

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS APLICADAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GESTÃO E ECONOMIA DA SAÚDE  
MODALIDADE MESTRADO PROFISSIONAL**

**DAYSE CABRAL DE CARVALHO**

**CUSTO-UTILIDADE DA INSULINA GLARGINA E INSULINA ISÓFANA  
(NPH) PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM *DIABETES  
MELLITUS* TIPO 2 ATENDIDOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO  
MUNICÍPIO DE RECIFE**

Recife  
2014

DAYSE CABRAL DE CARVALHO

**CUSTO-UTILIDADE DA INSULINA GLARGINA E INSULINA ISÓFANA  
(NPH) PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM *DIABETES  
MELLITUS* TIPO 2 ATENDIDOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO  
MUNICÍPIO DE RECIFE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gestão e Economia da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para a obtenção do Título de Mestre em Gestão e Economia da Saúde.

**Orientador:** Prof. Dr. Geraldo de Aguiar Cavalcanti

Recife  
2014

Catálogo na Fonte  
Bibliotecária Ângela de Fátima Correia Simões, CRB4-773

C331c Carvalho, Dayse Cabral de  
Custo-utilidade da insulina glargina e insulina isófana (NPH) para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 atendidos no Sistema Único de Saúde do Município de Recife / Dayse Cabral de Carvalho. - Recife: O Autor, 2014.  
62 folhas : il. 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Geraldo de Aguiar Cavalcanti.  
Dissertação (Mestrado em Gestão e Economia da Saúde) – Universidade Federal de Pernambuco, CCSA, 2014.  
Inclui referências.

1. Custo-Benefício. 2. Insulina. 3. Diabetes. 4. Serviço de Saúde (Avaliação). I. Cavalcanti, Geraldo de Aguiar (Orientador). II. Título.

331 CDD (22.ed.) UFPE (CSA 2015 – 022)

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**Programa de Pós-Graduação em Gestão e Economia da Saúde**

**REITOR**

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

**VICE-REITOR**

Prof. Dr. Sílvio Romero de Barros Marques

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Profa. Dr. Francisco de Sousa Ramos

**DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS APLICADAS**

Prof. Dr. Jeronymo José Libonati

**VICE- DIRETORA DO CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS APLICADAS**

Prof (a). Dr. Denilson Bezerra Marques

**COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GESTÃO E  
ECONOMIA DA SAÚDE**

Prof.(a). Dr<sup>a</sup>. Tatiane Almeida de Meneses

**VICE- COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GESTÃO  
E ECONOMIA DA SAÚDE**

Prof.(a). Dr<sup>a</sup>. Maira Galdino da Rocha Pitta

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: CARVALHO, Dayse Cabral

Título: Custo-Utilidade da Insulina Glargina e Insulina Isófana (NPH) para o Tratamento de Pacientes com *Diabetes Mellitus* Tipo 2 atendidos no Sistema Único de Saúde do Município de Recife

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de Mestre em Gestão e Economia da Saúde

Aprovada em: 31/10/2014

### Banca Examinadora

Prof.<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Andrea Lemos Bezerra de Oliveira

Instituição:

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Arnaldo França Caldas Júnior

Instituição:

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Everton Macedo Silva

Instituição:

Assinatura: \_\_\_\_\_

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser essencial  
em minha vida, autor de meu destino, meu guia, socorro  
presente na hora da angústia;  
A meu pai David Cabral de Lira (*in memoriam*), minha mãe Irene  
Vieira de Lira;  
Meus irmãos Alda e Caio César, cunhados e sobrinhos.  
Ao meu esposo Antônio Carlos de Carvalho  
Aos meus queridos e amados filhos Rafael e Miguel

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço em primeiro lugar a Deus que iluminou o meu caminho durante esta caminhada.

Agradeço ao meu professor orientador professor Geraldo e a Camilla que tiveram a paciência e que ajudaram bastante a concluir este trabalho.

A esta universidade, seu corpo docente, coordenação e administração que oportunizaram a janela que hoje vislumbro em horizonte superior.

Agradeço também a todos os colegas, pela troca de experiências.

À minha Mãe, seu cuidado e dedicação foi que deu a esperança para seguir. Pai, sua presença significou segurança e certeza de que não estou sozinha nessa caminhada.

Ao meu querido esposo pelos dedicados 16 anos de casamento, que de forma especial me deu força e coragem, me apoiando nos momentos de dificuldades, agradecer também aos meus filhos Rafael que hoje completa 13 anos e Miguel, que embora não entendesse a importância de tanta abdicção, agiu com paciência para ver meu sonho se realizar.

A todos que direta e indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

CARVALHO, Dayse Cabral. Custo-Utilidade da Insulina Glargina e Insulina Isófana (NPH) para o Tratamento de Pacientes com *Diabetes Mellitus* Tipo 2 atendidos no Sistema Único de Saúde do Município de Recife. 62 páginas, 2014. Dissertação [mestrado profissional] - Programa de Pós-Graduação em Gestão e Economia Da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2014.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O Diabetes Mellitus é um transtorno metabólico, caracterizado por hiperglicemia. É considerada condição sensível à Atenção Primária, tendo impacto por reduzir ou retardar as complicações da doença. A reposição de insulina para o diabetes mellitus tipo 2 é indicada quando somente mudanças no estilo de vida associados a hipoglicemiantes orais forem insuficientes para obter controle glicêmico.

**OBJETIVOS:** Determinar o custo-utilidade da insulina glargina e insulina NPH para o tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 atendidos no Sistema Único de Saúde do Município de Recife – PE.

**MÉTODOS:** Foi realizada comparação da categoria custos médicos diretos de duas intervenções terapêuticas indicadas para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2. A avaliação de custo-utilidade foi realizada a partir da perspectiva do Sistema Único de Saúde. Foi considerado um horizonte analítico de 10 anos. Os dados coletados foram de fontes secundárias, de sistema de informação em saúde, dados dos relatórios emitidos nos sistemas de informatização das Farmácias do Recife e da Farmácia do Estado de Pernambuco e fontes da literatura. Para a análise de decisão, foram consideradas as hipoglicemias noturnas e não noturnas graves e não graves.

**RESULTADOS:** O indivíduo médio, representante de Pernambuco, apresenta 8,7 anos de diagnóstico do DM2, recebem aproximadamente 14,4 frascos de insulina NPH ou Glargina ao ano, dados estes, utilizados na probabilidade de transição. Para o cenário das complicações agudas, o custo do usuário foi calculado para 2013: sem complicação em uso da insulina NPH foi de R\$ 1.237,95 e para insulina Glargina R\$ 4.935,42. Foi considerado 12 episódios de hipoglicemia noturna grave ao ano. A redução de risco de hipoglicemia para pacientes em uso da insulina Glargina é de 50,9% apresentando cinco episódios ao ano. A razão de custo incremental (RCEI) do presente estudo, indica um valor agregado adicionado de R\$ 12.987,4892 por AVAQ ganho a cada ano de tratamento com a insulina glargina em relação a NPH. **CONCLUSÕES:** Houve redução de episódio de hipoglicemia noturna grave da insulina glargina comparado com a insulina NPH. Os dados apresentados não permitem afirmar qual da intervenção é mais efetiva, apenas mostra que a insulina glargina tem um maior custo-utilidade e um custo médico direto maior. Os custos incrementais e os benefícios alcançados em anos de vidas ganhos produziu uma Razão de R\$ 12.987,4892 ao ano para a insulina glargina. Diante das incertezas acerca da efetividade das insulinas analisadas, faz-se necessário a realização de estudos aprofundados entre estas intervenções terapêuticas.

**Palavras-chave:** Análise Custo-Benefício. Insulina Glargina. Insulina NPH.

CARVALHO, Dayse Cabral. Cost-Utility of Insulin Glargine and isophane (NPH) for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus attended the Health System of the Municipality of Recife. 62 pages, Dissertation 2014 [professional master] - Graduate Program in Management and Economics of Health, Federal University of Pernambuco, Recife, 2014.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia. It is considered sensitive to Primary Health Care, considering its impacting to reduce or delay complications of the disease. Replacement of insulin for diabetes mellitus type 2 is indicated only when changes in lifestyle associated with oral hypoglycemic agents are insufficient to obtain glycemic control. **OBJECTIVES:** To determine the cost-utility of insulin glargine and NPH insulin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus treated at the Unified Health System of the Municipality of Recife - Pernambuco. **METHODS:** We compared the direct medical costs of category two therapeutic interventions indicated for the treatment of diabetes mellitus type 2 was performed Assessment of cost-utility analysis was performed from the perspective of the Health System was considered an analytic horizon of 10 years.. The data were collected from secondary sources of health information system data reports issued in the computerization of Pharmacies and Pharmacy Recife Pernambuco State and literature sources systems. For decision analysis, were considered nocturnal hypoglycemia and nocturnal not serious and not serious. **RESULTS AND DISCUSSION:** The average individual, representative of Pernambuco, has 8.7 years of diagnosis of T2DM, receive approximately 14.4 vials of NPH or glargine per year, these data are used in the transition probability. For the setting of acute complications, the user cost was calculated for 2013: Uncomplicated in use NPH insulin was R\$ 1,237.95 and R\$ 4,935.42 insulin glargine. Was considered 12 episodes of severe nocturnal hypoglycemia per year. The reduced risk of hypoglycemia for patients on insulin glargine is 50.9% with five episodes per year. The ratio of incremental cost (ICER) of this study, indicates a value added of R\$ 12,987.4892 per QALY gained every year of treatment with insulin glargine compared to NPH. **CONCLUSION:** There was a reduction of severe nocturnal hypoglycemia episode of insulin glargine compared with NPH insulin. The data presented allows not say which intervention is most effective, just shows that insulin glargine has a higher utility cost and a direct medical cost higher. Incremental costs and benefits achieved gains in years of life produced a ratio of R\$ 12.987,4892 year to insulin glargine. Given the uncertainties about the effectiveness of insulin analyzed, it is necessary to conduct in-depth studies of these therapeutic interventions.

**Keywords:** Cost-Benefit Analysis. Glargine. NPH insulin.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|                 |  |    |
|-----------------|--|----|
| <b>Figura 1</b> | Perfis De Ação Das Diferentes Insulinas E Análogos De Insulina   | 21 |
| <b>Figura 2</b> | Alterações na molécula de insulina humana para a produção de análogo de insulina   | 23 |
| <b>Figura 3</b> | Problema hipotético de decisão entre dois tratamentos  | 29 |
| <b>Quadro 1</b> | Critérios de diagnóstico de DM de acordo com a Associação Americana de Diabetes  | 19 |
| <b>Quadro 2</b> | Classificação dos desfechos, adaptado do estudo de Rosenstock (et., 2005) para o tratamento das complicações agudas do Diabetes Mellitus tipo 2. | 37 |

## LISTA DE TABELAS

|                  |   |    |
|------------------|---|----|
| <b>Tabela 1</b>  | Característica da população quanto a unidade de cadastro, quanto ao número de pacientes cadastrados e a quantidade de medicamento dispensado no período                         | 40 |
| <b>Tabela 2</b>  | Quantitativo de profissionais de saúde e sua remuneração mensal para uma ESF em Recife, 2013  | 42 |
| <b>Tabela 3</b>  | Exames complementares de rotina mínima para acompanhamento de paciente com DM2 na APS   | 43 |
| <b>Tabela 4</b>  | Gasto Total Per Capita em tratamento com insulina NPH   | 44 |
| <b>Tabela 5</b>  | Gasto Total Per Capita em tratamento com IG   | 44 |
| <b>Tabela 6</b>  | Custo anual do protocolo da atenção primária a preços do SUS, adotado para pacientes com DM2 sem complicação que faz uso de Insulina NPH e IG. No município do Recife em 2013   | 45 |
| <b>Tabela 7</b>  | Custos de um indivíduo com DM2 em tratamento com Insulina NPH com complicações agudo atendido acompanhado na APS e por serviços de média densidade tecnológica em 2013          | 46 |
| <b>Tabela 8</b>  | Custos de um indivíduo com DM2 em tratamento com IG com complicações agudo atendido acompanhado na APS e por serviços de média densidade tecnológica em 2013                    | 47 |
| <b>Tabela 9</b>  | AVAQ dos estados de saúde obtidos do estudo de Brändle ( <i>et al.</i> , 2011) e respectivos custos segundo cálculo descrito no presente estudo                                 | 48 |
| <b>Tabela 10</b> | Cenários de referências ponderados pela frequência da complicação na população-alvo para Insulina NPH adaptado de Rosenstock ( <i>et al</i> 2005)                               | 49 |
| <b>Tabela 11</b> | Custo e utilidade (AVAQ) dos estados de Markov no cenário de referência ponderados pela frequência da complicação na população-alvo para IG                                     | 50 |
| <b>Tabela 12</b> | Resultados de custo, utilidade e razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação entre o cenário de referência em comparação da Insulina NPH e IG decorridos 10 anos | 51 |

## ABREVIATURA E SÍMBOLOS

|         |   |
|---------|---|
| AACE    | American Association of Clinical Endocrinologists             |
| AB      | Atenção Básica  |
| ABNT    | Associação Brasileira de Normas Técnicas                      |
| ACS     | Agente Comunitário de Saúde                                   |
| ACU     | Análise de Custo Utilidade                                    |
| ADA     | Associação Americana de Diabetes                              |
| AF      | Assistência Farmacêutica                                      |
| ANAD    | Associação Nacional de Assistência ao Diabético               |
| ANVISA  | Agência Nacional de Vigilância Sanitária                      |
| APS     | Atenção Primária de Saúde                                     |
| ATS     | Avaliação de Tecnologia em Saúde                              |
| AVAQ    | Anos de Vida Ajustados para Qualidade                         |
| BRATS   | Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde       |
| CAF     | Central de Abastecimento Farmacêutica                         |
| CATMAT  | Catálogo de Materiais do Governo Federal                      |
| CFM     | Conselho Federal de Medicina                                  |
| CIB     | Comissão Intergestores Bipartite                              |
| CNES    | Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde                |
| CNPq    | Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico |
| CNS     | Cartão Nacional de Saúde                                      |
| DATASUS | Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde         |
| DCCT    | <i>Diabetes Control and Complications Trial</i>               |
| DM      | <i>Diabetes mellitus</i>                                      |
| DM2     | <i>Diabetes mellitus tipo 2</i>                               |
| DM2ID   | <i>Diabetes mellitus tipo 2</i> Insulino Dependente           |
| DMID    | <i>Diabetes mellitus</i> Insulino Dependente                  |
| DM1     | <i>Diabetes mellitus</i> Tipo 1                               |
| EASD    | Association for the Study of Diabetes                         |
| EMBESE  | Excerpta Medical Database                                     |
| EMEA    | <i>European Medicines Evaluation Agency</i>                   |
| EMPREL  | Empresa Municipal de Informática                              |

|           |  |
|-----------|--|
| EqSF      | Equipe de Saúde da Família   |
| ESF       | Estratégia Saúde da Família  |
| EUA       | Estados Unidos da América  |
| FDA       | <i>Food and Drugs Administration</i>   |
| FF        | Farmácia da Família  |
| HAS       | Hipertensão Arterial Sistêmica   |
| Hg        | Hemoglobina  |
| HGA1      | Hemoglobina Glicada A1C  |
| HIPERDIA  | Sistema de Registro das Informações de Hipertensão e Diabetes do Ministério da Saúde                               |
| HÓRUS     | Sistema de Gestão da Assistência Farmacêutica  |
| IG        | Insulina Glargina  |
| LC        | Linha de Cuidado   |
| LILACS    | Literatura Latino Americano em Ciências da Saúde   |
| MEDLINE   | Medlars Online   |
| MS        | Ministério da Saúde  |
| NPH       | Neutral Protamine Hagedorn   |
| OMS       | Organização Mundial da Saúde   |
| PACS      | Programa de Agentes Comunitários de Saúde  |
| PSF       | Programa de Saúde da Família   |
| RENAME    | Relação Nacional de Medicamentos Essenciais  |
| SBD       | Sociedade Brasileira de Diabetes   |
| SCDCAF    | Sistema de Controle de Dispensação e Custeio da Assistência Farmacêutica   |
| SERVIDIAH | Avaliação de SERVIços de atenção à saúde para DIAbéticos e Hipertensos no âmbito do Programa de Saúde da Família   |
| SES       | Secretaria Estadual de Saúde   |
| SIAB      | Sistema de Informação da atenção Básica do Ministério da Saúde   |
| SIGTAP    | Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS. |
| SISREG    | Sistema de Regulação do Ministério da Saúde  |
| SMS       | Secretaria Municipal de Saúde  |
| SUS       | Sistema Único de Saúde   |

|         |  |
|---------|--|
| TR      | Termo de Referência  |
| UBS     | Unidade Básica de Saúde  |
| UFPB    | Universidade Federal da Paraíba  |
| UFPE    | Universidade Federal de Pernambuco   |
| UI      | Unidades Internacionais  |
| UKPDS   | <i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>   |
| UT      | Unidades Tradicionais  |
| VIGITEL | Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção Para<br>Doença Crônica Por Inquérito Telefônico |

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....   | 16 |
| 1.1 Motivação/Justificativa .....   | 16 |
| 1.2 Contextualização do Assunto .....   | 17 |
| <b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....  | 17 |
| 2.1 Prevalência da Diabetes Mellitus .....  | 18 |
| 2.2 Diagnóstico do Diabetes .....   | 18 |
| 2.3 Automonitorização glicêmica e monitorização contínua da glicose .....   | 19 |
| 2.4 Tratamento do diabetes mellitus tipo 2 .....  | 20 |
| 2.5 Tipos de Insulinas .....  | 22 |
| 2.5.1 Insulinas de Ação Intermediária .....   | 22 |
| 2.5.2 Insulinas de ação basais ou longa duração .....   | 22 |
| 2.6 Custos do DM2 para o sistema de saúde .....   | 23 |
| 2.7 Economia da saúde e custos .....  | 24 |
| 2.7.1 Economia da Saúde .....   | 24 |
| 2.7.2 Medindo e estimando custos .....  | 25 |
| 2.7.2.1 Custos diretos médicos .....  | 25 |
| 2.7.2.2 Custos diretos não médicos .....  | 25 |
| 2.7.2.3 Custos indiretos .....  | 25 |
| 2.7.2.4 Custos intangíveis .....  | 25 |
| 2.7.2.5 Razão incremental de custo-efetividade (RICE) ou <i>Incremental cost effectiveness ratio</i> (ICER) ..... | 26 |
| 2.7.3 Avaliação Econômica em Saúde .....  | 26 |
| 2.7.3.1 Custo-minimização .....   | 26 |
| 2.7.3.2 Custo-efetividade .....   | 27 |
| 2.7.3.3 Custo-utilidade .....   | 27 |
| 2.7.3.4 Limiar de Custo Efetividade .....   | 28 |
| 2.7.4 Análise de Decisão .....  | 28 |
| 2.7.4.1 Modelo de análise de decisão ou árvore de decisão .....   | 28 |
| 2.7.5 Cenários de Saúde .....   | 29 |
| 2.7.6 Análise de Sensibilidade .....  | 30 |
| <b>3 OBJETIVOS</b> .....  | 31 |
| 3.1 Objetivo geral .....  | 31 |
| 3.2 Objetivo específico .....   | 32 |

|   |    |
|---|----|
| <b>4 METODOLOGIA</b> .....  | 32 |
| 4.1 Objeto do estudo .....  | 32 |
| 4.2 Horizonte analítico e população do estudo .....   | 33 |
| 4.3 Perspectiva do estudo .....   | 33 |
| 4.4 Tipo de estudo .....  | 33 |
| 4.5 Coleta de dados .....   | 34 |
| 4.6 Análise de dados .....  | 35 |
| 4.6.1 Apuração de Custos .....  | 35 |
| 4.7 Considerações éticas .....  | 37 |
| 4.8 Limitação do estudo .....   | 38 |
| <b>5 RESULTADOS</b> .....   | 39 |
| 5.1 Características da população .....  | 39 |
| 5.2 Apuração de custos do diabetes mellitus tipo 2 .....  | 41 |
| 5.2.1 Custos de atendimento ambulatorial - custos para o cuidado padrão na<br>atenção primária de saúde ..... | 41 |
| 5.2.2 Custos para o cuidado padrão das complicações .....   | 45 |
| 5.3 Cenários de efetividade sobre a saúde .....   | 48 |
| 5.3.1 Cenário de Referência .....   | 48 |
| 5.4 Avaliação de custo-utilidade .....  | 51 |
| <b>6 DISCUSSÃO</b> .....  | 52 |
| <b>7 CONCLUSÃO</b> .....  | 56 |
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....  | 57 |

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Motivação/Justificativa

Com o crescente aumento da população em todo o mundo, o perfil epidemiológico tem se comportado com o aumento considerável das doenças crônicas não transmissíveis e, dentre essas, diabetes mellitus (DM), tem seu destaque, tanto pela sua prevalência como pela sua capacidade de causar complicações importantes.

A DM atinge mais de 371 milhões de pessoas em todo o mundo, correspondendo a 8,3% da população mundial e continua a aumentar em todos os países. Em mais de 50% destas pessoas, a diabetes não foi ainda diagnosticada (SOCIEDADE PORTUGUESA DE DIABETOLOGIA, 2013).

É estimado que o Brasil passe da 8ª posição, com prevalência de 4,6%, em 2000, para a 6ª posição, 11,3%, em 2030. Os fatores de risco relacionados aos hábitos alimentares e estilo de vida da população estão associados a este incremento na carga de diabetes globalmente (BRASIL, 2013a).

A deficiência de publicação de estudos econômicos avaliando custo-efetividade e custo-utilidade na literatura brasileira, mostrando como dados dessas pesquisas são de grande importância para subsidiar políticas de saúde.

Diante de tais fatos torna-se evidente a necessidade de discussão sobre o custo-utilidade de duas tecnologias em saúde disponíveis no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), para o tratamento do DM2, como também suas implicações econômicas para o sistema de saúde que impactam diretamente no orçamento do SUS. Estes resultados podem ser importantes também para outras tecnologias de saúde a serem inseridas no serviço de saúde pública.

Além disso, Castro e Grossi (2007) afirmam que é fundamental ressaltar que o paciente retira mensalmente de seu orçamento familiar uma parte, em muitos casos, considerável para tratar a doença o que representa significativos impactos nos aspectos pessoal, social e financeiro.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Prevalência da Diabetes Mellitus

O diabetes é uma das principais causas de mortalidade, insuficiência renal, amputação de membros inferiores, cegueira e doença cardiovascular, apresenta alta morbimortalidade, com perda significativa na qualidade de vida. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou em 1997, que após 15 anos de doença, mais especificamente em 2012, 2% dos indivíduos acometidos estariam cegos e 10% terão deficiência visual grave. Além disso, estimou que, no mesmo período de doença, 30 a 45% dos portadores da doença teriam algum grau de retinopatia, 10 a 20%, de nefropatia, 20 a 35%, de neuropatia e 10 a 25% seriam acometidos de doença cardiovascular (BRASIL 2006).

Mundialmente, os custos diretos para o atendimento ao diabetes variam de 2,5% a 15% dos gastos nacionais em saúde. Além dos custos financeiros, o diabetes acarreta também outros custos intangíveis associados à dor, ansiedade e menor qualidade de vida que afeta doentes e suas famílias. O diabetes representa também carga adicional à sociedade, em decorrência da perda de produtividade no trabalho, aposentadoria precoce e mortalidade prematura (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014a)

De acordo com Bazotte (2010), até 2025 o Brasil deverá ter 17,6 milhões de diabéticos, sendo assim, pode-se considerar que haverá um aumento de quase 100%, tendo em vista que os dados evidenciados em 2010 traziam que o número de diabéticos no Brasil estaria em torno de 8 milhões, e alcançando o quarto lugar no ranking dos países com maior número de pacientes acometidos por esta patologia.

Os grandes estudos, *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e UKPDS, mostraram que a redução de 1% na hemoglobina glicada (HbA1c) influi na proteção a micro angiopatia e à neuropatia. No entanto, estima-se que mesmo pacientes com níveis adequados de A1c experimentem episódios frequentes de hipoglicemia noturna e hiperglicemia pós-prandial, possíveis complicadores da adesão ao tratamento intensivo e rígido (MAIA, 2007).

O impacto econômico do DM é considerável. Seus custos envolvem serviços sanitários e o comprometimento da produtividade nacional. Os gastos com internamento para o tratamento das complicações são os que mais elevam os

custos diretos para a saúde pública. Muitas destas complicações e seus custos podem ser minimizados por meio de uma terapia intensiva dirigida ao controle glicêmico. O governo, as associações dos diabéticos, os profissionais de saúde e os próprios pacientes necessitam estar conscientes da possibilidade de buscar intervenções com menor custo e que sejam capazes de garantir a eficácia do controle e do tratamento (ADA, 2006).

No SUS as avaliações econômicas podem ser um importante instrumento nos processos de decisão sobre a incorporação de tecnologias e a alocação de recursos em saúde (BRASIL, 2009).

## 2.2 Diagnóstico do Diabetes

O diagnóstico do diabetes baseia-se fundamentalmente nas alterações da glicose plasmática. Existem quatro tipos de exames que podem ser utilizados no diagnóstico do DM: glicemia casual, glicemia de jejum, teste de tolerância à glicose com sobrecarga de 75 g em duas horas (TTG) e, em alguns casos, hemoglobina glicada (HbA1c) (BRASIL, 2013a).

Existem dois tipos principais de diabetes: O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) que é uma doença crônica caracterizada pela destruição parcial ou total das células  $\beta$  das ilhotas de *Langerhans* pancreáticas, resultando na incapacidade progressiva de produzir insulina (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014a) e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é a forma presente em 90% a 95% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e secreção da insulina, pode ocorrer em qualquer idade, mas é geralmente diagnosticado após os 40 anos.

Os pacientes não dependem de insulina exógena para sobreviver, porém, podem necessitar de tratamento com insulina para obter controle metabólico adequado (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014a).

A meta para o tratamento da hiperglicemia em adultos, atualmente recomendada pela Associação Americana de Diabetes, é alcançar HbA1c <7%. As metas glicêmicas correspondentes são: glicemia de jejum entre 70 – 130 mg/dl e pós-prandial abaixo de 180 mg/dl. Metas mais flexíveis (HbA1c <8%) vêm sendo estabelecidas para certos grupos de pacientes (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES, 2013). Atualmente recomendam-se os seguintes critérios para o diagnóstico da diabetes que podem ser observados no quadro 1.

**Quadro 1** - critérios de diagnóstico de DM de acordo com a Associação Americana de Diabetes

|  |   |
|--|---|
| A1C $\geq$ 6,5%  | O teste deve ser realizado em laboratório, usando o método NGSP certificado e padronizado para o ensaio DCCT <i>ou</i>  |
| GJ $\geq$ 126 mg/dl (7,0 mmol/L).  | O jejum é definido como nenhuma ingestão calórica por, pelo menos, 8 horas.   |
| Glicose plasmática após 2 horas $\geq$ 200mg/dl  | Durante um TTGO (Teste de Tolerância a Glicose Oral). O teste deve ser realizado conforme descrito pela OMS, usando uma carga de glicose contendo o equivalente a 75g de glicose anidra dissolvida em água. |
| Glicemia ao acaso $\geq$ 200 mg/dl   | Em um paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou em crise hiperglicêmica, glicemia ao acaso $\geq$ 200mg/dl  |
| Importante: a positividade de qualquer um dos parâmetros diagnósticos descritos confirma o diagnóstico de diabetes. Na ausência de hiperglicemia comprovada, os resultados devem ser confirmados com a repetição dos testes. |   |

**Fonte:** Adaptado da Associação Americana de Diabetes (ADA, 2011)

### 2.3 Automonitorização glicêmica e monitorização contínua da glicose

A glicemia capilar é um exame eficaz no acompanhamento do DM pois pode ser realizado rapidamente em casa com um glicosímetro. É útil em pacientes que necessitam um controle rigoroso da glicemia devido à insulino-terapia. O profissional de saúde pode orientar o paciente a fazer o diário de glicemias, que auxilia o médico acompanhar o perfil glicêmico do paciente. Esse exame não tem finalidade diagnóstica. Assim, pacientes com valores elevados, sem diagnóstico prévio, devem ser orientados a busca de um médico para solicitar os exames adequados para a finalidade diagnóstica (BAZOTTE, 2010).

## 2.4 Tratamento do diabetes mellitus tipo 2

O tratamento do diabetes mellitus (DM) tipo 2 consiste na adoção de hábitos de vida saudáveis, como uma alimentação equilibrada, prática regular de atividade física, moderação no uso de álcool e abandono do tabagismo, acrescido ou não do tratamento farmacológico. Estes hábitos de vida saudáveis são à base do tratamento do diabetes, e possuem uma importância fundamental no controle glicêmico, além de atuarem no controle de outros fatores de risco para doenças cardiovasculares. (BRASIL, 2013a).

O Algoritmo 2014 da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) propõe a redução do intervalo para reavaliação da conduta terapêutica para 1 mês, diferentemente das recomendações da *American Diabetes Association. Standards of medical Care in Diabetes (ADA/EASD)* e da *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)* que recomendam uma espera de 3 meses para cada uma das 3 etapas na evolução da conduta terapêutica antes que se faça qualquer ajuste.

As insulinas são utilizadas para controlar a glicemia, mantendo valores de HbA1c em teor que permitiria: retardar a progressão da doença; aumentar a qualidade de vida; prevenir emergências diabéticas; reduzir o risco de complicações microvasculares e macrovasculares e diminuir os eventos adversos do tratamento, principalmente os episódios de hipoglicemia (VENÂNCIO *et al.*, 2013).

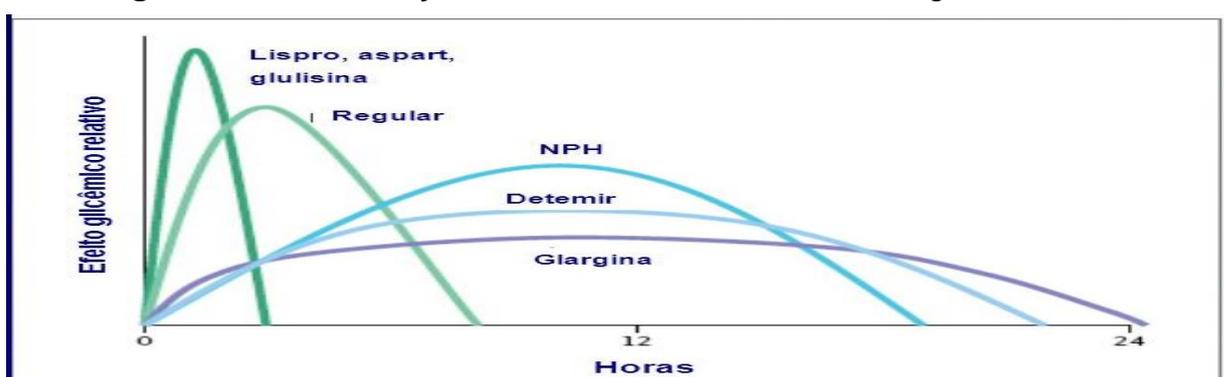
Os valores normais de hemoglobina glicada, para pessoas sem DM, estão entre 4% e 6%. Para pacientes com DM os valores abaixo de 7% indicam controle adequado. Teores acima de 7% estão relacionados a maior risco de complicações como doenças cardiovasculares, renais, dos nervos periféricos e dos olhos (VENANCIO *et al.*, 2013).

O Sistema Único de Saúde brasileiro, por meio da Lei nº. 11.347/2006 e também através da regulamentação proposta pela Portaria nº. 2.583/2007 atribui aos gestores as responsabilidades sobre o fornecimento dos medicamentos e insumos para os diabéticos. Além disso, o anexo da portaria 1.555/2013 aprova as normas de financiamento e execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica pelo Ministério da Saúde, buscando garantir, através dos municípios, o acesso à insulina NPH e regular, bem como aos insumos necessários para monitorização da glicemia e aplicação da insulina (tira reagente, lanceta e seringa com agulha acoplada) (SAÚDE, 2013).

Segundo a Norma técnica N°03/2012 da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco (SES), esta esfera se responsabiliza com o fornecimento dos análogos de insulina: Insulina Aspart solução injetável com sistema de aplicação 100UI/ml 3mL; Insulina Detemir solução injetável com sistema de aplicação 100UI/ml 3mL; Insulina Glargina solução injetável com sistema de aplicação 100UI/ml 3mL; Insulina Glulisina solução injetável com sistema de aplicação 100 UI/ml 3mL; Insulina Lispro solução injetável com sistema de aplicação 100UI/ml 3mL (SAF-PE, 2014)

A classificação das insulinas se dá pelo tipo de ação, ou seja, o determinante será o tempo para a sua ação como: insulinas de ação curta, intermediária e basal (Figura 1). As duas últimas resultam de modificações na insulina cristalina (de ação curta). A adição de protamina e zinco originaram a *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH) com ação intermediária e basal respectivamente (RAMALHO, LIMA, 2006).

**Figura 1** – Perfis de ação das diferentes insulinas e análogos de insulina



Adaptado de: McMahon GT, et al. Intention to Treat — Initiating Insulin and the 4-T Study. N Engl J Med. 2007;357(17):1759-61. Disponível em: <http://content.nejm.org/cgi/content/short/357/17/1759>.

## 2.5 Tipos de Insulinas

### 2.5.1 Insulinas de Ação Intermediária

A insulina NPH foi lançada em 1946, é uma suspensão de insulina num complexo zinco e protamina em tampão fosfato. Geralmente sua posologia é uma vez ao dia antes do café da manhã ou duas vezes ao dia. Tem o início de ação em 2 horas, pico de absorção entre 4-6 horas após administração subcutânea, seguido por um declínio constante nas concentrações plasmáticas de insulina entre 12 e 18 horas (HOME, 2005).

Até o início dos anos 1980, as primeiras preparações de insulinas foram extraídas de animais. Logo em seguida viram grandes avanços. Pelo uso da tecnologia do DNA recombinante iniciou-se a era das insulinas biosintéticas, análogas das insulinas humanas: de ação ultrarrápida (lispro, 1996; aspart, 1999 e glulisina, 2004) e de ação longa (glargina, 2004 e detemir, 2006) (PIRES, 2008).

### 2.5.2 Insulinas de ação basais ou longa duração

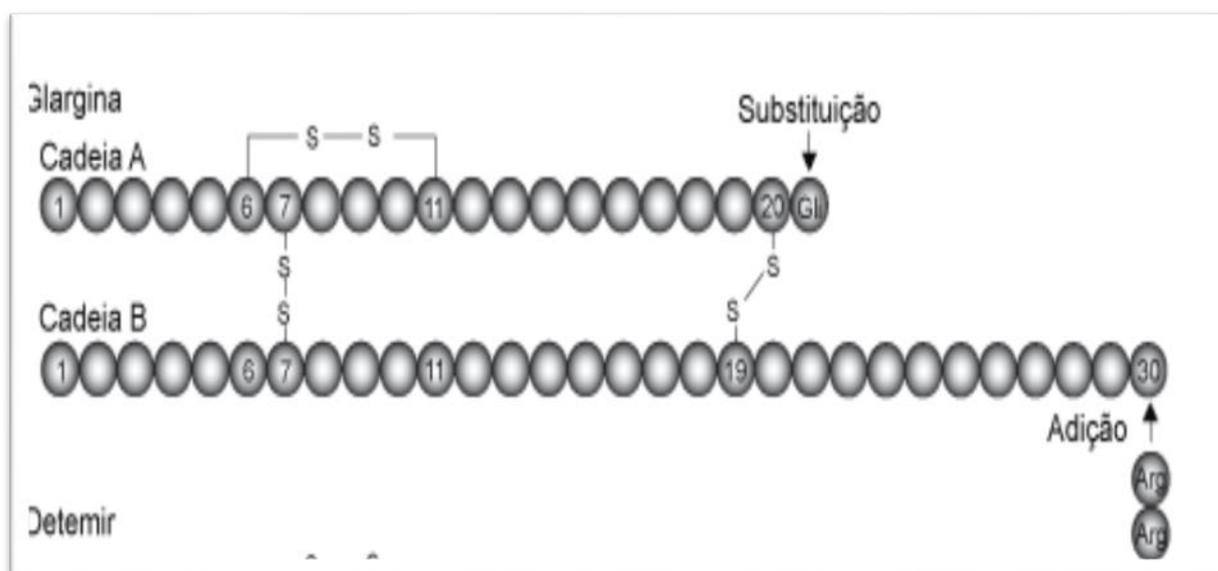
As insulinas análogas de ação prolongada (Glargina e Detemir) são produzidas por meio da tecnologia do DNA recombinante, por suas características farmacocinéticas, com início de ação e absorção mais lenta, resultariam em um suprimento basal constante, assemelhando-se mais a insulina fisiológica, com maior potencial para o controle metabólico e redução de episódios de hipoglicemia (VENANCIO et al., 2013).

Em 2000, foi sintetizado um análogo de insulina de ação prolongada, denominado de glargina, foram aprovados pela *Food and Drugs Administration* (FDA) e *European Medicines Evaluation Agency* (EMA) para o uso em pacientes com diabetes tipos 1 e 2. A estrutura química da glargina difere da insulina humana em três posições de aminoácidos. Na cadeia A21, a asparagina é substituída pela glicina para aumentar a estabilidade da molécula e duas moléculas de argininas são acrescentadas na posição B31 e B32, conforme mostrado na figura 2.

Estas alterações mudam o ponto isoelétrico da insulina, elevando o seu pH para o mais próximo possível do neutro. Apesar disso, o pH levemente ácido

promove no tecido subcutâneo a formação de microprecipitados, Identificando, assim, sua absorção para a circulação sanguínea. Além disso, para otimizar a estabilização da molécula são adicionadas pequenas quantidades de zinco que contribuem ainda mais para a lentificação de sua absorção pelos capilares sanguíneos. Em vários ensaios clínicos envolvendo pacientes com diabetes tipos 1 ou 2, comparando a glargina com a insulina NPH, a glargina demonstrou início de ação mais lento, com efeito mais prolongado, estável e picos pouco pronunciados (PIRES, 2008).

**Figura 2** - Alterações na molécula de insulina humana para a produção de análogo de insulina



Adaptado de Hirsch; Pawlic-Renar e cols. Adaptado de: Pires AC, Chacra AR. 2008

## 2.6 Custos do DM2 para o sistema de saúde

O DM por ser uma doença de natureza crônica, pela gravidade das complicações e pelos meios necessários para controlá-la, torna-se onerosa, não apenas para indivíduos afetados e suas famílias, mas também para o Sistema Único de Saúde. Estimou-se que, nos Estados Unidos os custos dos cuidados para indivíduo com diabetes eram duas a três vezes maiores do que os para sem a doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014b).

Estima-se que do custo direto com DM para o Brasil oscilam em torno de 3,9 bilhões anuais de dólares americanos em comparação 0,8 bilhões para a Argentina

e 2 bilhões para o México (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES, 2013). Segundo Bahia (*et al.*, 2011), as estimativas recentes dos custos do tratamento ambulatorial dos pacientes com diabetes pelo SUS são da ordem de US\$ 2.108,00 por paciente, dos quais US\$ 1.335,00 são relativos a custos diretos.

Os custos do DM afetam o indivíduo, a família e a sociedade, porém não são apenas econômicos. Os custos intangíveis também apresentam grande impacto na vida das pessoas com diabetes e seus familiares, o que é difícil de quantificar (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014b).

## **2.7 Economia da saúde e custos**

### **2.7.1 Economia da saúde**

Avaliação econômica em saúde compreende a comparação de alternativas com respeito a seus custos e suas consequências. Portanto, a tarefa básica de qualquer avaliação econômica é identificar, medir, valorar e comparar os custos e consequências das alternativas (VANNI *et al.*, 2009).

É uma disciplina que incorpora teorias econômicas, sociais, clínicas e epidemiológicas e que busca pesquisar os mecanismos e fatores que determinam e condicionam a produção, distribuição, consumo e financiamento dos bens e serviços de saúde. A utilização de métodos que permitam medir e avaliar com maior acurácia os custos dos bens e serviços de saúde tornou-se uma necessidade, uma vez que os recursos disponibilizados devem assegurar a sociedade serviços de saúde de forma racional, efetiva e eficiente (LOURENÇO; SILVA, 2008).

Pelo fato dos recursos serem limitados e os custos elevados, surge à importância de estudos dessa natureza. Os fundamentos da economia em saúde representam um papel valioso no cenário da tomada de decisão racional e informado, uma vez que permitem aos profissionais que atuam na área de gestão e assistência conciliar as necessidades terapêuticas com possibilidades de custeio individual das empresas provedoras de serviços de saúde (RASCATI, 2010).

As insulinas NPH e glargina possuem custos de tratamento bastante diferenciados, motivo pelo qual estudos econômicos foram realizados em vários países para avaliar a relação de custo-efetividade entre essas substâncias (BOLETIM BRASILEIRO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE, 2010).

## **2.7.2 Medindo e estimando custos**

### **2.7.2.1 Custos diretos médicos**

Os custos diretos médicos são os mais fáceis de serem medidos. Eles envolvem insumos médicos utilizados diretamente para prestar o tratamento. Como exemplo de custo médico: medicamento, exames complementares, consultas médicas, tratamento de efeitos adversos, hospitalização, cirurgia, atendimento clínico (RASCATI, 2010).

### **2.7.2.2 Custos diretos não médicos**

Os custos diretos não médicos são os custos dos pacientes e das famílias que estão diretamente associadas ao tratamento, mas não são de natureza médica. Incluem o transporte do paciente até a unidade de saúde, alimentação, acomodação temporária para os pacientes e familiares durante o tratamento realizado fora de sua residência (RASCATI, 2010).

### **2.7.2.3 Custos indiretos**

Os custos indiretos envolvem custos que resultam na perda de produtividade em virtude de doença ou morte. Traduz o impacto desse tratamento e da patologia na produtividade das pessoas envolvidas, ou seja, estão relacionados com ganhos não realizados, ou com ganhos que deixaram de ser realizados, envolvem o próprio paciente e seus acompanhantes, por exemplo, perda temporária ou definitiva da capacidade de trabalho e alteração na qualidade de vida (RASCATI, 2010).

### **2.7.2.4 Custos intangíveis**

Os custos intangíveis são difíceis de serem medidos, pois a medida não é monetária, incluem custos de dores, sofrimento, ansiedade ou fadiga que ocorrem devido a uma doença ou ao tratamento de uma doença (RASCATI, 2010).

### 2.7.2.5 Razão incremental de custo-efetividade (RICE) ou *Incremental cost effectiveness ratio* (ICER)

Razão entre a diferença nos custos e nos resultados das alternativas tecnológicas sob comparação.

Sua maior aplicabilidade é na comparação entre duas intervenções de saúde concorrentes, ou seja, duas estratégias possíveis, mas que não podem ser implementadas concomitantemente. Esta comparação é realizada através do cálculo da Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI), que expressa o custo adicional necessário para atingir uma unidade extra de benefício clínico, ao dividir a diferença entre os custos e a diferença entre as efetividades ou consequências em termos de saúde, conforme a equação abaixo (BRASIL, 2008).

$$\text{RCEI}_{B-A} = \frac{\text{CUSTOB} - \text{CUSTOA}}{\text{EFETIVIDADEB} - \text{EFETIVIDADEA}}$$

### 2.7.3 Avaliação Econômica em Saúde

Os diferentes tipos de avaliação econômica em saúde são classificados de acordo com a forma de medir as consequências das intervenções em estudo.

#### 2.7.3.1 Custo-minimização

Estudos de custo-minimização raramente são utilizados, uma vez que exigem que diferentes intervenções produzam iguais consequências, de modo que, apenas os custos são comparados. Por exemplo, na comparação de dois fármacos para o tratamento de uma doença, estes devem ser bioequivalentes. Assim sendo, os fármacos podem ser comparados apenas com relação aos custos, pois os desfechos serão idênticos (VANNI *et al.*, 2009).

### 2.7.3.2 Custo-efetividade

Essa é a forma mais comum de avaliação econômica em saúde pela maneira prática e acessível de medir as consequências. Uma limitação deste tipo de estudo é a dificuldade de comparar os resultados de diferentes estudos quando as consequências não são medidas da mesma maneira (VANNI *et al.*, 2009). A análise custo-efetividade (ACE) mede custos em valores monetários e desfechos em unidades naturais de saúde que indicam melhoras de saúde como cura, vidas salvas ou reduções de níveis de glicose na corrente sanguínea (RASCATI, 2010).

### 2.7.3.3 Custo-utilidade

O aspecto mais importante das análises de custo-utilidade (ACU) é que as consequências de uma intervenção são medidas não apenas em quantidade de vida (anos de vida), mas também em qualidade de vida, ou seja, considera-se o nível de bem-estar e preferência do indivíduo (VANNI *et al.*, 2009). Os desfechos são avaliados por meio de um tipo especial de medida de desfecho clínico, a unidade é o ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ; ou tradução do inglês *quality adjusted life year*, QALY) (RASCATI, 2010).

Cabe salientar que existem duas linhas de pensamento entre os economistas. Os norte-americanos não costumam fazer distinção entre ACE e ACU, chamando-as uniformemente de estudos de custo-efetividade. Entretanto, a linha de pensamento europeia (em especial, a inglesa e a espanhola) diferencia uma técnica da outra, primeiro, para distinguir claramente entre os estudos que usam uma medida genérica de resultados e são, portanto, potencialmente comparáveis com outros (ACU) e os que manejam um resultado específico para o programa em estudo (ACE); segundo, para ressaltar o papel crucial das preferências do consumidor (utilidades) ao valorar os resultados (BRASIL, 2009).

#### **2.7.3.4 Limiar de Custo Efetividade**

O estabelecimento dos limites de custo-efetividade tem por objetivo identificar valores que aquela sociedade considera viáveis, do ponto de vista econômico, de serem incorporados como custos adicionais no gasto da sociedade com a saúde. É comum a utilização do critério da OMS aplicado ao ano de vida salvo. Segundo a qual, para países com nível de desenvolvimento econômico como o Brasil, valores de até três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) per capita seriam considerados atrativos (*apud* AQUINO, 2014).

#### **2.7.4 Análise de Decisão**

Análise de decisão é a aplicação de um método analítico para comparar sistematicamente diferentes opções de decisão. Ela auxilia na seleção da melhor alternativa ou do mais custo efetiva. Esse método de análise auxilia na tomada de decisão quando esta é complexa e há incertezas em relação a algumas informações (RASCATI, 2010).

A escolha apropriada do modelo a ser utilizado depende do objetivo do estudo. O uso de modelos de Markov é recomendado quando existir a exigência de se avaliarem doenças crônicas no longo prazo (BRASIL, 2009).

As árvores de decisão são um tipo de modelo bastante utilizado pela simplicidade de construção. As ramificações dessa árvore mostram a evolução prevista para os pacientes (que não necessariamente precisam ser expostas em ordem cronológica) de acordo com a adoção dos diferentes tratamentos em avaliação (VANNI *et al.*, 2009).

##### **2.7.4.1 Modelo de análise de decisão ou árvore de decisão**

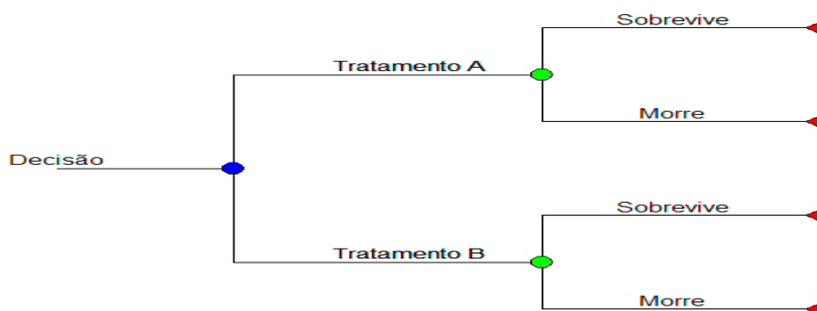
O desenvolvimento de modelos matemáticos que utilizam dados da literatura e dos bancos de dados disponíveis é o método mais comumente utilizado para a realização de estudos econômicos, por permitirem integrar dados de diferentes fontes e comparar diferentes cenários (VANNI *et al.*, 2009). Uma árvore de decisão

apresenta quatro componentes estruturais básicos: nós de decisão, nós de probabilidade, nós terminais e linha de conexão (TOSCANO, 2006).

A árvore de decisão se inicia à esquerda com um nó de decisão. Os galhos que saem a partir do nó de decisão representam todas as diferentes estratégias que se propõe avaliar comparativamente. Em cada galho, devem estar claramente apresentados todos os eventos que ocorrem desde a implementação da estratégia até o final da análise (TOSCANO, 2006).

O resultado final é uma estimativa da probabilidade da ocorrência do desfecho (resultado) analisado para cada alternativa considerada. As intervenções correspondentes a cada alternativa também desencadeiam custos. Por isso, a árvore de decisão é frequentemente utilizada como base para as avaliações microeconômicas do tipo custo-efetividade (e custo-utilidade) (KRAUSS SILVA, 2003; SANTOS, 2010). A figura 3 representa um dado hipotético de uma árvore de decisão.

**Figura 3** - Problema hipotético de decisão entre dois tratamentos



**Fonte:** Análise de Custo Efetividade no programa estatístico R (PRESTES *et al* 2010)

### 2.7.5 Cenários de Saúde

Para auxiliar a elaboração de estratégia em ambientes complexos e marcados pela incerteza, uma técnica possível é a de elaboração de cenários. (DA SILVA, 2012).

Segundo Wright e Spers (2006) afirmam que elaborar cenários não é um exercício de predição, mas sim um esforço de fazer descrições plausíveis e consistentes de situações futuras possíveis, apresentando os condicionantes do caminho entre a situação atual e cada cenário futuro, destacando os fatores relevantes às decisões que precisam ser tomadas (SCHWARTZ, 2000).

### 2.7.6 Análise de Sensibilidade

A análise de sensibilidade trata da avaliação da incerteza, buscando comprovar a estabilidade dos resultados, quando os valores de variáveis principais são modificados dentro de limites razoáveis (MANNING; FRYBACK; WEINSTEIN, 1996).

Uma vez que os parâmetros utilizados em um modelo matemático de decisão podem variar no mundo real, se faz necessário avaliar qual o impacto destas variações nos resultados encontrados. Nos estudos econômicos os parâmetros são variados dentro de uma gama de valores plausíveis, sendo avaliada a magnitude da alteração na razão de custo-efetividade (DRUMMOND *et al.*, 2005).

Existem diversas técnicas para a execução das análises de sensibilidade: uni variada, multivariada, probabilística e por cenários. Todas podem ser efetuadas e são aceitáveis, entretanto, pela praticidade na execução e pela fácil interpretação dos resultados, recomenda-se a análise de sensibilidade por cenários (AQUINO 2014).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral

Comparar o custo-utilidade da insulina glargina e insulina NPH para o tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 atendidos no Sistema Único de Saúde do Município de Recife - PE

#### 3.2 Objetivo Específico

- Estimar os custos médicos diretos inerentes ao tratamento dos indivíduos com DM2 insulino-dependentes com e sem complicações agudas, relacionadas aos episódios de hipoglicemias graves, atendidos na rede pública de saúde do Recife.
- Determinar o custo utilidade decorrentes dos serviços prestados ao paciente com DM2 insulino-dependentes, quando a insulina NPH e Glargina é dispensada, expressos em anos de vidas salvos ajustados a qualidade (AVAQ), em cenário de referência de dez anos.
- Estimar os custos para o Cuidado Padrão das Complicações em tratamento com insulina NPH e Glargina, estabelecido pela SBD.
- Calcular a Razão de Custo Incremental (RCEI) da avaliação entre o cenário de referência em comparação da Insulina NPH e Insulina Glargina decorridos 10 anos
- Determinar o Limiar de Custo-Efetividade por AVAQ ganho a cada ano de tratamento com a insulina glargina em relação a NPH.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Objeto do estudo

O presente estudo compara os custos e a avaliação de duas intervenções terapêutica para o tratamento do DM2

A insulina NPH (*Neutral Protamine de Hagedorn*) ou isófana: é a insulina exógena mais prescrita a diabéticos insulino dependentes, e é também o composto insulínico mais barato quando se compara à glargina (VENANCIO et al., 2013).

Insulina glargina: é a insulina Biosintética análoga à insulina humana. Em razão do perfil de redução de glicose sem pico com duração de ação longa, a dose é administrada por via subcutânea uma vez ao dia. (VENANCIO et al., 2013).

### 4.2 Horizonte analítico e população do estudo

A Política Municipal de Medicamentos, adotada pela Prefeitura da Cidade do Recife, orienta-se pela Política Nacional de Medicamentos em todas as etapas do Ciclo Logístico e busca assegurar o fornecimento dos medicamentos padronizados às Unidades de Saúde sob a responsabilidade do município (BRASIL, 1999a).

Estruturalmente, a rede municipal de saúde dispõe de diversas áreas para distribuição de medicamentos, contando com uma Central de Abastecimento Farmacêutico (CAF); Farmácias Distritais, sendo um em cada Distrito Sanitário (DS); Farmácias nas Policlínicas, Centros de Saúde, Maternidades, Unidades Tradicionais (UT), Unidade de Saúde da Família (USF) e Farmácias da Família (FF) (RECIFE, 2007b, 2007c).

Para ter acesso aos medicamentos, o paciente atendido nas Unidades da Rede Municipal de Saúde, dirige-se com sua receita até uma das Farmácias da Família, referenciadas pela unidade onde o paciente realiza a consulta médica. O acompanhamento dos pacientes na Estratégia de Saúde na Família (ESF) envolve ações de prevenção primária, visitas domiciliares e atendimento multiprofissional tendo por base protocolos que são discriminados especificamente para cada uma das condições encontradas. Também envolve o acesso a exames complementares, ao tratamento e ao rastreamento de possíveis complicações, com encaminhamento para níveis mais complexos do sistema.

Após diagnóstico de DM, o paciente é acompanhado na Atenção Especializada, composta por serviços com maior complexidade tecnológica, exames e procedimentos que não são oferecidos nas unidades básicas de saúde.

A Farmácia da Família do Recife pode estar na policlínica ou nas unidades básicas de saúde. Nela é criada uma ficha informatizada para cadastro dos pacientes atendidos na rede através do sistema HÓRUS RECIFE ou SCDCAF. O controle da entrega e distribuição dos remédios é realizado com o cadastro das receitas médicas, identificando o medicamento, a apresentação, posologia, números de dias a atender e número de dias agendados.

Nestes sistemas utilizam-se como critério para classificar os pacientes com Diabetes mellitus tipo I, os pacientes que só recebem insulina NPH ou REGULAR, para pacientes com Diabetes mellitus tipo II, os pacientes que recebem hipoglicemiante oral associado ou não à insulina.

Na Farmácia do Estado é feita a distribuição da Insulina Glargina seguindo Norma Técnica específica 03/2012 SUPERINTENDÊNCIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA DE PERNAMBUCO (SAF-PE), que atendam os critérios de inclusão para o recebimento desta insulina. Os pacientes são cadastrados no HÓRUS Especializado e a dispensação é feita por agendamento.

### **4.3 Perspectiva do estudo**

No presente estudo, foi realizada uma abordagem dos Custos Médicos Diretos do Serviço Público de Saúde sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde ou terceiro pagador utilizado na análise efetuada, no ano de 2013.

### **4.4 Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo de avaliação Econômica de Tecnologia em Saúde. Este tipo de estudo permite acompanhar o desenvolvimento de tecnologias. Avaliar o momento de sua introdução é uma forma de manter ou melhorar a sustentabilidade do SUS, além de permitir estabelecer padrões de qualidade com o uso apropriado de medicamentos e produtos.

#### 4.5 Coleta de Dados

Foram obtidos dados secundários, a partir de relatórios nos sistemas de informatização: SCDCAF, HÓRUS Recife e HÓRUS Especializado, instalados em policlínicas, unidades básicas de saúde e Farmácia de Pernambuco, utilizados no cadastro e acompanhamento de pacientes, com a finalidade de definir o perfil dos pacientes quanto ao tratamento utilizado.

As fontes eletrônicas de livre acesso utilizadas foram o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP) e o site oficial da Secretaria Estadual de Saúde (SES) de Pernambuco. Buscou-se o número de Unidades de Saúde cadastradas em sites oficiais da Prefeitura do Recife e a partir dos dados obtidos, determinar custos diretos indisponíveis na Secretaria Municipal de Saúde, como a realização de procedimentos de média e alta densidade tecnológica (BRASIL, 2014b).

Os valores dos medicamentos de referência foram retirados a partir do Banco de Preço em Saúde do Ministério da Saúde de acesso livre e dos valores aplicados na licitação da Secretaria Municipal de Saúde do Recife, na modalidade Pregão Eletrônico (BRASIL, 2014a).

Os custos com procedimentos de exames laboratoriais e os custos médios por paciente e internação para o tratamento de DM e transporte de emergências foram estipulados de acordo com o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (BRASIL, 2014b).

A escolha do período foi por se pretender trabalhar um horizonte de um ano completo, ou seja, de janeiro a dezembro, foi definido 2013 para as análises realizadas, por ser o ano anterior ao nosso estudo.

A remuneração por categoria foi coletada a partir do portal da transparência, acesso livre (PREFEITURA DO RECIFE, 2014). Informações básicas de Saúde, como quantitativo de diabéticos cadastrados para o ano de 2013 foram coletadas do Sistema de Informação da atenção Básica do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014).

Para alcançar os dados referentes ao tempo do diagnóstico na população do estado de Pernambuco, foi utilizado estudo Avaliação de Serviços de Atenção à

Saúde para Diabéticos e Hipertensos no âmbito do Programa de Saúde da Família (SERVIDIAH *apud* AQUINO, 2014).

Para obtenção dos dados referentes às Equipes de Saúde da Família foi coletada do Plano Municipal de Saúde 2010 a 2013 (PMS, 2014a).

Os dados de utilidade (AVAQ) das complicações agudas foram retirados do estudo de Brändle (*et al.*, 2011) que comparou custo-efetividade da insulina glargina contra insulina NPH para o tratamento de tipo 2 diabetes mellitus, uma modelagem da interação entre hipoglicemia e controle glicêmico na Suíça no ano de 2010.

Para a determinação do AVAQ de pacientes diabéticos sem complicação foi utilizado dados do estudo de Coffey (*et al* 2002 *apud* AQUINO, 2014), que abordou a qualidade de saúde de vida em DM2.

Para determinação das probabilidades de transição dos diferentes estados de saúde definidas na árvore de decisão e o risco relativo de complicações entre as duas insulinas estudadas, foram utilizados os dados obtidos por Rosenstock (*et al.*, 2005), este estudo realizou uma metanálise de ensaios clínicos randomizados comparando a incidência de hipoglicemia noturna e não noturna de diferentes graus (ROSENSTOCK *et al.*, 2005).

## **4.6 Análise de Dados**

### **4.6.1 Apuração de Custos**

Os custos foram estimados a partir de várias listas de custos padrão, na categoria de custos médicos diretos, os quais englobaram os valores de bens e serviços e de outros recursos que foram consumidos para a provisão da intervenção relacionadas ao manejo de pacientes com DM2, atendidos na rede pública de saúde. Eles foram estimados monetariamente e incluem: exames laboratoriais, medicamentos, consultas médicas ou de outros profissionais de saúde e hospitalizações (RASCATI, 2010). O levantamento de custos foi feito com base nos valores comercializados no mercado brasileiro e de acordo com a tabela de procedimentos do SUS.

O custo anual por pacientes com medicamentos foi estimado a partir dos preços unitários multiplicados pelas doses diárias necessárias para um ano de

tratamento. As consultas foram valoradas de acordo com a produção ambulatorial do SUS (BRASIL, 2014b).

A relação de custo-utilidade foi mensurada utilizando dados de utilidade (AVAQ), os quais juntamente com os dados de custo, foram inseridos para análise de decisão. Para o estado “Morte”, não foram considerados custos médicos diretos ao Sistema de Saúde Pública (AQUINO, 2014).

Admitindo neste estudo somente as hipoglicemias que vão gerar algum tipo de custo para o sistema de saúde, uma vez que é nossa perspectiva, e que as hipoglicemias leves, acontecem, e são tratadas em casa pelo próprio paciente sem atribuir algum risco de morte, foi desconsiderada como eventos adversos.

Para a análise de decisão, foram consideradas apenas as hipoglicemias noturnas e não noturnas graves e não graves, baseadas na nomenclatura utilizada no estudo Rosenstock (*et al.*, 2005). A conduta estabelecida para as hipoglicemias graves e não graves foram obtidas segundo recomendação do MS (BRASIL, 2013b). Após isso, os custos referentes aos respectivos procedimentos foram retirados do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

Para a Hipoglicemia não grave, seguindo as mesmas recomendações foram determinados os custos a preços do SUS assumidos para a atenção primária.

O custo individual de cada complicação aguda foi composto pela classificação de Rosenstock (*et al.*, 2005). Posteriormente, o conjunto das complicações foi agrupado para definir o montante. As complicações agudas exigem um complemento de média ou alta complexidade ao tratamento oferecido na APS. O quadro 2 ilustra a definição de cada desfecho e o procedimento realizado no atendimento de media densidade de tecnologia.

**Quadro 2** - Classificação dos desfechos, adaptado do estudo de Rosenstock (*et al.*, 2005) para o tratamento das complicações agudas do Diabetes Mellitus tipo 2

| <b>Desfechos</b>                   | <b>Definição</b>   | <b>Procedimento</b>   |
|------------------------------------|--|---|
| Hipoglicemia sintomática           | Paciente apresentou sintomas de hipoglicemia   | Consulta medica na atenção especializada  |
| Hipoglicemia noturna grave         | Hipoglicemia sintomática que ocorre enquanto o paciente estava dormindo, após a Injeção de insulina à noite, e antes de se levantar pela manhã o paciente necessitou a ajuda de outra pessoa | - Atendimento pré-hospitalar móvel de salvamento e resgate medicalizado<br>- Consulta médica na atenção especializada<br>- Tratamento Diabetes Mellitus hospitalar/média complexidade |
| Hipoglicemia não noturna grave     | Hipoglicemia sintomática diurna o paciente necessitou a ajuda de outra pessoa  | - Atendimento de urgência com observação até 24 horas na atenção especializada  |
| Hipoglicemia noturna não grave     | Hipoglicemia sintomática que ocorre enquanto o paciente estava dormindo, após a injeção de insulina à noite  | Consulta medica na atenção especializada  |
| Hipoglicemia não noturna não grave | Hipoglicemia sintomática diurna  |   |

**Fonte:** Elaboração própria com base em Rosenstock (*et al.*, 2005)

#### 4.7 Considerações éticas

O presente estudo utilizou dados secundários, através das pesquisas em Sistema Livre de Informação, dispensando a necessidade da aprovação por algum Comitê de Ética em Pesquisa institucional.

#### **4.8 Limitação do estudo**

Como limitação do estudo, destaca-se a dificuldade em obter informações completas no Sistema de Cadastro e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos (HIPERDIA). O estudo não abrangeu todos os pacientes cadastrados para a dispensação da insulina NPH pelo município do Recife. Isso ocorreu pela falta de implantação do Sistema HÓRUS em todos os Distritos Sanitários. O impacto da ausência destes dados para a determinação do custo para um paciente médio, contudo, pode não ser significativa.

A importação dos dados clínicos para estabelecer os estados de saúde e as probabilidades de transição pode ocasionar viés. Porém, a inexistência de ensaios clínicos randomizados com a amostra representativa da população brasileira limita a utilização dos dados de estudos clínicos nacionais. A análise de sensibilidade realizada minimiza também os riscos de viés.

Devido à inexistência serviços de unidade de saúde específica ao atendimento ao diabetes, foram assumidos valores referentes ao percentual de dedicação dos profissionais da unidade básica de saúde.

A análise de custo realizada é a remuneração estabelecida pelo SUS para os órgãos de saúde, o que pode não representar o custo real total assumido pelo serviço de saúde.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Características da população

O banco de dados do Sistema HÓRUS e SCDCAF do Recife e HÓRUS Especializado, instalados em policlínicas, unidades básicas de saúde e Farmácia de Pernambuco, apontou uma amostra da população de 2.452 para pacientes com DM2 em uso de insulina no ano de 2013.

Os custos referentes ao medicamento antidiabético foram calculados com base nos relatórios emitidos pelo Sistema de Gestão da Assistência Farmacêutica – HÓRUS E SCDCAF, o qual apresenta o número de medicamentos dispensados anualmente para cada um dos 2.452 pacientes cadastrados.

A amostra serviu de base para a construção de um indivíduo médio representante da população do Recife, necessários para a efetuação dos cálculos do custo de cada estado de saúde.

A tabela 1 apresenta a categorização da população representada por unidade de saúde e por programa de informatização. As Farmácias da Família que operam com o Sistema HÓRUS Básico foram do Centro de Saúde José Dustan e a USB Alto do Pascoal, as Policlínicas Lessa de Andrade, Arnaldo Marques, Agamenon Magalhães, Salomão Kelner. As Farmácias da Família que operam com o Sistema SCDCAF foram as Policlínicas Pina e Bidu Krause, além do Centro de Saúde Albert Sabin e da Farmácia da Família Ponto de Parada. A Farmácia de Pernambuco da Secretaria Estadual de Saúde opera com o HÓRUS Especializado.

**Tabela 1** - Característica da população quanto a unidade de cadastro, quanto ao número de pacientes cadastrados e a quantidade de medicamento dispensado no período

|                                       | HORUS                    |                           |                             |                                |                            |                     | SCDCAF           |                  |                           |                          | HORUS ESP              | Total            |
|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------------------------|---------------------|------------------|------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------|------------------|
|                                       | Centro Saúde Jose Dustan | Policlínica Lessa Andrade | Policlínica Arnaldo Marques | Policlínica Agamenom Magalhaes | Policlínica Salomão Kelner | UBS Alto Do Pascoal | PSF Ponto Parada | Policlínica Pina | Centro Saúde Albert Sabin | Centro Saúde Bidu Krause | Farmácia de Pernambuco |                  |
| Diabete mellitus insulino dependentes | 170                      | 299                       | 540                         | 214                            | 154                        | 121                 | 166              | 264              | 174                       | 91                       | 259                    | <b>2452</b>      |
| Insulina NPH                          | 1615                     | 2840                      | 5130                        | 2033                           | 1463                       | 1150                | 1577             | 7382             | 2254                      | 1605                     | 0                      | <b>27049</b>     |
| Metformina 850mg                      | 285557                   | 461561                    | 601058                      | 16710                          | 234875                     | 299375              | 346026           | 216085           | 344238                    | 216170                   | 0                      | <b>3.021.655</b> |
| Insulina Glargina                     | 0                        | 0                         | 0                           | 0                              | 0                          | 0                   | 0                | 0                | 0                         | 0                        | 4495                   | <b>4495</b>      |

**Fonte:** Elaboração própria com dados em coletados em Recife – Pernambuco - Brasil

## 5.2 Apuração de custos do diabetes mellitus tipo 2

### 5.2.1 Custos de atendimento ambulatorial - custos para o cuidado padrão na atenção primária de saúde

O levantamento dos custos dos protocolos de atendimento ambulatorial da atenção primária (Unidades Básicas de Saúde UBS) foi identificado por meio de levantamento de dados secundários descritos na metodologia. As informações relatadas referem-se aos atendimentos prestados no Sistema Único de Saúde (SUS) à pessoa com DM2 no município de Recife (PE).

No primeiro momento, o banco de dados do SIAB do Recife apontou uma população de diabéticos acompanhados em 2013 de 278.977 pacientes. Não há informações no referido banco de dados quanto ao tipo de diabetes. Para essa informação, foi utilizado estudos de prevalência já existentes.

Existe duas vertentes quanto ao número de casos de diabetes da população, segundo a *American Diabetes Association* (ADA) o DM2 abrange cerca de 90% dos casos de diabetes da população e a Sociedade Brasileira de Diabete (SBD) atribui um percentual de 90 a 95% dos casos. Portanto, foram assumidos 90%, os pacientes acompanhados em 2013, representando 251.079 pacientes com DM2 no Recife.

De acordo com Plano Municipal de Saúde – (PMS) da Cidade do Recife de 2010 a 2013, a rede Ambulatorial Básica de Saúde desta cidade é composta 243 Equipes de Saúde da Família (ESF) em atividade. Cada unidade é composta por profissionais de saúde que estão discriminados na tabela 2.

Foi assumido que cada equipe de Saúde da Família foi composta por um médico, um enfermeiro, um técnico de enfermagem e 6 agentes comunitários de saúde (ACS).

O investimento na contratação de uma equipe de profissionais na Atenção Básica de Saúde no município do Recife representa um gasto anual estimado de R\$ 288.650,67 anuais, contabilizando com o 13º salário e 1/3 (um terço) de férias. O total de investimento do salário dos profissionais multiplicando ao número geral de equipes no município (243) foi estimado em R\$ 70.142.112,00 ao ano.

**Tabela 2** - Quantitativo de profissionais de saúde e sua remuneração mensal para uma equipe de Saúde da Família em Recife, 2013

| <b>Categoria Profissional</b> | <b>Quantitativo</b> | <b>Remuneração Mensal/ profissional</b> |
|-------------------------------|---------------------|---|
| Médico                        | 1                   | R\$ 7.973,04                            |
| Enfermeiro                    | 1                   | R\$ 4.785,29                            |
| Técnico de enfermagem         | 1                   | R\$ 1.526,79                            |
| ACS                           | 6                   | R\$1.227,28                             |

**Fonte:** Elaboração própria, dados retirados do Portal da transparência do Recife (Recife, 2014)

Segundo recomendações do MS, a carga horária de cada profissional pode ser distribuída de forma que o tempo estimado para consultas de doenças crônicas seja em torno de 50% a 70% do total da carga horária (consultas de demanda espontânea, consultas de cuidado continuado, consultas coletivas), dependendo da formação de cada um e da população que atendem (BRASIL, 2012).

Portanto, foi assumido que as atividades realizadas pelos profissionais de saúde no atendimento dos pacientes com diabetes foram de 60% de sua carga horária. Por isso a despesa estimada dos profissionais de saúde para os cuidados de usuários diabéticos foi de R\$ 42.085.267,20 ao ano.

Desta forma, a despesa com profissionais de saúde para o atendimento dos pacientes com *Diabetes Mellitus* na cidade do Recife na cobertura da Atenção Básica foi R\$ 167,62 por paciente/ano envolvendo toda a equipe de saúde.

Com base no número de usuário com DM2 e da frequência mínima de exames recomendados para a Atenção Primária de Saúde preconizada pela Secretaria Municipal de Saúde, foi possível calcular a quantidade de procedimentos de diagnósticos realizados anualmente, conforme mostrado na tabela 3.

Cada periodicidade, multiplicado pelo valor unitário do procedimento permitiu calcular o valor investido na realização dos exames diagnósticos em R\$ 558,20 pacientes/ano.

**Tabela 3** - Exames complementares de rotina mínima para acompanhamento de paciente com DM2 na Atenção Primária de Saúde (continua)

| <b>Exames</b>                    | <b>Periodicidade</b>   | <b>Valor<br/>exame</b> | <b>Por<br/>paciente/<br/>ano</b> |
|----------------------------------|--|------------------------|----------------------------------|
| Glicemia capilar                 | 50 aferições por mês (600 ao ano)  | R\$0,82                | 490,65                           |
| Glicemia de jejum                | A cada três meses (4 vezes ao ano)   | R\$1,85                | 7,40                             |
| Hemoglobina<br>glicada           | A cada seis meses (2 vezes ao ano)   | R\$7,68                | 15,36                            |
| Colesterol (Total,<br>HDL e LDL) | No momento do diagnóstico e<br>anualmente ou a critério médico<br>(mínimo de 1 vez ao ano) | R\$3,51                | 3,51                             |
| Triglicerídeos                   | Mínimo de 1 vez ao ano   | R\$3,51                | 3,51                             |
| Creatinina                       | Mínimo de 1 vez ao ano   | R\$1,85                | 1,85                             |
| Proteinúria de 24<br>horas       | Mínimo de 1 vez ao ano   | R\$2,04                | 2,04                             |
| Sumário de urina<br>tipo I       | Mínimo de 1 vez ao ano   | R\$3,51                | 3,51                             |
| Eletrocardiograma                | No momento do diagnóstico e<br>anualmente (mínimo de 1 vez ao ano)                         | R\$27,00               | 27,00                            |
| Fundoscopia                      | Mínimo de 1 vez ao ano   | R\$3,37                | 3,37                             |
| Avaliação dos pés                | Avaliação sistemática dos pés no ato<br>da consulta  |                        |                                  |
| <b>TOTAL</b>                     |  |                        | <b>558,20</b>                    |

**Fonte:** Elaboração própria com base em dados fornecidos pela Secretaria Municipal de Saúde do Recife

Os bancos de dados do Sistema HÓRUS E SCDCAF do Recife e HÓRUS Especializado foram utilizados para fornecer a informação do cálculo dos medicamentos dispensados e a população atendida. Foi considerado a Metformina (apresentação de 850mg) como o hipoglicemiante oral na dosagem média de 2 comprimidos ao dia, recomendado pelo Ministério da Saúde (MS) (BRASIL 2013). Para a insulino terapia, a média da dispensação foi de 14,4 frascos da insulina NPH

e insulina glargina cada ao ano, o que representa uma dosagem média de 40(UI) por dia. Para a distribuição de fitas de glicosímetro é padrão para o fornecimento no Recife a dispensação de 50 ao mês ou 600 ao ano.

Cada montante, multiplicado pelo valor unitário e a dosagem da dispensação permitiu calcular o valor investido na distribuição dos medicamentos. O custo total por paciente dos medicamentos e insumos necessários para sua administração está descrito nas tabelas 4 e 5.

**Tabela 4** - Gasto Total do DM2 *Per Capita* em tratamento com insulina NPH em Recife – Pernambuco - Brasil

| MEDICAMENTO           | VALOR<br>UNITÁRIO<br>(R\$) | FREQUÊNCIA    | TOTAL (R\$)    |
|-----------------------|----------------------------|---------------|----------------|
| Insulina NPH (por UI) | 0,01161                    | Diário (40UI) | 167,184        |
| Metformina 850mg      | 0,05000                    | 2 ao dia      | 36,00          |
| Seringa 1ML           | 1,14000                    | 1 ao dia      | 410,40         |
| <b>Custo Total</b>    |                            |               | <b>613,584</b> |

**Fonte:** Elaboração própria com base em dados fornecidos pela Secretaria Municipal de Saúde do Recife

**Tabela 5** - Gasto Total *Per Capita* em tratamento com insulina Glargina em Recife - Pernambuco

| MEDICAMENTO                           | VALOR<br>UNITÁRIO<br>(R\$) | FREQUÊNCIA    | TOTAL (R\$)     |
|---------------------------------------|----------------------------|---------------|-----------------|
| Total de insulina Glargina dispensada | 3,13600                    | Diário (40UI) | 3.763,20        |
| Total de Metformina 850mg dispensada  | 0,05000                    | 2 ao dia      | 36,00           |
| Seringa 1ML                           | 1,14000                    | 1 ao dia      | 410,40          |
|                                       |                            |               | <b>4.209,60</b> |

**Fonte:** Elaboração própria com base em dados fornecidos pela Secretaria Municipal de Saúde do Recife

Identificaram-se, assim, os chamados protocolos de atendimento, que explicitam os procedimentos adotados (consulta médica, realização de exames laboratoriais, utilização de medicamentos), bem como a frequência de sua realização. Finalmente, computaram-se os valores pagos pelo SUS ao município (valores para o ano de 2013) referente aos procedimentos registrados.

A Tabela 6 ilustra os valores de cada categoria de análise e seu montante, bem como a proporção desse valor por paciente acompanhado ao ano.

**Tabela 6** - Custo anual do protocolo da atenção primária considerando preço pago pelo SUS, adotado para pacientes com DM tipo 2 sem complicação que faz uso de Insulina NPH e insulina Glargina no município do Recife em 2013

|   | Insulina NPH | Insulina Glargina |
|---|--------------|-------------------|
| Profissional de Saúde                       | 167,62       | 167,62            |
| Exames diagnósticos                         | 558,20       | 558,20            |
| Medicamentos antidiabéticos (Insulina NPH)* | 613,60       | 4.209,60          |
| Total                                       | R\$ 1.237,95 | R\$ 4.935,42      |

**Fonte:** Elaboração própria. (\*) valor somado a metformina 850mg e as seringas 1ml

### 5.2.2 Custos para o cuidado padrão das complicações

As complicações agudas exigem um complemento de média ou alta complexidade ao tratamento oferecido na APS, com consultas de especialistas, que podem acrescentar tratamento com medicações específicas, atendimento de urgência com observação ou necessitar de resgate em caso de perda de consciência.

Os custos estabelecidos para os desfechos estudados em cada grupo (NPH e glargina) estão discriminados nas tabelas 7 e 8.

**Tabela 7** - Custos de um indivíduo com Diabetes Mellitus tipo 2 em tratamento com Insulina NPH com complicações agudo atendido acompanhado na APS e por serviços de média densidade tecnológica em 2013 (baseado no estudo de Rosenstock (*et al.*, 2005)).

| Complicações agudas                | Custo anual do protocolo da atenção primária | Custo do tratamento das complicações agudas | Nº médio de episódio anual | Total    |
|------------------------------------|--|---|----------------------------|----------|
| Paciente Sem Complicação           | 1.237,95                                     | 40,00                                       |                            | 1.277,95 |
| Hipoglicemia noturna grave         | 1.237,95                                     | 443,00                                      | 12                         | 6.553,95 |
| Hipoglicemia não noturna grave     | 1.237,95                                     | 443,00                                      | 12                         | 6.553,95 |
| Hipoglicemia noturna não grave     | 1.237,95                                     | 40,00                                       | 12                         | 1.717,95 |
| Hipoglicemia não noturna não grave | 1.237,95                                     | 40,00                                       | 12                         | 1.717,95 |

**Fonte:** Elaboração própria com base em dados fornecidos pela Secretaria Municipal de Saúde do Recife

Segundo o estudo de Rosenstock (*et al.*, 2005) houve redução apenas do risco de hipoglicemia noturna grave para pacientes em uso da insulina Glargina (50,9%). Os demais tipos de complicações do referido trabalho não apresentaram diferenças. Devido a isto, atribuiu-se a frequência de 5 episódios ao ano de complicações graves para a insulina Glargina.

**Tabela 8** - Custos de um indivíduo com Diabetes Mellitus tipo 2 em tratamento com Insulina Glargina com complicações agudas, atendido e acompanhado na APS e por serviços de média densidade tecnológica em 2013.

| Complicações agudas                | Custo anual do protocolo da atenção primária | Custo do tratamento das complicações agudas | Nº médio de episódio anual | Total     |
|------------------------------------|--|---|----------------------------|-----------|
| Hipoglicemia sintomática           | 4.833,95                                     | 40,00                                       |                            | 4.935,42  |
| Hipoglicemia noturna grave         | 4.833,95                                     | 443,00                                      | 5                          | 7.048,95  |
| Hipoglicemia não noturna grave     | 4.833,95                                     | 443,00                                      | 12                         | 10.149,95 |
| Hipoglicemia noturna não grave     | 4.833,95                                     | 40,00                                       | 12                         | 5.313,95  |
| Hipoglicemia não noturna não grave | 4.833,95                                     | 40,00                                       | 12                         | 5.313,95  |

**Fonte:** Elaboração própria com base em dados fornecidos pela Secretaria Municipal de Saúde do Recife

Estes valores foram agregados ao custo do manejo de indivíduos com DM2 sem e com complicações, na elaboração dos cenários de efetividade pós-intervenção. O custo-utilidade de cada estado de saúde e respectivos custos está descrito na tabela 9.

**Tabela 9** - AVAQ dos estados de saúde obtidos do estudo de BRÄNDLE et al, 2011 e respectivos custos segundo cálculo descrito no presente estudo.

| ESTADOS                            | AVAQ INICIAL (T=0) | DECRESCIMO DE AVAQ/ANO (T>0) | CUSTO DA NPH | CUSTO DA GLARGINA |
|------------------------------------|--------------------|------------------------------|--------------|-------------------|
| Sem Complicação                    | 0,689              |                              | 1.237,95     | 4.935,42          |
| Hipoglicemia noturna grave         | 0,642              | 0,047                        | 6.553,95     | 7.048,95          |
| Hipoglicemia não noturna grave     | 0,642              | 0,047                        | 6.553,95     | 10.149,95         |
| Hipoglicemia noturna não grave     | 0,689              | 0,0084                       | 1.717,95     | 5.313,95          |
| Hipoglicemia não noturna não grave | 0,689              | 0,0084                       | 1.717,95     | 5.313,95          |

**Fonte:** Elaboração Própria com base em dados fornecidos pela Secretaria Municipal de Saúde do Recife

### 5.3 Cenários de efetividade sobre a saúde

#### 5.3.1 Cenário de Referência

Cada estado de saúde atribui de uma medida de utilidade (AVAQ) e um valor monetário, por indivíduo. Os custos para o manejo das complicações são representados pelo somatório dos cuidados ofertados pela APS. O mesmo de indivíduos sem complicação, e dos cuidados específicos realizados em serviços de média e/ou alta densidade tecnológica.

As Tabelas 10 e 11 discriminam os diferentes estados de saúde e probabilidade de transição para cada tipo de insulina baseado nos achados clínicos retirados do estudo de Rosenstock (*et al.*, 2005).

**Tabela 10** - Cenários de referências ponderados pela frequência da complicação na população-alvo para Insulina NPH adaptado de Rosenstock (*et al.*, 2005)

| <b>DO ESTADO DE SAUDE</b>          |                 |                            |                                |                                |                                    |
|------------------------------------|-----------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| PARA O ESTADO DE SAÚDE             | Sem Complicação | Hipoglicemia noturna grave | Hipoglicemia não noturna grave | Hipoglicemia noturna não grave | Hipoglicemia não noturna não grave |
| Sem Complicação                    | 0,59571         | 0,945                      | 0,945                          | 0,945                          | 0,945                              |
| Hipoglicemia noturna grave         | 0,017           | 0                          | 0                              | 0                              | 0                                  |
| Hipoglicemia não noturna grave     | 0,009           | 0                          | 0                              | 0                              | 0                                  |
| Hipoglicemia noturna não grave     | 0,3650          | 0                          | 0                              | 0                              | 0                                  |
| Hipoglicemia não noturna não grave | 0,009           | 0                          | 0                              | 0                              | 0                                  |
| ÓBITO                              | 0,00429         | 0,055                      | 0,055                          | 0,055                          | 0,055                              |

**Fonte:** Elaboração própria com base em dados fornecidos pela Secretaria Municipal de Saúde do Recife

**Tabela 11** - Custo e utilidade (AVAQ) dos estados de transição no cenário de referência ponderados pela frequência da complicação na população-alvo para Insulina Glargina

| PARA O ESTADO DE SAÚDE             | Sem Complicação | Hipoglicemia noturna grave | Hipoglicemia não noturna grave | Hipoglicemia noturna não grave | Hipoglicemia não noturna não grave |
|------------------------------------|-----------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| Sem Complicação                    | 0,21571         | 0,945                      | 0,945                          | 0,945                          | 0,945                              |
| Hipoglicemia noturna grave         | 0,007           | 0                          | 0                              | 0                              | 0                                  |
| Hipoglicemia não noturna grave     | 0,008           | 0                          | 0                              | 0                              | 0                                  |
| Hipoglicemia noturna não grave     | 0,277           | 0                          | 0                              | 0                              | 0                                  |
| Hipoglicemia não noturna não grave | 0,488           | 0                          | 0                              | 0                              | 0                                  |
| ÓBITO                              | 0,00429         | 0,055                      | 0,055                          | 0,055                          | 0,055                              |

**Fonte:** Elaboração própria com base em dados fornecidos pela Secretaria Municipal de Saúde do Recife

#### 5.4 Avaliação de custo-utilidade

Com ajuda do programa Microsoft® Excel® 2010 foi possível preencher os dados de custo utilidade, probabilidade de transição, associados aos estados de saúde. O programa apresenta também, a Razão Custo Utilidade Incremental (RCEI) como resultado da comparação das duas tecnologias em saúde, e o custo total e incremental da intervenção decorrido os 10 anos do horizonte analítico. A modelagem do problema e a análise estatística dos dados são facilitadas por meio de gráficos e tabelas.

A razão foi expressa pela diferença do custo da insulina glargina menos o custo da insulina NPH dividido pela diferença do AVAQ da insulina glargina menos o AVAQ da insulina NPH, resultando no RCEI de R\$ 12.987,4892 ao ano.

A tabela 12 apresenta o resultado obtido a partir da análise realizada pelo Microsoft® Excel® 2010, da avaliação de custo utilidade do cenário de referência comparando a Insulina NPH e a Insulina Glargina.

**Tabela 12** - Resultados de custo, utilidade e razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação entre o cenário de referência em comparação da Insulina NPH e Insulina Glargina decorridos 10 anos

| <b>Categorias</b>                       | <b>Insulina NPH</b> | <b>Insulina Glargina</b> |
|---|---------------------|--------------------------|
| Custo total em 10 anos (R\$)            | 13.442,5784         | 45.011,70416             |
| Utilidade incremental em 10 anos (AVAQ) | 6,027706539         | 6,270779893              |
| RCEI 10anos (R\$/AVAQ)                  |                     | 129.874,8923             |
| RCEI aos anos (R\$/AVAQ)                |                     | 12.987,4892              |

**Fonte:** Elaboração própria

Países em desenvolvimento, onde os recursos são escassos e grandes são as necessidades de saúde, a avaliação econômica em saúde representa um valioso instrumento de apoio para a tomada de decisão de maneira a otimizar os benefícios.

## 6 DISCUSSÃO

O presente trabalho se constitui na primeira publicação comparando o custo-utilidade de duas medicações dispensadas para controle glicêmico do DM2 para a realidade da saúde pública brasileira. Essas publicações têm se tornado importante em países desenvolvidos para a tomada de decisão e estabelecer políticas públicas para o controle e tratamento de diversas patologias. O *diabetes mellitus* têm sido uma das condições clínicas mais preocupantes em definir seu custo pela alta prevalência e potenciais complicações.

A utilização da Insulina Glargina foi o principal fator de aumento nos custos dos tratamentos do Diabetes mellitus tipo 2. Isso decorreu devido ao maior preço de aquisição deste medicamento comparado à insulina NPH. Quando comparamos o custo geral do tratamento das complicações graves, em ambos os medicamentos, a insulina glargina apresentou um custo maior.

Apesar de ter tido uma redução de 50,9% da chance de ocorrer episódio de hipoglicemia noturna grave para o paciente utilizando a insulina glargina, o custo do tratamento desta complicação foi de R\$ 7.048,95 ao ano, um valor superior ao mesmo tratamento dado aos pacientes fazem uso da insulina NPH, (R\$ 6.553,95 ao ano). Porém, a insulina glargina apresentou um Ajuste De Vidas Salvas A Qualidade (AVAQ) maior.

No Brasil, o Ministério da Saúde ainda não definiu um limiar de custo-efetividade que possa definir os resultados das avaliações econômicas de tecnologias e intervenções em saúde (AQUINO, 2014).

A OMS sugere que o valor incremental do tratamento apresente um limiar três vezes o PIB per capita por AVAQ como limite superior de custo-efetividade para países em desenvolvimento. Em 2013, o PIB per capita alcançou R\$ 24.065,00 (IBGE, 2013), o limiar superior de custo-efetividade de uma intervenção em saúde no Brasil é, portanto, de R\$ 72.195,00/AVAQ segundo a OMS. A razão de custo incremental (RCEI) do presente estudo indica um valor agregado adicionado de R\$ 12.987,4892 por AVAQ ganho a cada ano de tratamento com a insulina glargina em relação a NPH, sendo assim, a insulina glargina revelou-se uma estratégia de tratamento custo efetiva.

Em geral, os estudos de avaliação econômica conduzidos em outros países chegaram a conclusões semelhantes. Rosenstock (*et al.*, 2005) realizou estudo de

metanálise. Os estudos avaliados na metanálise tiveram 24-28 semanas de duração, com exceção de um estudo de 52 semanas, para o qual foram utilizados dados de 20 semanas provisórias. O estudo foi feito com um total de 2.304 pacientes com DM2: 1.142 na insulina glargina e 1162 nos grupos de tratamento de insulina NPH. Eles foram inscritos de um total de 318 centros de estudos predominantemente na Europa e América do Norte. A metanálise seguiu abordando a redução do risco de hipoglicemia com a insulina glargina. Neste estudo houve redução significativa do risco de hipoglicemia associada ao uso de insulina glargina em comparação com a insulina NPH, em termos de hipoglicemia geral (11%,  $P = 0,0006$ ) e noturno (26%;  $P < 0,0001$ ). Mais notavelmente, o risco de hipoglicemia grave e hipoglicemia noturna grave foram reduzidos com a insulina glargina em 46% ( $P = 0,0442$ ) e 59% ( $P = 0,0231$ ), respectivamente.

No estudo de Brändle (*et al.*, 2011), foi utilizado um modelo de simulação de eventos discretos validado para DM2 para prever a incidência de complicações de curto prazo (eventos hipoglicêmicos sintomáticos, noturnos e graves) e complicações a longo prazo (microvascular e eventos macrovasculares), a expectativa de vida, anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e os custos médicos diretos em pacientes tratados com insulina glargina ou insulina NPH.

O modelo foi preenchido com as características dos pacientes suíços diagnosticados com DM2. A redução do risco relativo de hipoglicemia ajustado para HbA1c utilizando a insulina glargina em comparação com a insulina NPH foi baseada em uma análise de meta-regressão binomial negativa. Custos de hipoglicemia severa, micro e macrovasculares foram analisados a partir da literatura e sempre que possíveis, estimativas de uso de recursos de outra forma diretriz projetadas foram avaliados com preços oficiais suíços ou tarifas utilizadas em 2006.

Foram feitas simulações com 1.000 pacientes por coorte ao longo de um horizonte de tempo de 40 anos. Relações de custo efetividade incremental (Icers) foram apresentados como custo por AVAQ e por ano de vida ganho. Os custos futuros e benefícios clínicos foram descontados em 3,5%. Ampla gama de análises de sensibilidade unidirecionais foram realizados. A insulina glargina foi associada com uma melhoria na qualidade de vida (0.098 AVAQ por paciente) e expectativa de vida adicional (0,05 anos de vida ganhos por paciente), em comparação com a insulina NPH.

O caso base e análise de sensibilidade demonstraram que a insulina glargina provou ter relação custo-benefício diante da disposição de querer pagar limiares de valores considerados. O presente trabalho observou uma relação significativa entre a insulina glargina que foi associada com uma melhoria na qualidade de vida e expectativa de vida adicional por paciente comparando-se com a insulina NPH, corroborando com os estudos de Rosenstock que apresentou redução significativa do risco de hipoglicemia associada ao uso de insulina glargina em comparação com a insulina NPH.

Venâncio (*et al.*, 2013) realizaram metanálise de nove revisões sistemáticas analisando pacientes adultos com DM2 e observaram que as avaliações econômicas analisadas no informe publicado não são conclusivas em relação ao custo-efetividade das insulinas análogas, isto é, insulina detemir que é análogo de insulina basal solúvel de longa ação com um perfil de ação uniforme com ação longa. E ainda conclui que analisando as evidências disponíveis, as insulinas de longa duração não se mostraram superiores à NPH em relação ao controle glicêmico e se mostram mais eficazes em relação à NPH na redução de episódios de hipoglicemia noturna e hipoglicemia em geral.

Em 2010, o Ministério da Saúde apresentou um Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS), sobre a insulina Glargina no controle da diabetes mellitus 1, em que os custos das duas insulinas foram analisados e o resultado deste estudo mostrou que os custos para o tratamento com a insulina glargina é significativamente superior ao tratamento convencional da NPH.

Venâncio (*et al.*, 2013) concluíram que o benefício do ganho de AVAQ não é compensado pelos altos custos das insulinas análogas e que a substituição da NPH pela detemir e glargina, em pacientes com DM1, seria dispendioso para o sistema de saúde canadense. Destacam, entretanto, que para os pacientes com alto risco de episódio de hipoglicemia as insulinas análogas podem ser custo-efetivas e que mais estudos seriam necessários para avaliar melhor essa relação (BOLETIM BRASILEIRO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE, 2010).

Devido à falta de dados na literatura brasileira com relação avaliação dos custos destas duas intervenções terapêuticas, fez-se necessário recorrer a dados publicados em outros países, que por muitas vezes podem não condizer com a nossa realidade. Portanto, os valores apresentados neste trabalho devem ser

analisados dentro desta limitação. O trabalho pretendeu mostrar a dimensão da defasagem entre os valores desembolsados pagos pelo SUS ao cuidado dos portadores de diabetes, provavelmente refletindo o que ocorre no tratamento de outras doenças.

A opção de tratamento com insulina NPH é uma alternativa efetiva de menor custo, de acordo com as diretrizes terapêuticas essa opção deve ser esgotada para posterior utilização das insulinas análogas, isso poderia levar a redução de gastos do sistema de saúde, que poderiam ser revertidos em medidas educativas que podem causar grande impacto no controle da doença que apenas a substituição de terapia insulínica. Dada a disposição a pagar um incremento de R\$ 12.792,1539 por AVAQ à insulina Glargina pode ser de uma estratégia custo-efetivo em comparação a insulina NPH. Desta forma, este estudo, à medida que se permite identificar os custos, pode auxiliar na escolha de intervenções mais efetivas por um menor custo.

## 7 CONCLUSÕES

Este estudo demonstrou que, na prática clínica nacional, o Custo direto do tratamento do DM2 sem complicação com insulinas glargina foi de R\$ 4.935,42 enquanto se esses mesmos pacientes tivessem sido tratados com insulina NPH o custo seria cerca de 4 vezes inferior. Os custos incrementais e os benefícios alcançados em AVAQ produziram uma Razão de Custo-efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 129.874,8923 no horizonte de 10 anos, um incremento de R\$ 12.987,4892 ao ano.

Não obstante, diante da escassez de estudos de efetividade, são necessárias pesquisas sobre os efeitos em longo prazo das intervenções de novas tecnologias em Saúde voltada aos profissionais de saúde e aos tomadores de decisão.

## REFERÊNCIAS

ALFRADIQUE, M. E. et al. **Internações por condições sensíveis à atenção primária: a construção da lista brasileira como ferramenta para medir o desempenho do sistema de saúde (Projeto ICSAP – Brasil)**. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 25, n. 6, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v25n6/16.pdf>> Acesso em nov 2013

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). **Diabetes Atlas. International Diabetes Federation and World Diabetes Fundation, International Diabetes Federation 2006.**

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). **Economic costs of diabetes in the USA in 2012.** Diabetes Care. 2013;

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Insulina Glargina e Insulina Detemir no controle da Diabetes Mellitus tipo 1.** Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS), Ano V, no 13, dezembro de 2010. [internet]. Disponível em: <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/Brats13.pdf>. Acessado em 14 novembro 2014.

AQUINO, C. M. F. **Avaliação de Custo-Utilidade da Educação Continuada para o Manejo de Usuários com Diabetes Mellitus Tipo 2, no Município de Itamaracá, Pernambuco – Brasil** [tese]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2014.

BAZOTTE, R. B. **Paciente Diabético - Cuidados Farmacêuticos.** ed. Rio de Janeiro: ed. MedBook, 2010.

BENEDETE da Silva, Antonio Thiago, Giovinazzo Spers, Renata, Coulter Wright, James Terence. **A elaboração de cenários na gestão estratégica das organizações: um estudo bibliográfico** Revista de Ciências da Administração [online] 2012, 14 (Sin mes) : [Date of reference: 1 / junio / 2015] Available in: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=273523616002>> ISSN 1516-3865

BRÄNDLE M., M. Azoulay and R.-A. Greiner. **Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, modeling the interaction between hypoglycemia and glycemic control in Switzerland** - International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol. 49 – No.3/2011(217-230). 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21329624> Acesso em nov 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças Crônico-Degenerativas: evolução e tendências atuais.** Brasília: Centro de Documentação do Ministério da Saúde; 1988.

\_\_\_\_\_. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Avaliação do Plano de Reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus no Brasil / Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde**. Brasília, 2004. Disponível em: <<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diab.pdf>> Acesso em out 2013.

\_\_\_\_\_. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. **Departamento de Atenção Básica. Cadernos da Atenção Básica nº 16. Normas e Manuais Técnicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes\\_mellitus.PDF](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes_mellitus.PDF) Acesso em out 2013.

\_\_\_\_\_. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao\\_economica\\_tecnologias\\_saude\\_2009.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_economica_tecnologias_saude_2009.pdf) Acesso em out 2013.

\_\_\_\_\_. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Acolhimento à demanda espontânea: queixas mais comuns na atenção básica**. Brasília: Ministério da Saúde. (Cadernos de Atenção Básica, n. 28, volume 2). 2012. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos\\_ab/caderno\\_28.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/caderno_28.pdf) Acesso em out 2014

\_\_\_\_\_. MINISTÉRIO DA SAUDE. Gabinete do Ministro. **Portaria 1.555 de 30/07/2013 GM/MS**. Dispõe sobre as normas e financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica Básica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) 2013. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1555\\_30\\_07\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt1555_30_07_2013.html) Acesso em out 2014.

\_\_\_\_\_. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. **Departamento de Atenção Básica. Cadernos da Atenção Básica nº 36. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013a. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias\\_cuidado\\_pessoa\\_diabetes\\_mellitus\\_cab36.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias_cuidado_pessoa_diabetes_mellitus_cab36.pdf)> Acesso em set 2014.

\_\_\_\_\_. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB)**. Brasília: DATASUS; Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?siab/cnv/SIABSPE.def>> Acesso em: jun 2014

\_\_\_\_\_. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Banco de Preço em Saúde (BPS)**. Departamento De informática do SUS. Disponível em:

<<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/banco-de-precos-em-saude>> Acesso em: setembro, 2014a.

\_\_\_\_\_. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria GM/MS nº. 2.848 de 06 de Novembro de 2007. **Publica a Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais - OPM do Sistema Único de Saúde.** Diário Oficial da União, 2007. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>> acesso em: junho, 2014b.

COFFEY, J. T. et al. **Valuing health-related quality of life in diabetes.** Diabetes Care, v. 25, n. 12, p.2238–2243, 2002. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12453967>. Acesso em set 2013

CRYER, P.E.; DAVIS, S.N.; SHAMOON, H. **Hypoglycemia in diabetes.** Diabetes Care **2003**; 26:1902-12. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12766131>. Acesso em: out 2013.

DA SILVA, Antônio Thiago Benedete; SPERS, Renata Giovinazzo; WRIGHT, James Terence Coulter. **A elaboração de cenários na gestão estratégica das organizações: um estudo bibliográfico.** Revista de Ciências da Administração, Florianópolis, p. 21-34, abr. 2012. ISSN 2175-8077.

DRUMMOND, M.F. et al. **Methods for the economic evaluation of health care programmes.** New York: Oxford University Press, 2005.

ELIAS, F. T. S. **A importância da Avaliação de Tecnologias para o Sistema Único de Saúde.** Boletim do Instituto de Saúde – BIS Volume 14 – Nº 2 , pag 143-150, 2013. Disponível em: [http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/pdfs-em-geral/bis\\_vol\\_14\\_n\\_2.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/pdfs-em-geral/bis_vol_14_n_2.pdf) Acesso em out 2013.

FERREIRA, K. A. **Análise de Custo-Efetividade de Procedimentos para o Adiamento da Fase Terminal da Doença Renal Crônica Associada ao Diabetes Mellitus e à Hipertensão Arterial sob a Perspectiva do Sistema Único de Saúde** [tese]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, 2009. Disponível em: <<http://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/2485>> Acesso em ago 2013.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Indicadores IBGE. **Contas Nacionais Trimestrais: Indicadores de Volume e Valores Correntes, 4º tri/2011.** Rio de Janeiro> Acesso em out 2013.

LOURENÇO, O.; SILVA, V. **Avaliação económica de programas de saúde: essencial sobre conceitos, metodologia, dificuldades e oportunidades** Revista portuguesa de clínica geral, Lisboa, v. 24, n.6, p.729-752, nov./dez. 2008. Disponível em:

<<http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php?journal=rpmgf&page=article&op=view&path%5B%5D=10572>> Acesso em nov 2014.

LOURES, F.B. **Custo-utilidade do tratamento cirúrgico da fratura do fêmur proximal em idosos, com foco no tempo entre o trauma e o tratamento** [tese]. Juiz de Fora, 2011. Disponível em: <http://www.ufjf.br/pgsaudecoletiva/files/2013/03/FABIANO-BOLPATO-LOURES.pdf> Acesso em ago 2013.

MAIA, et al **Substituição da Insulina NPH por Insulina Glargina em Uma Coorte de pacientes Diabéticos: Estudo Observacional**. Arq Bras Endocrinol Metab 2007; 51/3: 426-430 Disponível em: <<http://www.scielo.org/pdf/rsp/v39n3/24800.pdf>> Acesso em nov 2014.

MANNING, W. G.; FRYBACK, D.G.; WEINSTEIN, MC. **Reflecting uncertainty in cost-effectiveness analysis**. Oxford: Oxford University Press, 1996.

MANNUCCI, E.; MONAMI, M.; MARCHIONNI, N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 11, n. 1, p.53-59. Epub 2008 Jul 2029., 2009.

MARQUES, D. **Avaliação de Efetividade/Utilidade do Rastreio Sistemático versus Rastreio Ocasional da Retinopatia Diabética: O Caso Português**. Dissertação apresentada à Faculdade de Economia da Universidade de Coimbra. Disponível em: [https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/24781/1/Tese%20Mestrado\\_Diana%20Marques.pdf](https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/24781/1/Tese%20Mestrado_Diana%20Marques.pdf) Acesso em nov 2014.

MCLELLAN, K. *et al* **Custo do Atendimento Ambulatorial e Gasto Hospitalar do Diabetes mellitus tipo 2**, SAÚDE REV., Piracicaba, 8 (20): 37-45, 2006. Disponível em: <http://www.unimep.br/phpg/editora/revistaspdf/saude20art05.pdf> Acesso em out 2014

MELO, C. E. G. **Para Além do Hiperdia: Proposta de fluxograma de atendimento aos usuários portadores de Diabete Mellittus tipo 2 em Unidade de Saúde da Família**. Dissertação de Mestrado (Mestrado Profissional em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2013. Disponível em: <http://www.cpqam.fiocruz.br/bibpdf/2013melo-ceg.pdf> Acesso em out 2013.

MONAMI, M *et al*. **Long-acting insulin analogues vs NPH human insulin in type 1 diabetes: a meta-analysis**. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2009; 11(4) :372-378. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19267715> Acesso em set 2013.

PAIM, J. S.; TRAVASSOS, C.; ALMEIDA, C.; BAHIA, L.; MACINKO, J. **O sistema de saúde brasileiro: história, avanços e desafios**. In: Saúde no Brasil. TheLancet, 2011

PIRES, A.C.; CHACRA, A. R. **A evolução da insulinoterapia no diabetes melito tipo 1**. Arq. Bras. Endocrinologia Metab;52/2:268-278. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v52n2/14.pdf> Acesso em set 2013.

PORTERO, K.C.C; MOTTA, D.G; CAMPINO, A.C.C. **Abordagem econômica e fluxograma de atendimento a pessoa com Diabetes mellitus tipo 2 na rede pública de um município paulista**. Saúde em Revista 2003;5(11):35-42. Disponível em: <http://www.unimep.br/phpg/editora/revistaspdf/saude11art05.pdf> Acesso em out 2013.

PREFEITURA MUNICIPAL DO RECIFE (PMR). **Plano Municipal de Saúde 2010-2013**. Disponível em:< <http://www.recife.pe.gov.br/noticias/arquivos/5916.pdf>>. Acesso em: jun. 2014.

PREFEITURA DO RECIFE. **Portal da Transparência Remuneração dos Servidores**. Disponível em: <http://portaltransparencia.recife.pe.gov.br/codigos/web/remuneracaoServidores/remuneracaoServidores.php?#result>>\_acesso em: 18 de junho, 2014.

PRESTES, I. V; CAMEY, S. A. **Implementação de uma interface gráfica para Análise de Custo Efetividade no R**. Journal of Statistical Software, 2010. Disponível em: <http://www.mat.ufrgs.br/~camey/R/ArvoRe/outros/TCCarticle.pdf> Acesso em set 2013.

RAMALHO, A. C.; LIMA, M. L. **Insulina e Antidiabéticos orais**. In: SILVA, P. (Ed.). Farmacologia. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 805-823. 2006

RASCATI, K. L. **Introdução a farmacoeconomia**. Tradução de Cristina Bazan, Rodrigo Lopes Sardenberg e Christiane de Brito Andrei. Porto Alegre: Artmed, 2010. 280p. Título original: Essentials of Pharmacoeconomics. 2010

RATHMANN W, Giani G. **Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030**. Diabetes Care. 27(10):1047-1053. 2004. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15451946> Acesso em nov 2013.

ROSENSTOCK J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. **Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes**. Diabetes Care; 4: 950-955. 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15793205> Acesso em out 2013.

SANCHES, A. C.C. **Revisão sistemática e meta-análise de insulinas análogas e avaliação da efetividade e custos da insulinoterapia em diabéticos tipo 1 no estado do paraná**[tese]. Curitiba, 2011. Disponível em: <<http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/handle/1884/26913?show=full>> Acesso em out 2013.

SANCHO, L. G.; DAIN, S. **Análise de custo-efetividade em rela o às terapias renais substitutivas: como pensar estudos em rela o a essas interven es no Brasil?** Cadernos de saúde pública, Rio de Janeiro, v.24, n.6, p.1279-1289, jun. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v24n6/09.pdf>> Acesso em out 2013.

SANTOS, V. C. C., **“As análises econômicas na incorpora o de tecnologias em saúde: reflexões sobre a experiência brasileira”** [disserta o]. Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: <[http://bvssp.iciet.fiocruz.br/pdf/25775\\_santosvccm.pdf](http://bvssp.iciet.fiocruz.br/pdf/25775_santosvccm.pdf)> Acesso em out 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014**; [organiza o José Egídio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio] – São Paulo: AC Farmacêutica, 2014a.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2: Algoritmo SBD 2014** – Posicionamento Oficial SBD n  01/2014 – março 2014b

SUPERINTENDÊNCIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA DE PERNAMBUCO (SAF-PE). **Norma Técnica 03/2012. Dispõe sobre as Normas do Diabetes Mellitus Insulino dependente.** Disponível em:<<http://farmacia.saude.pe.gov.br/site/>>. Acesso: 10 out. 2014.

VENANCIO, S. I. *et al.*, **Insulinas de a o prolongada no tratamento de diabete mellitus tipo 2.** São Paulo: Boletim do Instituto de Saúde – BIS Volume 14 – N  2, Volume 14 I, p. 187-194, 2013. Disponível em: <[http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/pdfs-em-geral/bis\\_vol\\_14\\_n\\_2.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/pdfs-em-geral/bis_vol_14_n_2.pdf)> Acesso em: nov. de 2014.

SCHWARTZ, P. **A arte da visão de longo prazo.** São Paulo: Nova Cultural, 2000.