. Além disso, os resultados da RCEI geralmente favoreceram o patrocinador do estudo. Do ponto de vista da modelagem econômica,

os resultados de efetividade em termos de QALY apontaram para uma similaridade entre os análogos (IGla U100, IGla U300, IDeg e a IDet) e a insulina NPH, sendo o custo incremental a principal diferença entre as tecnologias.

Por fim, após a recomendação de incorporação dos análogos de insulina humana (IGla U100, IGla U300, IDeg e a IDet), no SUS, pela Conitec, novas pesquisas de efetividade comparativa entre os análogos (*real-world evidence*) podem ajudar no direcionamento do uso racional dos recursos do SUS, pois não há plausibilidade para a priorização de um determinado análogo de insulina humana para a segunda linha de tratamento do DMT1 no SUS.

REFERÊNCIAS

ADOLFSSON, P. et al. Selecting the appropriate continuous glucose monitoring system – a practical approach. **European endocrinology**, v. 14, n. 1, p. 24, 2018.

AGUIAR, C. C. T. et al. [Assessment instruments for a Health-Related Quality of Life in diabetes mellitus]. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 52, n. 6, p. 931–939, ago. 2008.

ALMEIDA, FÁBIO FERREIRA AMORIM, PEDRO NERY FERREIRA JÚNIOR, ELSON RIBEIRO FARIA, KARLO JOZEFO QUADROS. Avaliação de Tecnologias em Saúde: Contexto Histórico e Perspectivas. **Revista Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 21, n. 4, p. 343–348, 21 nov. 2011.

ALMEIDA, P. et al. **Long-acting human insulin analogs (Glargine, Detemir and Degludec) versus NPH insulin for the treatment of patients living with type 1 diabetes mellitus: Protocol for a systematic review of economic evaluations and cost-effectiveness analysis.** Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021241571>. Acesso em: 26 abr. 2021.

ALMEIDA, P. H. R. F. et al. Quality of life of patients with type 1 diabetes mellitus using insulin analog glargine compared with NPH insulin: A systematic review and policy implications. **The patient**, v. 11, n. 4, p. 377–389, ago. 2018.

ALTOMARE, F.; KHERANI, A.; LOVSHIN, J. Retinopathy. **Canadian journal of diabetes**, v. 42 Suppl 1, p. S210–S216, abr. 2018.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Introduction: Standards of medical care in diabetes-2022. **Diabetes care**, v. 45, n. Suppl 1, p. S1–S2, 1 jan. 2022a.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and diagnosis of diabetes: *standards of Medical Care in diabetes—2022*. **Diabetes care**, v. 45, n. Supplement_1, p. S17–S38, 1 jan. 2022b.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 1. Improving care and promoting health in populations: Standards of Medical Care in diabetes-2022. **Diabetes care**, v. 45, n. Suppl 1, p. S8–S16, 1 jan. 2022c.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in diabetes-2022. **Diabetes care**, v. 45, n. Suppl 1, p. S83–S96, 1 jan. 2022d.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in diabetes-2022. **Diabetes care**, v. 45, n. Suppl 1, p. S17–S38, 1 jan. 2022e.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 5. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: Standards of Medical Care in diabetes-2022. **Diabetes care**, v. 45, n. Suppl 1, p. S60–S82, 1 jan. 2022f.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in diabetes-2022. **Diabetes care**, v. 45, n. Suppl 1, p. S125–S143, 1 jan. 2022g.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 7. Diabetes technology: Standards of Medical Care in diabetes-2022. **Diabetes care**, v. 45, n. Suppl 1, p. S97–S112, 1 jan. 2022h.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 6. Glycemic targets: *standards of Medical Care in diabetes—2022*. **Diabetes care**, v. 45, n. Supplement_1, p. S83–S96, 1 jan. 2022i.

ARGENTINA. **Resolución 623/2018 - Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC)**. Disponível em: <<https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/180957/20180403>>. Acesso em: 6 maio. 2020.

BANTA, D.; JONSSON, E. History of HTA: Introduction. **International journal of technology assessment in health care**, v. 25, n. S1, p. 1–6, jul. 2009.

BECK, R. W. et al. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. **Diabetes care**, v. 32, n. 11, p. 1947–1953, nov. 2009.

BENOIT, C.; GORRY, P. Health technology assessment: The scientific career of a policy concept. **International journal of technology assessment in health care**, v. 33, n. 1, p. 128–134, 2017.

BERGER, M. L. **Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms**. [s.l.] International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2003.

BERGNER, M. et al. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. **Medical care**, v. 19, n. 8, p. 787–805, ago. 1981.

BERMUDEZ, J. A. Z. et al. Assistência Farmacêutica nos 30 anos do SUS na perspectiva da integralidade. **Ciencia & saude coletiva**, v. 23, n. 6, p. 1937–1949, jun. 2018.

BOER, WANJIE SUN, XIAOYU GAO, PATRICIA A. CLEARY, JOHN M. LACHIN, MARK E. MOLITCH, MICHAEL W. STEFFES, BERNARD ZINMAN, IAN H. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. **The lancet. Diabetes & endocrinology**, v. 2, n. 10, p. 793–800, out. 2014.

BOTT, U. et al. Validation of a diabetes-specific quality-of-life scale for patients with type 1 diabetes. **Diabetes care**, v. 21, n. 5, p. 757–769, maio 1998.

BOTT, U. et al. Effect of the rapid-acting insulin analogue insulin aspart on quality of life and treatment satisfaction in patients with Type 1 diabetes. **Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association**, v. 20, n. 8, p. 626–634, ago. 2003.

BOYER, J. G.; EARP, J. A. The development of an instrument for assessing the quality of life of people with diabetes. Diabetes-39. **Medical care**, v. 35, n. 5, p. 440–453, maio 1997.

BRADLEY, C. et al. The development of an individualized questionnaire measure of perceived impact of diabetes on quality of life: the ADDQoL. **Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation**, v. 8, n. 1–2, p. 79–91, 1999.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil**. Disponível em: <https://www.senado.leg.br/atividade/const/con1988/CON1988_05.10.1988/CON1988.asp>. Acesso em: 6 fev. 2020.

BRASIL. **Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990**. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/18080.htm>. Acesso em: 6 fev. 2020a.

BRASIL. **Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990**. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8142.htm#:~:text=LEI%20N%C2%BA%208.142%2C%20DE%2028%20DE%20DEZEMBRO%20DE%201990.&text=Disp%C3%B5e%20sobre%20a%20participa%C3%A7%C3%A3o%20da,sa%C3%BAde%20e%20d%C3%A1%20outras%20provid%C3%AAscias.>. Acesso em: 6 fev. 2020b.

BRASIL. **Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998**. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html>. Acesso em: 05/06/2020.

BRASIL. **Lei nº 9.784**. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19784.htm>. Acesso em: 5 jun. 2020.

BRASIL. **Decreto nº 4.726**. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2003/d4726.htm#:~:text=DECRETO%20N%C2%BA%204.726%2C%20DE%209,Sa%C3%BAde%2C%20e%20d%C3%A1%20outras%20provid%C3%AAscias.>. Acesso em: 4 abr. 2022.

BRASIL. **Resolução nº 338, de 06 de maio de 2004**. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338_06_05_2004.html>. Acesso em: 6 maio. 2020.

BRASIL. **Portaria nº 2.510**. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2005/prt2510_19_12_2005.html>. Acesso em: 4 jul. 2022.

BRASIL. **Aquisição de medicamentos para a assistência farmacêutica no SUS. Brasília: Ministério da Saúde**. Disponível em: <<http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/judicializacao/pdfs/284.pdf>>. Acesso em: 19 ago. 2019a.

BRASIL. **Portaria nº 3.323**. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/28/portaria-CITEC-3323-27dez2006.pdf>>. Acesso em: 6 maio. 2020b.

BRASIL. **Portaria nº 2.587**. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/prt2587_30_10_2008.html>. Acesso em: 4 jul. 2022.

BRASIL. **Emenda Constitucional nº 95**. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/emendas/emc/emc95.htm>. Acesso em: 15 jun. 2020.

BRASIL. **Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS**. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm>. Acesso em: 28 abr. 2011.

BRASIL, F. et al. Development of the Brazilian brief version of the Diabetes Quality of Life Measure (DQOL-Brazil-8). **Revista brasileira de epidemiologia = Brazilian journal of epidemiology**, v. 18, n. 4, p. 943–952, out. 2015.

BRAZIER, J. et al. Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. **Journal of clinical epidemiology**, v. 51, n. 11, p. 1115–1128, nov. 1998.

BRIGGS, A. H.; CLAXTON, K.; SCULPHER, M. J. **Decision Modelling for Health Economic Evaluation**. [s.l.] Oxford University Press, 2006.

BRIL, V. et al. Neuropathy. **Canadian journal of diabetes**, v. 42 Suppl 1, p. S217–S221, abr. 2018.

BULLINGER, M.; QUITMANN, J. Quality of life as patient-reported outcomes: principles of assessment. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 16, n. 2, p. 137–145, jun. 2014.

CAMPOS, J. J. B. et al. Incidência de diabetes mellitus insulino dependente (tipo 1) na cidade de Londrina, PR-Brasil. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 42, n. 1, p. 37, 1998.

CANADIAN DIABETES ASSOCIATION. Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults: 2020 update. **Canadian journal of diabetes**, v. 44, n. 7, p. 575–591, out. 2020.

CAREY, M. P. et al. Reliability and validity of the appraisal of diabetes scale. **Journal of behavioral medicine**, v. 14, n. 1, p. 43–51, fev. 1991.

CASTRO, M. C. et al. Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. **Lancet**, v. 394, n. 10195, p. 345–356, 27 jul. 2019.

CHATWIN, H. et al. The impact of hypoglycaemia on quality of life outcomes among adults with type 1 diabetes: A systematic review. **Diabetes research and clinical practice**, v. 174, n. 108752, p. 108752, abr. 2021.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Diabetes Mellitus Tipo 1**. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatrio_Diabetes-Mellitus-Tipo-1_CP_51_2019.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2022.

CONNELLY, K. A.; GILBERT, R. E.; LIU, P. Treatment of Diabetes in People With Heart Failure. **Canadian journal of diabetes**, v. 42 Suppl 1, p. S196–S200, abr. 2018.

- COOLEN, M. et al. The impact of hypoglycemia on quality of life and related outcomes in children and adolescents with type 1 diabetes: A systematic review. **PloS one**, v. 16, n. 12, p. e0260896, 2 dez. 2021.
- COONS, S. J. et al. A comparative review of generic quality-of-life instruments. **Pharmacoeconomics**, v. 17, n. 1, p. 13–35, jan. 2000.
- CORRER, C. J. et al. Tradução para o português e validação do instrumento Diabetes Quality of Life Measure (DQOL-Brasil). **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 52, n. 3, p. 515–522, abr. 2008.
- COSENTINO, F. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. **European heart journal**, v. 41, n. 2, p. 255–323, 7 jan. 2020.
- CRYER, P. E. Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 39, n. 3, p. 641–654, set. 2010.
- CURCIO, R.; LIMA, M. H. M.; ALEXANDRE, N. M. C. Instrumentos relacionados ao diabetes mellitus adaptados e validados para a cultura brasileira. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 13, n. 2, 30 jun. 2011.
- DANZON, P. M. et al. Objectives, budgets, thresholds, and opportunity costs-A health economics approach: An ISPOR Special Task Force report [4]. **Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, v. 21, n. 2, p. 140–145, fev. 2018.
- DCCT RESEARCH GROUP. 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, n. 9, p. 725–732, out. 1988.
- DCCT RESEARCH GROUP. Influence of intensive diabetes treatment on quality-of-life outcomes in the diabetes control and complications trial. **Diabetes care**, v. 19, n. 3, p. 195–203, mar. 1996.
- DIABETES CANADA CLINICAL PRACTICE GUIDELINES EXPERT COMMITTEE et al. Hypoglycemia. **Canadian journal of diabetes**, v. 42 Suppl 1, p. S104–S108, abr. 2018.
- DIAMOND PROJECT GROUP. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. **Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association**, v. 23, n. 8, p. 857–866, ago. 2006.
- DIMEGLIO, L. A.; EVANS-MOLINA, C.; ORAM, R. A. Type 1 diabetes. **Lancet**, v. 391, n. 10138, p. 2449–2462, jun. 2018.
- DRUMMOND, M. F. et al. Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. **International journal of technology assessment in health care**, v. 24, n. 3, p. 244–58; discussion 362-8, Verão 2008.
- DRUMMOND, M. F. et al. **Methods for the economic evaluation of health care programmes**. 4. ed. London, England: Oxford University Press, 2015.

DRUMMOND, M.; TARRICONE, R.; TORBICA, A. Assessing the added value of health technologies: reconciling different perspectives. **Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, v. 16, n. 1 Suppl, p. S7-13, jan. 2013.

DURAN, G. et al. Assessing daily problems with diabetes: a subject-oriented approach to compliance. **Psychological reports**, v. 76, n. 2, p. 515–521, abr. 1995.

EL ACHHAB, Y. et al. Disease-specific health-related quality of life instruments among adults diabetic: A systematic review. **Diabetes research and clinical practice**, v. 80, n. 2, p. 171–184, maio 2008.

ELIAS, F. T. S. A importância da Avaliação de Tecnologias para o Sistema Único de Saúde. **Boletim do Instituto de Saúde (Impresso)**, v. 14, n. 2, p. 141–150, 05/2013.

EMBIL, J. M. et al. Foot Care. **Canadian journal of diabetes**, v. 42 Suppl 1, p. S222–S227, abr. 2018.

EMERY, M.-P.; PERRIER, L.-L.; ACQUADRO, C. **Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database (PROQOLID): Frequently asked questions** **Health and Quality of Life Outcomes**, 2005. Disponível em: <<http://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-3-12>>

EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS RESEARCH GROUP. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. **Diabetes care**, v. 22, n. 1, p. 99–111, jan. 1999.

EUROPEAN UNION NETWORK FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. **What is health technology assessment (HTA)?** Disponível em: <<https://eunethta.eu/>>. Acesso em: 4 jul. 2022.

EUROQOL GROUP. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. **Health policy**, v. 16, n. 3, p. 199–208, dez. 1990.

EUROQOL GROUP. **EQ-5D-3L: User Guide Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument**. Disponível em: <<https://euroqol.org/docs/EQ-5D-3L-User-Guide.pdf>>. Acesso em: 8 jul. 2019.

EVERT, A. B. et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report. **Diabetes care**, v. 42, n. 5, p. 731–754, maio 2019.

EWEN, M. et al. Insulin prices, availability and affordability in 13 low-income and middle-income countries. **BMJ global health**, v. 4, n. 3, p. e001410, 11 jun. 2019.

FÁBIO BRASIL, ROBERTO PONTAROLO, CASSYANO JANUÁRIO CORRER. Qualidade de vida em adultos com diabetes tipo 1 e validade do DQOL-Brasil. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 35, n. 1, p. 105–112, 7 mar. 2013.

FANSHEL, S.; BUSH, J. W. A Health-Status Index and its Application to Health-Services Outcomes. **Operations research**, v. 18, n. 6, p. 1021–1066, 1 dez. 1970.

FITZGERALD, J. T. et al. Development and validation of the Diabetes Care Profile. **Evaluation & the health professions**, v. 19, n. 2, p. 208–230, jun. 1996.

FLEURY, S. Reforma sanitária brasileira: dilemas entre o instituinte e o instituído. **Ciência & saúde coletiva**, v. 14, n. 3, p. 743–752, jun. 2009.

FOX, D. A. et al. Type 1 diabetes incidence and prevalence trends in a cohort of Canadian children and youth. **Pediatric diabetes**, v. 19, n. 3, p. 501–505, maio 2018.

GUERRA-JUNIOR, A. A.; ACURCIO, F. A. Política de medicamentos e assistência farmacêutica. Em: COOPMED (Ed.). . **Política de Medicamentos e Assistência Farmacêutica In: Medicamentos: Políticas, Assistência Farmacêutica, Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia**. [s.l: s.n.]. v. 1p. 13–74.

GUIMARÃES, R. Technological incorporation in the Unified Health System (SUS): the problem and ensuing challenges. **Ciência & saúde coletiva**, v. 19, n. 12, p. 4899–4908, dez. 2014.

HAINSWORTH, D. P. et al. Risk Factors for Retinopathy in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. **Diabetes care**, v. 42, n. 5, p. 875–882, maio 2019.

HAMMOND, G. S.; AOKI, T. T. Measurement of health status in diabetic patients. Diabetes impact measurement scales. **Diabetes care**, v. 15, n. 4, p. 469–477, abr. 1992.

HARALDSTAD, K. et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. **Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation**, v. 28, n. 10, p. 2641–2650, out. 2019.

HART, H. E. et al. Quality of life of patients with type I diabetes mellitus. **Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation**, v. 12, n. 8, p. 1089–1097, dez. 2003.

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.

HEALTH QUALITY ONTARIO. Continuous monitoring of glucose for type 1 diabetes: A health technology assessment. **Ontario health technology assessment series**, v. 18, n. 2, p. 1–160, 21 fev. 2018.

HERSCHBACH, P. et al. Psychometric properties of the Questionnaire on Stress in Patients with Diabetes--Revised (QSD-R). **Health psychology: official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association**, v. 16, n. 2, p. 171–174, mar. 1997.

HIRSCH, I. B. Insulin analogues. **The New England journal of medicine**, v. 352, n. 2, p. 174–183, 13 jan. 2005.

HORSMAN, J. et al. The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. **Health and quality of life outcomes**, v. 1, p. 54, 16 out. 2003.

HTASIALINK. **HTAsiaLink**. Disponível em: <<https://www.htasialink.org/>>. Acesso em: 4 jul. 2022.

HUNT, S. M. et al. A quantitative approach to perceived health status: a validation study. **Journal of epidemiology and community health**, v. 34, n. 4, p. 281–286, dez. 1980.

HUSEREAU, D. et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. **BMC medicine**, v. 20, n. 1, p. 23, 12 jan. 2022.

INGERSOLL, G. M.; MARRERO, D. G. A modified quality-of-life measure for youths: psychometric properties. **The diabetes educator**, v. 17, n. 2, p. 114–118, mar. 1991.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF DIABETES ATLAS 10th edition 2021**. Disponível em: <<https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>>. Acesso em: 13 mar. 2022.

INTERNATIONAL SOCIETY FOR PHARMACOECONOMICS AND OUTCOMES RESEARCH. **What Is Health Technology Assessment?** Disponível em: <<https://www.ispor.org/heor-resources/about-heor>>. Acesso em: 4 jul. 2022.

IQBAL, A.; NOVODVORSKY, P.; HELLER, S. R. Recent Updates on Type 1 Diabetes Mellitus Management for Clinicians. **Diabetes & metabolism journal**, v. 42, n. 1, p. 3–18, fev. 2018.

JACOBSON, A. M.; DE GROOT, M.; SAMSON, J. A. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. **Diabetes care**, v. 17, n. 4, p. 267–274, abr. 1994.

JANEŽ, A. et al. Insulin Therapy in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: a Narrative Review. **Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders**, v. 11, n. 2, p. 387–409, fev. 2020.

KAMAKURA, W.; MAZZON, J. A. Socioeconomic stratification criteria and classification tools in Brazil. **Revista de Administração de Empresas**, v. 56, n. 1, p. 55–70, 2016.

KAPLAN, R. M.; SIEBER, W. J.; GANIATS, T. G. The quality of well-being scale: Comparison of the interviewer-administered version with a self-administered questionnaire. **Psychology & health**, v. 12, n. 6, p. 783–791, 1 dez. 1997.

KARIMI, M.; BRAZIER, J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? **Pharmacoeconomics**, v. 34, n. 7, p. 645–649, jul. 2016.

KRAKAUER, M. et al. A review of flash glucose monitoring in type 2 diabetes. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 13, n. 1, dez. 2021.

LANGENDAM, M. et al. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. **Cochrane database of systematic reviews**, v. 1, n. 2, p. CD008101, 18 jan. 2012.

LAWRENCE, J. M. et al. Trends in incidence of type 1 diabetes among non-Hispanic white youth in the U.S., 2002–2009. **Diabetes**, v. 63, n. 11, p. 3938–3945, nov. 2014.

LEELARATHNA, L.; WILMOT, E. G. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. **Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association**, v. 35, n. 4, p. 472–482, abr. 2018.

LIMA, S. G. G.; BRITO, C. DE; ANDRADE, C. J. C. DE. Health technology assessment in Brazil - an international perspective. **Ciencia & saude coletiva**, v. 24, n. 5, p. 1709–1722, 30 maio 2019.

LISBÔA, H. R. et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Passo Fundo, RS, Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 31, n. 12, p. 1553–1556, dez. 1998.

LÓPEZ-BASTIDA, J. et al. Health-related quality of life in type 1 diabetes mellitus pediatric patients and their caregivers in Spain: an observational cross-sectional study. **Current medical research and opinion**, v. 35, n. 9, p. 1589–1595, set. 2019.

MANCINI, G. B. J.; HEGELE, R. A.; LEITER, L. A. Dyslipidemia. **Canadian journal of diabetes**, v. 42 Suppl 1, p. S178–S185, abr. 2018.

MANNUCCI E, RICCA V, BARDINI G, ROTELLA CM. Well-being enquiry for diabetics: a new measure of diabetes-related quality of life. **Diabetes Nutr Metab Clin Exp**, v. 9, n. 2, p. 89–102, 1996.

MARTINS, K. A. K. F. et al. Health-related quality of life in a cohort of youths with type 1 diabetes. **Revista da Associacao Medica Brasileira**, v. 64, n. 11, p. 1038–1044, nov. 2018.

MARTÍN-TIMÓN, I.; DEL CAÑIZO-GÓMEZ, F. J. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. **World journal of diabetes**, v. 6, n. 7, p. 912–926, 10 jul. 2015.

MATHIEU, C.; GILLARD, P.; BENHALIMA, K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. **Nature reviews. Endocrinology**, v. 13, n. 7, p. 385–399, jul. 2017.

MCFARLANE, P. et al. Chronic Kidney Disease in Diabetes. **Canadian journal of diabetes**, v. 42 Suppl 1, p. S201–S209, abr. 2018.

MCGIBBON, A. et al. Glycemic Management in Adults With Type 1 Diabetes. **Canadian journal of diabetes**, v. 42, p. S80–S87, abr. 2018.

MEADOWS, K. et al. The Diabetes Health Profile (DHP): a new instrument for assessing the psychosocial profile of insulin requiring patients--development and psychometric evaluation. **Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation**, v. 5, n. 2, p. 242–254, abr. 1996.

MEADOWS, K. A.; ABRAMS, C.; SANDBAEK, A. Adaptation of the Diabetes Health Profile (DHP-1) for use with patients with Type 2 diabetes mellitus: psychometric evaluation and cross-cultural comparison. **Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association**, v. 17, n. 8, p. 572–580, ago. 2000.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Política Nacional de Medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, n. 2, p. 206–209, abr. 2000.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Assistência Farmacêutica na Atenção Básica**. Disponível em: <<http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/judicializacao/pdfs/283.pdf>>. Acesso em: 6 maio. 2020a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 152/GM.** Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/28/PORTARIA-152-DE-19-DE-JANEIRO-DE-2006.pdf>>. Acesso em: 6 jun. 2020b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Avaliação de Tecnologias em Saúde: institucionalização das ações no Ministério da Saúde. **Revista de saúde pública**, v. 40, n. 4, p. 743–747, ago. 2006c.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos.** Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/28/DiretrizesPTC.pdf>>. Acesso em: 6 jun. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde.** Disponível em: <<https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas?download=62:estudos-de-avaliacao-economica-de-tecnologias-em-saude>>. Acesso em: 6 jun. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretriz de Avaliação Econômica 2ª edição.** Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/AVE.pdf>. Acesso em: 3 set. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 1.** Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria-Conjunta-PCDT-Diabetes-Mellito-1.pdf>>. Acesso em: 4 set. 2022.

MISSO, M. L. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. **Journal of evidence-based medicine**, v. 3, n. 3, p. 186–186, ago. 2010.

NAIR, R.; KACHAN, P. Outcome tools for diabetes-specific quality of life: Study performed in a private family practice clinic. **Canadian family physician Medecin de famille canadien**, v. 63, n. 6, p. e310–e315, jun. 2017.

NALLY, L. M. et al. Pharmacologic treatment options for type 1 diabetes: what's new? **Expert review of clinical pharmacology**, v. 12, n. 5, p. 471–479, maio 2019.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management NICE guideline [NG17].** Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>>. Acesso em: 4 ago. 2022.

NEGRATO, C. A. et al. **Increasing incidence of type 1 diabetes between 1986 and 2015 in Bauru, Brazil** *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.014>>

NELSON, E. et al. Assessment of function in routine clinical practice: description of the COOP Chart method and preliminary findings. **Journal of chronic diseases**, v. 40 Suppl 1, p. 55S–69S, 1987.

NORRIS, S. L. Health-related quality of life among adults with diabetes. **Current diabetes reports**, v. 5, n. 2, p. 124–130, abr. 2005.

NOVAES, H. M. D.; SOÁREZ, P. C. DE. Health technology assessment (HTA) organizations: dimensions of the institutional and political framework. **Cadernos de saude publica**, v. 32Suppl 2, n. Suppl 2, p. e00022315, 3 nov. 2016.

NOVATO, T. DE S.; GROSSI, S. A. A. [Factors associated to the quality of life of adolescents with type 1 diabetes mellitus]. **Revista da Escola de Enfermagem da U S P**, v. 45, n. 3, p. 770–776, jun. 2011.

NOVATO, T. DE S.; GROSSI, S. A. A.; KIMURA, M. Cultural adaptation and validation of the “Diabetes Quality of Life for Youths” measure of Ingersoll and Marrero into Brazilian culture. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 16, n. 2, p. 224–230, mar. 2008.

OLIVEIRA, E. F. et al. O uso de limiars de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS. **Biblioteca Virtual em Saúde**, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiars-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2022.

OLIVEIRA, L. C. F. DE; ASSIS, M. M. A.; BARBONI, A. R. Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde: da Política Nacional de Medicamentos à Atenção Básica à Saúde. **Ciencia & saude coletiva**, v. 15, n. suppl 3, p. 3561–3567, nov. 2010.

O’ROURKE, B. et al. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. **International journal of technology assessment in health care**, v. 36, n. 3, p. 187–190, jun. 2020.

OUZZANI, M. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic reviews**, v. 5, n. 1, dez. 2016.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 372, p. n71, 29 mar. 2021.

PAIM, J. S. A reforma sanitária brasileira e o Sistema Único de Saúde: dialogando com hipóteses concorrentes. **Physis (Rio de Janeiro, Brazil)**, v. 18, n. 4, p. 625–644, 2008.

PAIM, J. S. Sistema Único de Saúde (SUS) aos 30 anos. **Ciencia & saude coletiva**, v. 23, n. 6, p. 1723–1728, jun. 2018.

PATRICK, D. L.; DEYO, R. A. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. **Medical care**, v. 27, n. 3 Suppl, p. S217–32, mar. 1989.

PATTERSON, C. C. et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. **Lancet**, v. 373, n. 9680, p. 2027–2033, jun. 2009.

PATTERSON, C. C. et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: a multicentre prospective registration study. **Diabetologia**, v. 62, n. 3, p. 408–417, mar. 2019.

PINÉS CORRALES, P. J. et al. Prevalence of severe hypoglycemia in a cohort of patients with type 1 diabetes. **Endocrinología Diabetes y Nutrición (English ed)**, v. 68, n. 1, p. 47–52, jan. 2021.

PLANK, J. et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. **Archives of internal medicine**, v. 165, n. 12, p. 1337–1344, 27 jun. 2005.

POIRIER, P. et al. Screening for the Presence of Cardiovascular Disease. **Canadian journal of diabetes**, v. 42 Suppl 1, p. S170–S177, abr. 2018.

POLONSKY, W. H. et al. Assessment of diabetes-related distress. **Diabetes care**, v. 18, n. 6, p. 754–760, jun. 1995.

PUBLIC HEALTH AGENCY OF CANADA. **Diabetes in Canada Facts and figures from a public health perspective**. Disponível em: <<https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/pdf/facts-figures-faits-chiffres-eng.pdf>>. Acesso em: 6 jul. 2020.

PUNTHAKEE, Z.; GOLDENBERG, R.; KATZ, P. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. **Canadian journal of diabetes**, v. 42, p. S10–S15, abr. 2018.

RAMOS, A. J. S. et al. Incidência do diabetes tipo I em Campina Grande-EBID-Campina Grande, Pb-Brasil. **Rev Asoc Latinoam Diab**, v. 3, p. 82, 1995.

REDE DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DAS AMÉRICAS. **Regulamentação de Operação da RedETSA**. Disponível em: <http://redetsa.org/wp/?page_id=701>. Acesso em: 4 jul. 2022.

RICHARD R. RUBIN, M. P. Quality of life and diabetes. **Diabetes Metab Res Rev**, v. 15, p. 205–218, 4 maio 1999.

ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH. **Annual report 2020-21: Care processes and outcomes**. Disponível em: <<https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2022-04/National%20NPDA%20report%202020-21%20Summary%20Report.pdf>>. Acesso em: 5 2022.

SANTOS, M. et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a Saturation Study. **Medical decision making: an international journal of the Society for Medical Decision Making**, v. 36, n. 2, p. 253–263, fev. 2016.

SCHMIDT, S.; BULLINGER, M. Current issues in cross-cultural quality of life instrument development. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 84, n. 4 Suppl 2, p. S29–34, abr. 2003.

SHIKASHO, L. Reforma Sanitária Brasileira: promessa não cumprida? **Physis (Rio de Janeiro, Brazil)**, v. 22, n. 4, p. 1587–1590, 2012.

SILVA, H. P. DA; ELIAS, F. T. S. Incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde do Canadá e do Brasil: perspectivas para avanços nos processos de avaliação. **Cadernos de saude publica**, v. 35, n. suppl 2, 2019.

SILVA, M. R. R. DA et al. Drug utilization and factors associated with polypharmacy in individuals with diabetes mellitus in Minas Gerais, Brazil. **Ciencia & saude coletiva**, v. 23, n. 8, p. 2565–2574, ago. 2018.

SILVA, H. P.; PETRAMALE, C. A.; ELIAS, F. T. S. Avanços e desafios da política nacional de gestão de tecnologias em saúde. **Revista de saúde pública**, v. 46, n. suppl 1, p. 83–90, dez. 2012.

SILVA JÚNIOR, W. S. et al. Insulinoterapia no diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Em: **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. [s.l.] Conectando Pessoas, 2022.

SINGH, S. R. et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. **journal de l'Association medicale canadienne [Canadian Medical Association journal]**, v. 180, n. 4, p. 385–397, 17 fev. 2009.

SMITH-PALMER, J. et al. Evaluating health-related quality of life in type 1 diabetes: a systematic literature review of utilities for adults with type 1 diabetes. **ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR**, v. 8, p. 559–571, 7 out. 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>>. Acesso em: 3 set. 2022.

STONE, J. A. et al. Cardiovascular Protection in People With Diabetes. **Canadian journal of diabetes**, v. 42 Suppl 1, p. S162–S169, abr. 2018.

TARDIF, J.-C.; L'ALLIER, P. L.; FITCHETT, D. H. Management of Acute Coronary Syndromes. **Canadian journal of diabetes**, v. 42 Suppl 1, p. S190–S195, abr. 2018.

TEIXEIRA-SALMELA, L. F. Nottingham Health Profile (NHP). Em: MICHALOS, A. C. (Ed.). **Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research**. Dordrecht: Springer Netherlands, 2014. p. 4388–4391.

THE WHOQOL GROUP. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. **Psychological medicine**, v. 28, n. 3, p. 551–558, maio 1998a.

THE WHOQOL GROUP. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. **Social science & medicine**, v. 46, n. 12, p. 1569–1585, jun. 1998b.

THIELEN, F. W. et al. How to prepare a systematic review of economic evaluations for clinical practice guidelines: database selection and search strategy development (part 2/3). **Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research**, v. 16, n. 6, p. 705–721, dez. 2016.

TOBE, S. W. et al. Treatment of Hypertension. **Canadian journal of diabetes**, v. 42 Suppl 1, p. S186–S189, abr. 2018.

TORRANCE, G. W.; BOYLE, M. H.; HORWOOD, S. P. Application of multi-attribute utility theory to measure social preferences for health states. **Operations research**, v. 30, n. 6, p. 1043–1069, nov. 1982.

VAN MASTRIGT, G. A. P. G. et al. How to prepare a systematic review of economic evaluations for informing evidence-based healthcare decisions: a five-step approach (part 1/3). **Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research**, v. 16, n. 6, p. 689–704, dez. 2016.

VARDI, M. et al. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 3, p. CD006297, 16 jul. 2008.

VASCONCELOS, D. M. M. DE et al. Política Nacional de Medicamentos em retrospectiva: um balanço de (quase) 20 anos de implementação. **Ciencia & saude coletiva**, v. 22, n. 8, p. 2609–2614, ago. 2017.

VIEIRA-DA-SILVA, L. M.; SILVA, G. A. P. DA; ESPERIDIÃO, M. A. Avaliação da implantação da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde no Brasil. **Saúde em Debate**, v. 41, n. spe3, p. 87–98, set. 2017.

WARE, J. E., Jr; SHERBOURNE, C. D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. **Medical care**, v. 30, n. 6, p. 473–483, jun. 1992.

WHITE, N. H. et al. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). **The Journal of pediatrics**, v. 139, n. 6, p. 804–812, dez. 2001.

WIJNEN, B. et al. How to prepare a systematic review of economic evaluations for informing evidence-based healthcare decisions: data extraction, risk of bias, and transferability (part 3/3). **Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research**, v. 16, n. 6, p. 723–732, dez. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Basic Documents - Forty-eighth edition**. Disponível em: <<https://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd48/basic-documents-48th-edition-en.pdf>>. Acesso em: 15 jun. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Classification of Diabetes Mellitus**. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1233344/retrieve>>. Acesso em: 4 set. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Health technology assessment**. Disponível em: <<https://www.who.int/health-technology-assessment/about/Defining/en/>>. Acesso em: 4 jul. 2022.

YIN, S. et al. Summarizing health-related quality of life (HRQOL): development and testing of a one-factor model. **Population health metrics**, v. 14, p. 22, 11 jul. 2016.

YORDANOVA, S. et al. Comparison of health-related quality-of-life measurement instruments in diabetic patients. **Biotechnology, biotechnological equipment**, v. 28, n. 4, p. 769–774, 4 jul. 2014.

APÊNDICE 1

Código	Descrição da questão	Valores	Descrição
Q_1	Idade	-	Em anos: questão aberta
Q_2	Sexo	1	Feminino
		2	Masculino
Q_3	Etnia	1	Branco
		2	Preto
		3	Pardo
		4	Amarelo
		5	Indígena
		6	Albina
		7	Não Sabe/Não Respondeu
Q_4	Situação Marital	1	Casado
		2	Solteiro
		3	Divorciado
		4	Viúvo
		5	União Civil Estável/Amigado/Morando Junto
		6	Outros
Q_5	Nível de Escolaridade	1	Analfabeto
		2	Ensino Fundamental Incompleto 1ª a 3ª série do 1º grau
		3	Ensino Fundamental Completo até a 4ª série do 1º grau
		4	Médio Incompleto 1º ciclo ou da 5ª a 8ª série do 1º grau
		5	Médio Completo 2º ciclo ou 2º grau
		6	Superior Incompleto
		7	Superior Completo
		8	Pós-graduação (Lato ou Stricto)
		9	Não Sabe/Não Respondeu
Q_8	Tipo de Moradia	1	Própria
		2	Não-Própria
Q_9	Residentes da Moradia	1	Mora Sozinho
		2	Mora Acompanhado
Q_10	Renda Familiar	1	≤ 1 salário
		2	1-2 salários
		3	Entre 2-3 salários
		4	Entre 3 e 4 Salários
		5	> 4 salários

APÊNDICE 2

Código	Descrição da questão	Valores	Descrição
Q_1	Ocupação	1	Estudante
		2	Trabalhador
		3	Estudante e Trabalhador
		4	Desempregado
		5	Serviço Doméstico
		6	Albina
		7	Aposentado/Pensionista
Q_2	Carga horária de trabalho ou estudo	1	5 - 10 Horas
		2	11 - 20 Horas
		3	21 - 30 Horas
		4	31 - 40 Horas
		5	> 40 horas
		6	Sem Atividades
Q_3	Estresse no trabalho ou estudo	1	Sim
		2	Não
Q_4	Disposição para realizar outras atividades após o trabalho ou estudo	1	Sim
		2	Não
Q_5	Vínculo Empregatício	1	Emprego Informal
		2	Emprego Formal
		3	Estudante/Desempregado/Aposentado/Pensionista/Afastado

APÊNDICE 3

Código	Descrição da questão	Valores	Descrição
Q_1	Consumo de álcool	1	Não bebe
		2	Uma vez por mês ou menos
		3	De duas a quatro vezes por mês
		4	Duas a três vezes por semanas
			De quatro ou mais vezes por semana
Q_2	Consumo de tabaco	1	Fumante
		2	Ex-fumante
		3	Não fumante
Q_3	Atividade física nos últimos 15 dias	1	Sim
		2	Não
Q_4	Acamado nos últimos 15 dias	1	Sim
		2	Não
Q_5	Consultas médicas no último ano	1	Nenhuma vez
		2	Uma a três vezes
		3	Quatro ou mais vezes
		4	Não sabe/não respondeu
Q_6	Hospitalizado no último ano	1	Nenhuma vez
		2	Uma vez
		3	Duas vezes ou mais
Q_7	Episódios hipoglicemia nos últimos três meses	1	1-3
		2	4-6
		3	7-9
		4	10 ou mais
Q_8	Tipo de hipoglicemia nos últimos três meses	1	Hipoglicemia grave
		2	Hipoglicemia noturna
		3	Hipoglicemia não grave
Q_9	Episódios hipoglicemia nos últimos três meses	1	1-3
		2	4-6
		3	7-9
Q_10	Tipo de hipoglicemia nos últimos três meses	1	Hipoglicemia grave
		2	Hipoglicemia não grave
Q_11	Tempo de diagnóstico do diabetes <i>mellitus</i>	-	Em anos:
Q_12	Hemoglobina Glicada (HbA1)	-	Em porcentagem:
Q_13	Altura	-	Em centímetros:
Q_14	Peso	-	Em quilogramas
Q_15	Autopercepção da saúde	1	Muito boa/boa
		2	Regular
		3	Ruim/muito ruim
		4	Não sabe/não respondeu
Q_16	Plano de saúde	1	Sim

Código	Descrição da questão	Valores	Descrição
		2	Não
Q_17	Dificuldade de acesso aos serviços de saúde	1	Chegar ao local do serviço
		2	Marcar a consulta
		3	Não consegue médico na hora que precisa
		4	Falta de medicamentos e insumos
		5	Não tem problemas
		6	Não precisa de serviços de saúde
		7	Outros
Q_18	Outras doenças	1	Hipertensão arterial sistêmica
		2	Doenças Cardíacas
		3	Acidente Vascular Cerebral
		4	Angina
		5	Doença renal
		6	Retinopatia diabética
		7	Trombose/isquemia
		8	Dislipidemia
		9	Pé diabético
		10	Neuropatia diabética
		11	Artrite, artrose ou reumatismo
		12	Doença pulmonar crônica (p.e., enfisema, ASMA, bronquite e outras)
		13	Problemas de audição
		14	Depressão
		15	Hipotireoidismo
		16	Obesidade
		17	Qualquer tipo de câncer
		18	Outras
		19	Não possui nenhuma outra doença crônica
Q_19	Administração da insulina glargina	1	Seringa
		2	Caneta
Q_20	Outras insulinas	1	Asparte
		2	Glulisina
		3	Lispro
		4	Regular
		5	Outras
		6	Não usa
Q_21	Administração das outras insulinas	1	Seringa
		2	Caneta
Q_22	Outros medicamentos	-	Questão aberta:

APÊNDICE 4

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: henriqueribeiro.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:

ANEXO 1

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				

ANEXO 2

Instrutivo
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)

ANEXO 3



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.

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

ANEXO 4

Seção/item	Recomendação	Relato na página n°/linha n°
Título e resumo		
1. Título	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	
Introdução		
3. Antecedentes e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	
Métodos		
4. População-alvo e subgrupos	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	
5. Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s) no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	
6. Perspectiva do estudo	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	
7. Comparadores	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	
8. Horizonte temporal	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	
9. Taxa de desconto	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	
10. Escolha do desfecho de saúde	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	
11a. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	
11b. Mensuração da efetividade	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade.	
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	
13a. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	

Seção/item	Recomendação	Relato na página n°/linha n°
13b. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade.	
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	
15. Escolha do modelo	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	
16. Pressupostos	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	
17. Métodos analíticos	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza.	
Resultados		
18. Parâmetros do estudo	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	
20a. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo).	
20b. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	
Discussão		
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	
Outro		

Seção/item	Recomendação	Relato na página n°/linha n°
23. Fonte de financiamento	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	
24. Conflito de interesse	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (<i>International Committee of Medical Journal Editors recommendations</i>).	

ANEXO 5

Section/topic	Item No	Guidance for reporting	Reported in section
Title			
Title	1	Identify the study as an economic evaluation and specify the interventions being compared.	_____
Abstract			
Abstract	2	Provide a structured summary that highlights context, key methods, results, and alternative analyses.	_____
Introduction			
Background and objectives	3	Give the context for the study, the study question, and its practical relevance for decision making in policy or practice.	_____
Methods			
Health economic analysis plan	4	Indicate whether a health economic analysis plan was developed and where available.	_____
Study population	5	Describe characteristics of the study population (such as age range, demographics, socioeconomic, or clinical characteristics).	_____
Setting and location	6	Provide relevant contextual information that may influence findings.	_____
Comparators	7	Describe the interventions or strategies being compared and why chosen.	_____
Perspective	8	State the perspective(s) adopted by the study and why chosen.	_____
Time horizon	9	State the time horizon for the study and why appropriate.	_____
Discount rate	10	Report the discount rate(s) and reason chosen.	_____
Selection of outcomes	11	Describe what outcomes were used as the measure(s) of benefit(s) and harm(s).	_____
Measurement of outcomes	12	Describe how outcomes used to capture benefit(s) and harm(s) were measured.	_____
Valuation of outcomes	13	Describe the population and methods used to measure and value outcomes.	_____
Measurement and valuation of resources and costs	14	Describe how costs were valued.	_____
Currency, price date, and conversion	15	Report the dates of the estimated resource quantities and unit costs, plus the currency and year of conversion.	_____
Rationale and description of model	16	If modelling is used, describe in detail and why used. Report if the model is publicly available and where it can be accessed.	_____

Section/topic	Item No	Guidance for reporting	Reported in section
Analytics and assumptions	17	Describe any methods for analysing or statistically transforming data, any extrapolation methods, and approaches for validating any model used.	_____
Characterising heterogeneity	18	Describe any methods used for estimating how the results of the study vary for subgroups.	_____
Characterising distributional effects	19	Describe how impacts are distributed across different individuals or adjustments made to reflect priority populations.	_____
Characterising uncertainty	20	Describe methods to characterise any sources of uncertainty in the analysis.	_____
Approach to engagement with patients and others affected by the study	21	Describe any approaches to engage patients or service recipients, the general public, communities, or stakeholders (such as clinicians or payers) in the design of the study.	_____
Results			
Study parameters	22	Report all analytic inputs (such as values, ranges, references) including uncertainty or distributional assumptions.	_____
Summary of main results	23	Report the mean values for the main categories of costs and outcomes of interest and summarise them in the most appropriate overall measure.	_____
Effect of uncertainty	24	Describe how uncertainty about analytic judgments, inputs, or projections affect findings. Report the effect of choice of discount rate and time horizon, if applicable.	_____
Effect of engagement with patients and others affected by the study	25	Report on any difference patient/service recipient, general public, community, or stakeholder involvement made to the approach or findings of the study	_____
Discussion			
Study findings, limitations, generalisability, and current knowledge	26	Report key findings, limitations, ethical or equity considerations not captured, and how these could affect patients, policy, or practice.	_____
Other relevant information			
Source of funding	27	Describe how the study was funded and any role of the funder in the identification, design, conduct, and reporting of the analysis	_____
Conflicts of interest	28	Report authors conflicts of interest according to journal or International Committee of Medical Journal Editors requirements.	_____

ANEXO 6

Research Paper

A cross-sectional study of the quality of life of patients living with type 1 diabetes treated with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin and the implications

Paulo H. R. F. Almeida^{1,*}, Brian Godman^{2,3,4,5}, Lívia L. P. de Lemos⁶, Thales B. C. Silva¹, Francisco de Assis Acúrcio^{1,6,7}, Augusto Afonso Guerra-Junior^{1,7}, Vânia E. de Araújo^{1,7,8}, Alessandra M. Almeida^{1,7} and Juliana Alvares-Teodoro^{1,7}

¹Graduate Program in Medicines and Pharmaceutical Services, Department of Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

²Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Strathclyde, Glasgow, UK

³Division of Public Health Pharmacy and Management, School of Pharmacy, Sefako Makgatho Health Sciences University, Pretoria, South Africa

⁴Division of Clinical Pharmacology, Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden

⁵School of Pharmaceutical Sciences, Universiti Sains Malaysia, Penang, Malaysia

⁶Graduate Program in Public Health, Faculty of Medicine, Department of Preventive and Social Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

⁷SUS Collaborating Centre for Technology Assessment and Excellence in Health (CCATES), Belo Horizonte, Brazil

⁸Department of Dentistry, Pontifical Catholic University of Minas Gerais (PUCMG), Belo Horizonte, Brazil

*Correspondence: Paulo H. R. F. Almeida, Graduate Program in Medicines and Pharmaceutical Services, Faculty of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Av. Pres. Antônio Carlos, 6627. Pampulha, Belo Horizonte, 31270-901, Minas Gerais, Brazil. Email: henriqueribeiro.farm@gmail.com and henriqueribeiro.farm@outlook.com.

Received September 13, 2020; Accepted April 5, 2021.

Abstract

Objectives The study aim was to identify key factors associated with the health-related quality of life (HRQOL) of patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) treated with neutral protamine Hagedorn (NPH) Insulin or human insulin analog glargine (IGLA).

Methods We conducted two cross-sectional studies in Minas Gerais State, Brazil. One with 401 patients treated with IGLA, and the other with 179 T1DM patients treated with NPH. HRQOL was measured by Euroqol (EQ-5D-3L).

Key findings Most participants were male (51%), aged between 18 and 40 years (47%), non-black (58%) and from the highest economic strata (A1-B2) (74%). Participants perceived their health as good/very good (51%), had one to three medical consultations in the previous year (51%), were not hospitalized in the previous year (74%), did not report angina (96%), diabetic neuropathy (90%), hearing loss (94%) or kidney disease (89%). Non-severe hypoglycaemia episodes in the last 30 days were reported by 17% of participants.

ANEXO 7

FEATURE ARTICLE



A Cross-Sectional Study of Quality of Life Among Brazilian Adults With Type 1 Diabetes Treated With Insulin Glargine: Findings and Implications

Paulo H.R.F. Almeida,¹ Brian Godman,^{2,3,4} Vania dos Santos Nunes-Nogueira,⁵ Lívia L.P. de Lemos,⁶ Francisco de Assis Acúrcio,^{1,6,7} Augusto A. Guerra-Junior,^{1,7} Vânia E. de Araújo,^{1,7,8} Alessandra M. Almeida,^{1,7} and Juliana Alves-Teodoro^{1,7}

This article describes a cross-sectional study involving 401 adults with type 1 diabetes treated with insulin glargine in Minas Gerais, Brazil. Health-related quality of life was assessed, and worse scores were found to be associated with a low level of education, self-perceived health reported as poor/very poor, being bedridden and not physically exercised, having seen a doctor more than four times in the past year, and having reported comorbidities and episodes of hypoglycemia.

Type 1 diabetes is a chronic, costly disease, both for people living with it and for governments and society (1,2). The economic burden of type 1 diabetes is largely due to the costs of medicines and the complications of diabetes (3,4), with insulin treatments differing in terms of their pharmacokinetic parameters as well as their costs (5).

Long-acting human insulin analogs (insulin glargine [IGla], insulin degludec [IDeg], and insulin detemir [IDet]) were developed and introduced into clinical practice as an alternative to NPH insulin. Studies have documented an improvement in glycemic control and consequently a smaller number of hypoglycemic episodes alongside improved, health-related quality of life (HRQoL) (6,7). However, long-acting human insulin analogs (IGla and IDet) and ultra-long-acting human insulin analogs (IDeg and IGla U300) are considerably more expensive than intermediate-acting insulins such

as NPH insulin (8,9). This is an especially important consideration for health technology assessment (HTA) authorities in low- and middle-income countries (LMICs), where insulin availability is a major concern, especially for people with type 1 diabetes, as well as for the sustainability of these countries' national health systems (10–12). There is also ongoing controversy regarding the level of patient benefit seen. Hemmingsen et al. (13) in their recent Cochrane review reported finding no clear differences when comparing IGla with NPH insulin for death, HRQoL, severe hypoglycemia (nocturnal), serious undesirable events, nonfatal complications of diabetes (e.g., nonfatal heart attacks and strokes), and A1C. However, Tricco et al. (7) came to a different conclusion in their systematic review, suggesting that both ultra-long-acting and long-acting insulins were superior to intermediate-acting insulins in reducing A1C, excess weight gain, and major, serious, and nocturnal hypoglycemia.

HTA authorities, which are independent recommendation agencies for the incorporation of health technologies into their respective national health services, have made recommendations for and against the incorporation of long-acting insulin analogs into health care systems, given their considerably higher costs compared with NPH insulin or similar insulins, as well as variable findings regarding the extent of clinical benefit in prac-

¹Graduate Program in Medicines and Pharmaceutical Services, Department of Social Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil; ²Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Strathclyde, Glasgow, UK; ³Division of Public Health Pharmacy and Management, School of Pharmacy, Sefako Makgatho Health Sciences University, Pretoria, South Africa; ⁴Centre of Medical and Bio-Allied Health Sciences Research, Ajman University, Ajman, United Arab Emirates; ⁵Department of Internal Medicine, São Paulo State University Medical School, São Paulo, Brazil; ⁶Graduate Program in Public Health, Faculty of Medicine, Department of Preventive and Social Medicine, Federal University of Minas Gerais Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil; ⁷SUS Collaborating Centre for Technology Assessment and Excellence in Health, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil; ⁸Department of Dentistry, Pontifical Catholic University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

Corresponding author: Paulo H.R.F. Almeida, henriquerebeiro.farm@gmail.com, henriquerebeiro.farm@outlook.com

<https://doi.org/10.2337/cd21-0068>

©2022 by the American Diabetes Association. Readers may use this article as long as the work is properly cited, the use is educational and not for profit, and the work is not altered. More information is available at <https://www.diabetesjournals.org/journals/pages/license>.