

PARECER TÉCNICO**Eficácia e segurança das insulinas análogas de ação prolongada e ultrarrápidas no tratamento do diabetes do tipo 1, em comparação às insulinas NPH e Regular, disponíveis no SUS.****RESUMO**

A expressão *Diabetes Mellitus* tipo 1 (DM1) retrata uma desordem metabólica (no metabolismo dos hidratos de carbono, lipídios e proteínas) de origem múltipla, caracterizada por hiperglicemia crônica, resultantes de deficiências na secreção da insulina.¹

O tratamento do DM1 requer o uso de insulina. No SUS estão disponibilizadas para o tratamento do diabetes as insulinas humanas recombinantes: insulinas de ação longa (insulina NPH) e de ação rápida (Insulina Regular), por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

As insulinas análogas, que são as insulinas de ação prolongada (detemir e glargina) e de ação ultrarrápida (lispro, aspart e glulisina) estão disponíveis apenas no mercado farmacêutico, no entanto não estão incluídas na relação nacional de medicamentos (RENAME).

Este parecer teve como finalidade analisar a eficácia e segurança das insulinas análogas prolongadas e ultrarrápidas no tratamento do diabetes do tipo 1, em comparação às insulinas NPH e Regular, disponíveis no SUS.

Palavras chaves: Diabetes, insulina, eficácia, segurança.

1-Pergunta de avaliação

As insulinas análogas de ação prolongada e ultrarrápidas são mais eficazes e seguras no tratamento da Diabetes tipo 1 do que as insulinas NPH e Regular atualmente disponíveis no SUS ?

2-Da tecnologia analisada

2.1-Descrição

Insulinas análogas de ação prolongada e ultrarrápida

As insulinas análogas são concebidas através da tecnologia de DNA recombinante, destinados a melhorar o controle glicêmico, incluindo análogos de ação prolongada com características de absorção retardada e prolongada duração de ação.² Os análogos da insulina foram desenvolvidos alterando-se a sequência dos aminoácidos envolvidos em hexamerização, com o objetivo de fornecer melhor substituição para a necessidade da insulina basal no jejum e nos estados pós-absortivos.³ As insulinas análogas de *longa duração* são a insulina glargina e a insulina detemir. Insulinas análogas ultrarrápidas são as insulinas lispro, aspart e a glulisina. A insulina glargina possui longo tempo de ação e imita concentrações fisiológicas normais de insulina basal.⁴ A detemir também é uma insulina análoga de longa ação, com perfil de ação prolongada por causa do hexâmetro de estabilização no local da injeção e do tampão de concentrações de insulina por meio de ligação à albumina no sangue.⁵ As Insulinas análogas de curta ação (ultrarrápidas) tem como principal diferencial em relação às insulinas regular, seu perfil de absorção, sendo mais rapidamente absorvida em comparação com esta última.

2.2-Indicações

2.2.1- Insulina Lispro⁶

-Formas Farmacêuticas e Apresentações

Está disponível em embalagem contendo 5 refis de vidro com 3,0 mL de suspensão, para uso em canetas compatíveis para administração de insulina.

Aprovado pela ANVISA para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus para controle da hiperglicemia.

-Efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento

Os efeitos colaterais comumente associadas ao medicamento em questão incluem: reações alérgicas. Pele e estruturas: reação no local da injeção, lipodistrofia, prurido e erupção cutânea, hipoglicemia. A hipoglicemia é uma das reações adversas mais frequentes da terapia com insulinas, experimentadas pelos pacientes com diabetes, a hipoglicemia grave pode levar à perda da consciência e, em casos extremos, à morte. A alergia local como vermelhidão, inchaço ou prurido pode ocorrer no local da injeção, estas reações menores geralmente desaparecem em poucos dias ou semanas. A alergia sistêmica é menos comum, mas é potencialmente mais grave. A alergia generalizada à insulina pode causar erupção em todo o corpo, dispnéia, chiado, queda na pressão sanguínea, pulso acelerado ou sudorese, casos graves de alergia generalizada podem causar risco de vida.

Este medicamento é contra-indicado durante episódios de hipoglicemia e também aos pacientes que apresentem hipersensibilidade a insulina lispro ou a qualquer componente da fórmula. Este medicamento é de uso adulto e pediátrico acima de 3 anos.

2.2.2- Insulina Asparte ⁷

-Formas Farmacêuticas e Apresentações

Sua forma de apresentação é frasco de 10mL com 100U/mL, 5 carpules de 3mL com 100U/mL e embalagens contendo 5 sistemas de aplicação plástico de 3mL com 100U/mL. Solução Injetável 100 UI/mL Embalagem com uma caneta descartável pré-enchida, com 3 ml.

-Efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento

Hipoglicemia (frequente), perturbações da refração (pouco frequente), retinopatia diabética (pouco frequente), lipodistrofia (pouco frequente), hipersensibilidade local (pouco frequente), edema (pouco frequente), urticária, erupção cutânea e erupções (pouco frequente), neuropatia periférica (raras). Este medicamento é contraindicado para pessoas com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

2.2.3- Insulina Glulisina ⁸

-Formas Farmacêuticas e Apresentações

Fornecida em frascos, cartuchos ou canetas pré-cheias descartáveis com 3 e 10ml.

Aprovado pela ANVISA para o tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* que requer tratamento com insulina.

-Efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento

Hipoglicemia: A reação adversa mais frequente da terapia com insulina pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade de insulina.

Alergia local: Eventualmente, ocorre vermelhidão, inchaço e prurido no local da administração da insulina. Essas reações geralmente desaparecem em alguns dias ou poucas semanas.

Reações alérgicas sistêmicas à insulina: Essas reações à insulina glulisina podem estar associadas à erupção cutânea (incluindo prurido) no corpo todo, falta de ar, sibilos, redução da pressão arterial, pulso rápido ou sudorese. Casos graves de alergia generalizada, incluindo reação anafilática, podem ser potencialmente fatais. Pode ocorrer lipodistrofia no local da administração e atraso na absorção da insulina. A alternância contínua do local de administração na região de administração pode ajudar a reduzir ou prevenir essas reações. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS.

2.2.4- Insulina Glargina ⁹

-Formas Farmacêuticas e Apresentações:

Solução Injetável

Embalagem com 1 frascos-ampola com 10 mL e embalagem com 1 refil com 3 mL para utilização com a caneta.

-Efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento

- Hipoglicemia

- Visão: Uma alteração acentuada nos níveis glicêmicos pode causar distúrbios visuais temporários, devido à alteração temporária na turgidez e índice de refração das lentes. O controle glicêmico melhorado a longo prazo diminui o risco de progressão de retinopatia diabética. Contudo, como com todos os tratamentos com insulina, a terapia intensificada com insulina com melhora repentina nos níveis de glicemia pode estar associada com a piora temporária da retinopatia diabética. Em pacientes com retinopatia proliferativa, particularmente se não forem tratados com fotocoagulação, episódios hipoglicêmicos graves podem causar perda transitória da visão.

- Lipodistrofia: Assim como com todas as terapias com insulina, pode ocorrer lipodistrofia no local da injeção e retardo da absorção da insulina. Em estudos clínicos, em tratamentos que incluíam insulina glargina, foi observada lipohipertrofia em 1 a 2% dos pacientes, enquanto que lipoatrofia era incomum. A rotação contínua do local de injeção dentro de determinada área pode ajudar a reduzir ou evitar essas reações.

- Local da injeção e reações alérgicas: Reações no local das injeções foram observadas em 3 a 4% dos pacientes. Tais reações incluem rubor, dor, coceira, urticária, inchaço, inflamação. A maioria das pequenas reações geralmente é resolvida em poucos dias ou poucas semanas. Reações alérgicas do tipo imediata são raras. Tais reações à insulina (incluindo insulina glargina) ou aos excipientes podem, por exemplo, ser associadas com reações cutâneas generalizadas, angioedema, broncospasmo, hipotensão e choque, podendo ser de risco à vida.

- Outras reações: A administração de insulina pode causar a formação de anticorpos. Em casos raros, a presença de tais anticorpos pode necessitar ajuste de dose da insulina para corrigir a tendência à hiperglicemia ou hipoglicemia. Raramente, a insulina pode causar retenção de sódio e edema (acúmulo de líquido), particularmente após melhora significativa do controle metabólico em associação com a terapia intensificada por insulina.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (6 anos de idade ou mais).

2.2.5 Insulina Detemir ¹⁰

-Formas Farmacêuticas e Apresentações:

Solução injetável - insulina detemir 100 U/mL, em sistema de aplicação pré-preenchido.

Embalagem contendo 1 ou 5 sistemas de aplicação pré-preenchidos com 3 mL cada.

-Efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento

Os efeitos colaterais podem aparecer em certas frequências, como a seguir:

-Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- hipoglicemia.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Reações no local da injeção (dor, vermelhidão, urticária, inflamação, hematoma, inchaço e coceira).

-Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Sinais de alergia: urticária e erupção cutânea (reação de pele) podem ocorrer.

- Distúrbios visuais: no início do tratamento com insulina, pode ocorrer distúrbio de sua visão, mas é um distúrbio geralmente temporário.

- Alterações no local de injeção (lipodistrofia): a camada de gordura sob a pele neste local pode diminuir (lipoatrofia) ou aumentar (lipohipertrofia).

- Edema nas articulações: quando você iniciar o uso de insulina, a retenção de água pode causar edema no tornozelo e outras articulações. Normalmente, isto desaparece em pouco tempo.

- Retinopatia diabética pode piorar naqueles que apresentarem rápida melhora dos níveis glicêmicos.

-Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- Neuropatia dolorosa: naqueles que apresentarem rápida melhora dos níveis glicêmicos e é, geralmente, passageira.

-Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- Reação alérgica grave a insulina Detemir ou a um de seus componentes (reação alérgica sistêmica).

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS.

3- Diabetes Mellitus tipo 1

O *Diabetes Mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença crônica caracterizada pela destruição parcial ou total das células β das ilhotas de Langerhans pancreáticas, resultando na incapacidade progressiva de produzir insulina. Esse processo pode levar meses ou anos, mas somente aparece clinicamente após a destruição de pelo menos 80% da massa de ilhotas. Inúmeros fatores genéticos e ambientais contribuem para a ativação imunológica que desencadeia esse processo destrutivo.⁴

Atualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que mais de 220 milhões de pessoas sejam diabéticas em todo o mundo¹¹. O aumento da incidência e da prevalência da DM em todos os países, freqüentemente associado a mudanças no estilo de vida e alteração do perfil demográfico da população, constitui-se grande desafio para os sistemas de saúde. Considerada uma das doenças crônicas mais comuns, estima-se que, até o ano de 2025, 350 milhões de pessoas sofrerão dessa patologia.¹¹

No período clínico, os sinais e sintomas que antes eram praticamente ausentes ou intermitentes se manifestam de maneira constante, como poliúria, polidipsia, polifagia, astenia e perda de peso. O período de tempo para determinar a doença normalmente oscila de uma a seis semanas, contando desde o início dos sinais e sintomas. Em pacientes com sinais e sintomas característicos, o diagnóstico é simples e confirma-se pela glicemia plasmática de jejum $\geq 126\text{mg\%}$ ou glicemia casual, em qualquer hora do dia, $>200\text{mg\%}$.

O uso de insulina é imprescindível no tratamento do DM1 e deve ser instituído assim que o diagnóstico for realizado. Um controle glicêmico eficaz desempenha papel importante na prevenção de complicações agudas e crônicas nestes pacientes.

4-Evidências

*Conclusões do Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS)*¹¹

Em dezembro de 2010, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou no Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) uma revisão sobre insulina glargina e insulina detemir no controle do Diabetes Mellitus tipo 1. Neste boletim, três meta-análises apresentadas, apesar de incluírem diferentes ensaios clínicos, reportaram resultados semelhantes.

Tanto as insulinas análogas de ação prolongada quanto a NPH diminuíram os níveis de hemoglobina glicada. As insulinas glargina e detemir promoveram maior redução nos níveis de HbA1c que a insulina NPH, no entanto, o limite superior do intervalo de confiança para essa diferença foi sempre muito próximo de zero (limite referente à diferença não significativa) em todas as meta-análises. Os autores destacam ainda que, apesar de essa diferença ter sido significativa, ela é menor que a diferença mínima clinicamente relevante descrita na literatura (Singh *et al*, 2009)¹².

Em relação ao controle dos episódios de hipoglicemia total (qualquer episódio de hipoglicemia), a meta-análise de Monami *et al* (2009)¹³ mostrou que a incidência de qualquer evento de hipoglicemia foi igual entre as insulinas análogas de ação prolongada e a NPH. Quando as insulinas glargina e detemir foram avaliadas em conjunto, promoveram maior redução no risco de ocorrência de hipoglicemia grave e noturna, em relação à NPH. Quando avaliadas separadamente, foram reportados diferentes resultados pelos estudos. Singh *et al* (2009)¹⁴ mostraram que a insulina detemir reduziu o risco de ocorrência de episódios de hipoglicemia grave e noturna em relação à NPH, vantagem não observada em relação à insulina glargina. Já o estudo de Vardi *et al* (2008)¹⁵ mostrou menor chance de ocorrência de hipoglicemia grave apenas com o uso da insulina glargina em comparação à NPH. No entanto, o limite superior do intervalo de confiança foi de 0,98, muito próximo do limite relativo à diferença não significativa. Além disso, os autores comentam que alguns ensaios clínicos excluíram indivíduos com história de recorrência de episódios de hipoglicemia, e que tal exclusão ocorreu principalmente nos estudos que comparavam a insulina detemir à NPH. Sendo assim, o benefício dos análogos de insulina para esse grupo de pacientes é incerto.

Siebenhofer-Kroitzsch *et al* (2009)¹⁴ apontam maior relevância no uso das insulinas análogas apenas para determinados pacientes com DM1, como por exemplo, os que apresentam maior ocorrência de episódios de hipoglicemia noturna. Destacam ainda que o investimento em programas de auto-gerenciamento para pacientes com diabetes tem promovido um ganho clínico mais relevante e sustentado, relacionado ao controle glicêmico e à redução do risco de hipoglicemia grave, do que se tem observado com o uso das insulinas análogas.

Conclusões da CONITEC ¹⁷

Os estudos selecionados na confecção do parecer apontam dificuldade em afirmar com convicção inferioridade, superioridade e similaridade entre as insulinas análogas de ação longa e rápida e insulina NPH e regular, respectivamente, que são seus comparadores disponíveis no SUS.

O menor risco de hipoglicemia noturna parece favorecer as insulinas análogas, a depender do desfecho considerado. Entretanto, a baixa qualidade metodológica e potenciais vieses da maioria dos estudos prejudicam os resultados extraídos. Nenhum estudo asseverou maior benefício sobre os desfechos em longo prazo. No entanto os análogos de insulina, para alguns pacientes devidamente elegidos, podem oferecer vantagens.

O custo elevado dos análogos de insulina de longa e curta ação, associado à falta de evidências que demonstrem a superioridade em desfechos clínicos finais (duros) contraindicam a incorporação das insulinas análogas para pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 no sistema de saúde público brasileiro.

5- Informações econômicas

Baseado nos registros das médias ponderadas dos últimos seis meses do Banco de Preço do Ministério da Saúde (BPS/MS) e considerando a posologia usual apresentamos os custos dos tratamentos individuais com insulinas análogas.

Tabela 1- Custo do tratamento com insulinas análogas ¹⁸			
Medicamento	Nº de unidades necessárias ao tratamento mensal	Valor unitário (R\$)	Valor mensal do tratamento por paciente (R\$)
Insulinas de ação prolongada			
Insulina glargina 100 UI/ml	3 refis	78,79	236,37
Insulina detemir	3 refis	55,16	165,48
Insulinas ultrarápidas			
Insulina lispro	3 refis	28,01	84,03
Insulina aspart	3 refis	22,06	66,18
Insulina glulisina	3 refis	21,45	64,35

6- Conclusão

A eficácia da glargina e detemir em comparação com a NPH é similar, em termos de potencial de redução da hemoglobina glicada e mostraram-se superiores à NPH em seus efeitos noturnos, resultando em níveis mais baixos de glicemia de jejum e num número menor de episódios de hipoglicemia noturna.¹⁵

A publicação da ANVISA no Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) apontou a eficácia similar entre análogos de longa ação e insulina humana NPH e uma maior relevância no uso de análogos de insulina em determinados pacientes com DM1 como, por exemplo, os que apresentam maior frequência de episódios de hipoglicemia noturna.¹¹

Os análogos ultrarrápidos permitem uma maior flexibilidade, tanto para adultos como para as crianças, que apresentem uma alimentação irregular, pois podem ser aplicados imediatamente após as refeições, quando a ingesta alimentar já foi bem quantificada¹⁷ e são efetivos na redução das oscilações das glicemias pós-prandiais no DM1¹⁹ sendo, pois indicados, nos pacientes diabéticos que apresentam tendência a ter hipoglicemia nos períodos pós prandiais tardios e noturnos.

7- Recomendação

Considerando que as insulinas análogas já são distribuídas no SUS em Mato Grosso por um período superior a 10 anos.

Considerando que não há diferença entre as insulinas análogas quanto ao controle glicêmico (mensurado, sobretudo pela HbA1c) em comparação à insulina NPH e Regular, distribuídas na Assistência Básica entretanto, há redução significativa nos episódios hipoglicêmicos principalmente noturnos com uso das insulinas análogas.

Esta equipe técnica RECOMENDA a permanência das Insulinas Análogas no SUS em Mato Grosso e sua conseqüente INCORPORAÇÃO na RESME apenas para pacientes com condições clínicas especiais:

- 1) DM1 com diagnóstico clínico e laboratorial devidamente comprovado (peptídeo C e marcadores de autoimunidade) e
- 2) Instabilidade glicêmica diária, variando de <50mg/dL a >270mg/dL com o uso de esquemas prévios de insulinoterapia (comprovado por exames de glicemias capilares, glicemias de jejum e pós-prandiais, HbA1c ou laudo médico) ou;
- 3) Ocorrência de hipoglicemia grave, caracterizada por glicemia <50mg/dl, necessitando de auxílio de terceiros nos últimos 6 meses (comprovado por glicemia ou laudo médico) ou;

- 4) Hipoglicemias moderadas de repetição, presença de sinais adrenérgicos por mais de duas vezes na semana (comprovado por glicemias capilares ou laudo médico) ou;
- 5) Hipoglicemia despercebida (comprovado por laudo médico) ou;
- 6) Início de complicações crônicas como microalbuminúria, retinopatia ou doença renal avançada (comprovado por laudo médico ou exames laboratoriais e/ou imagem) ou;
- 7) Resistência imunológica às insulinas humanas (comprovado por laudo médico).

Para o início e manutenção do tratamento com análogos de insulina de ação prolongada e ultrarrápida, faz-se necessário frequentar programa de educação em diabetes ministrado por instituições cadastradas, fazer o seguimento do diabetes em instituição pública cadastrada, com acompanhamento REGULAR, com monitoramento a cada semestre nas unidades de saúde de referência.

8-Referências

- 1-Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Definição, Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. [internet] Disponível em: <http://www.spd.pt/index.php/grupos-de-estudo-mainmenu-30/classificacao-da-diabetes-mellitus-mainmenu-175>.
- 2-HOE901/2004 Study Investigators Group. Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in type 2 diabetic patients. Diabet Med 2003;20:545-51.
- 3-Hahr AJ, Molitch ME. Optimizing insulin therapy in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: optimal dosing and timing in the outpatient setting. Dis Mon 2010;56:148-62.
- 4-Rosak C, Jung R, Hofmann U. Insulin glargine maintains equivalent glycemic control and better lipometabolic control than NPH insulin type 1 diabetes patients who missed a meal. Horm Metab Res 2008;40:544-8.
- 5-Havelund S, Plum A, Ribel U, et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. Pharm Res 2004;21:1498-504.
- 6-ANVISA. Bulário eletrônico. Humalog. Lilly France S.A.S. 2013. [internet]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp.
- 7-ANVISA. Bulário eletrônico. Bula Novo Rapid 2014. [internet]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp.
- 8- ANVISA. Bulário eletrônico. Bula APIDRA@SOLOSTAR® insulina glulisina, 2014. [internet]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp.

- 9-ANVISA. Bulário eletrônico. Bula LANTUS® insulina glargina. [internet]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp.
- 10-ANVISA. Bulário eletrônico. aspBula Levemir FlexPen. [internet]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.
- 11- 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 22 de fevereiro de 2015.
- 12- Singh SR et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ: Canadian Medical Association Journal 2009;180(4) :385-397.
- 13- 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.
- 14- Siebenhofer-Kroitzsch et al. Insulin analogues: too much noise about small benefits. CMAJ. February 17, 2009.180(4):369-370.
- 15- Vardi M, Jacobson E, Nini A and Bitterman H. Intermediate Acting Versus Long Acting Insulin for Type 1 Diabetes Mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. No.:CD006297, DOI:10.1002/14651858.CD006297.pub2.
- 16- Ministério da Saúde. CONITEC. Insulina análogas para diabetes tipo 1. [internet]. Disponível em: <http://www.conitec.gov.br/images/Relatorios/2014/Insulinas-tipoI-FINAL.pdf>.
- 17- Anderson Jr JH, Brunelle RL, Koivisto VA et al. Reduction of Postprandial Hyperglycemia and Frequency of Hypoglycemia in IDDM Patients on Insulin-Analog Treatment. *Diabetes* 46:265-70,1997.
- 18- Ministério da saúde. Banco de Preços. [internet]. Disponível em: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>. Acesso em: 23/02/2015.
- 19-Plank J, Wutte A, Brunner G, et al. A Direct Comparison of Insulin Aspart and Insulin Lispro in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 25: 2053-7, 2002.

Conflito de interesse

A equipe de revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação ao medicamento aqui estudado.

Coordenação do trabalho: Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

Equipe de trabalho:

Dorlene Goes Fernandes; Fernando Augusto Leite de Oliveira; Helder Cássio de Oliveira; Ivo Antonio Vieira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Luisa Daige Marques; Marcelo Maia; Maria Luisa Trabachin Gimenes; Neyres Zínia Taveira de Jesus; Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva.

Revisão Técnica: Kelli Carneiro de Freitas Nakata, Marcelo Maia Pinheiro, Maria Luisa Trabachin Gimenes, Sabrina Monteiro Tosoncin da Silva.

Consultores técnicos: Marcelo Maia; Maria Luisa Trabachin Gimenes.