

**Parecer Técnico nº02/2018**

**Março de 2018**

**Título:** Eficácia e segurança comparativa de insulina degludeca x insulina glargina para Diabetes *mellitus* tipo 1 e 2.

**Demandante:** Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

**Resumo**

Diabetes *mellitus* (DM) é um transtorno endócrino tipificado por elevação da glicose sanguínea, fato este que pode desencadear uma série de complicações renais, neurológicas e cardiovasculares. A DM pode ser classificada em tipo 1 quando há deficiência de insulina resultante da destruição de células beta do pâncreas ou tipo 2 quando resultante de graus variáveis de resistência ou diminuição dos níveis de insulina.

Os medicamentos são peças fundamentais no tratamento da diabetes. Tratamento este que se dá por meio do uso da insulina e/ou hipoglicemiantes orais.

O Sistema Único de Saúde (SUS) oferta para o tratamento de diabetes hipoglicemiantes orais (metformina; glibenclamida; gliclazida); insulinas (NPH e regular). O estado de Mato Grosso oferta ainda insulina glargina; insulina ultrarrápida; pioglitazona e linagliptina para determinadas condições clínicas.

Recentemente foi lançada no mercado farmacêutico uma nova insulina, a insulina degludeca, de nome comercial tresiba, registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em nome da empresa Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda. Tal insulina tem ação longa e não faz parte do elenco do SUS.

A empresa Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda solicitou incorporação da insulina degludeca na Relação Estadual de Medicamentos de Mato Grosso (RESME-MT) sob as seguintes alegações: a insulina degludeca não é inferior a insulina glargina em termos de hemoglobina glicada, ademais é capaz de promover uma redução de 25% de eventos hipoglicêmicos noturnos e 86% de quadros de hipoglicemia grave.

Este parecer tem como objetivo recuperar as melhores evidências de eficácia e segurança da insulina degludeca em comparação com a insulina glargina.

## 1-Questão de pesquisa

A questão de pesquisa foi estabelecida utilizando a estratégia PICOS, acrônimo de paciente, intervenção, comparador, desfecho e tipos de estudo resultando na seguinte estrutura:

P = pacientes com Diabetes *mellitus* tipo 1 e 2

I = insulina degludeca

C = insulina glargina

O = mortalidade/complicações micro e macrovasculares/ controle glicêmico por hemoglobina glicada/episódios de hipoglicemias noturnas

S = revisões sistemáticas com e sem metanálise.

## 2-Metodologia

Utilizando a questão de pesquisa apresentada no item anterior foi realizada busca bibliográfica, com o intuito de recuperar evidências de eficácia e segurança da intervenção nas principais bases de dados. Para tanto foram utilizados termos de busca controlados que se encontram detalhados no quadro I. As bases de dados utilizadas foram: Pubmed, Cochrane e Lilacs. Deu-se preferência a estudos de revisões sistemáticas e metanálise. A base de dados Micromedex (drugdex healthcares series) e Up to date foram utilizadas para recuperar informações sobre a tecnologia e o agravo analisados.

Quadro I- Estratégia de Busca

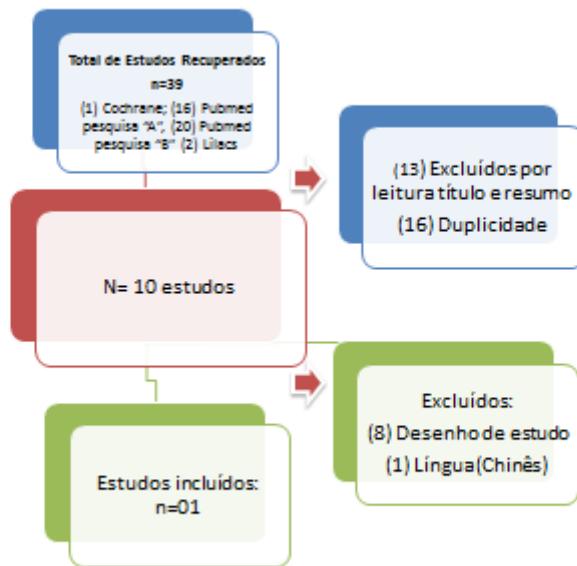
Base	Estratégia	Outras observações
Pubmed-pesquisa "A"	((("insulin degludec"[Supplementary Concept] OR "insulin degludec"[All Fields]) OR tresiba[All Fields]) AND "Diabetes Mellitus"[Mesh] AND systematic[sb])	Data da busca: 27/09/2017 Filtros: revisão sistemática Número de estudos recuperados: 16
Pubmed-pesquisa "B"	((((("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] or Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent or Juvenile-Onset Diabetes Mellitus or Type 1 Diabetes Mellitus or IDDM or Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 1)) OR	Data da busca: 23/10/2017 Filtros: revisão sistemática Número de estudos recuperados: 20

	( <i>"Diabetes Mellitus, Type 2"</i> [Mesh] or Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent or Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant or Diabetes Mellitus, Adult-Onset or Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus))) AND ( <i>"insulin degludec"</i> [Supplementary Concept] OR AND degludec[All Fields])	
Cochrane	insulin degludec or tresiba:ti,ab,kw (Word variations have been searched) and MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	Data da busca: 26/09/2017 Número de artigos recuperados: 02
Lilacs	(tw:(diabetes mellitus)) AND (tw:(insulin degludec))	Data da busca: 26/09/2017 Número de artigos recuperados: 02

A busca foi realizada de forma sistematizada. A triagem dos artigos recuperados foi realizada com base na leitura de títulos e resumos. Os estudos excluídos foram listados explicitando-se o motivo da exclusão conforme apêndice I. Já os artigos selecionados para o estudo foram sistematizados e submetidos à avaliação crítica da evidência aplicando-se a ferramenta AMSTAR (vide apêndice II). A qualidade da evidência e a recomendação se basearam na aplicação do sistema *Grading of Recommendations Assessment-GRADE* (vide apêndice III).

O manual de diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde foi usado como instrumento norteador na produção da proposta aqui apresentada<sup>1</sup>.

A figura 1 representa o fluxograma de seleção dos estudos.



### 3-Do agravo

Diabetes *mellitus* é o termo utilizado para expressar uma doença de caráter crônico de curso progressivo caracterizada por elevações na glicose sanguínea<sup>2</sup>; o que desencadeia sintomas clínicos como polidipsia, poliúria, perda de peso e visão embaçada<sup>3</sup>.

Segundo a *American Diabetes Association*(2015)<sup>4</sup> um indivíduo pode ser considerado diabético quando apresentar:

- ✓ Glicose no plasma em jejum  $\geq 126$  mg / dl (7,0 mmol/ l).
- ✓ Teste de tolerância oral à glicose de duas horas TOTG (2-h PG)  $\geq 200$  mg / dl (11,1mmol / l).
- ✓ HbA1c  $\geq 6.5$  por cento (48 mmol / mol).
- ✓ Concentração de glicose no plasma  $\geq 200$  mg / dl (11,1 mmol / l) de forma aleatória (ou ocasional") na presença de sintomas.

Entretanto, nenhum teste deve ser considerado separadamente para determinar o diagnóstico da Diabetes *mellitus* devido a potenciais fontes de interferência nas análises, especialmente em pacientes assintomáticos que exige dois testes em dias diferentes.

A Diabetes *mellitus* é classificada em tipo 1 e 2; a primeira se deve a falhas na produção de insulina e a segunda, decorre do uso ineficaz da insulina, estando ligada em muitos casos a obesidade e sedentarismo<sup>2</sup>.

A insulina e os hipoglicemiantes orais são os tripés do tratamento de Diabetes *mellitus*.

Estima-se que 422 milhões de adultos vivam com diabetes no mundo. A prevalência global de diabetes em adultos quase dobrou no período de 1980 a 2014, passando de 4,7% para 8,5% na população adulta. Isso reflete um aumento nos fatores de risco associados, como excesso de peso ou obesidade. Ao longo da última década, a prevalência de diabetes aumentou mais rapidamente em países de baixa e média renda do que nos países de alta renda<sup>5</sup>. No Brasil, a prevalência estimada de Diabetes *mellitus* para 2016 foi de 8,1%; sendo de 7,4% no sexo masculino e de 8,8% no feminino<sup>6</sup>.

Em 2015, aproximadamente 1,6 milhões de óbitos foram atribuídos a diabetes<sup>5</sup>. No Brasil, segundo dados do DATASUS (2010)<sup>6</sup> a taxa de mortalidade específica para Diabetes *mellitus* em 2010 foi de 28,8 óbitos/100.000 habitantes.

A Diabetes *mellitus* representa um problema de saúde relevante; seja por sua prevalência; seja por seu perfil de morbimortalidade; ou pelos custos diretos com internação e tratamento e custo social<sup>2</sup>.

#### **4-Da tecnologia**

A Insulina degludeca é um análogo de insulina de ação ultralonga que atua por se ligar ao receptor de insulina humana desencadeando os efeitos farmacológicos próprios desta insulina. A redução da glicose plasmática é consequência da absorção facilitada da glicose após a ligação da insulina aos receptores nos músculos e nas células adiposas e pela inibição simultânea da liberação de glicose pelo fígado<sup>7</sup>.

Depois da injeção de insulina degludeca no tecido há formação de depósito solúveis a partir dos quais os monômeros de insulina vão sendo absorvidos na circulação de forma lenta e contínua. Tal mecanismo confere a essa insulina uma meia-vida de 25,4 horas<sup>8</sup>.

A insulina degludeca é registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária Sanitária (ANVISA) sob o número 117660029 em nome da Empresa Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda com o nome comercial tresiba. Este medicamento possui indicação formal de bula para as seguintes situações<sup>7</sup>:

- ✓ Tratamento do Diabetes *mellitus* em adultos, adolescentes e crianças acima de 1 ano em monoterapia ou em associação com antidiabéticos orais, assim como com outras insulinas de ação rápida ou ultrarrápida.
- ✓ Em pacientes com Diabetes *mellitus* tipo 2 em monoterapia ou tratamento combinado com antidiabéticos orais, ou receptores agonistas de GLP-1 e insulina bolus.
- ✓ Em pacientes com Diabetes *mellitus* tipo 1 em combinação com insulina rápida ou ultrarrápida.

A insulina degludeca deve ser administrada exclusivamente por via subcutânea. A posologia recomendada para pacientes diabéticos tipo 2 é de 10UI uma vez ao dia a qualquer hora do dia; já em pacientes diabéticos tipo 1 a insulina degludeca deve ser usada uma vez ao dia (0,2 a 0,4 unidades / kg) em combinação com a insulina prandial ajustando individualmente a dose<sup>9</sup>.

A insulina degludeca é contraindicada durante episódios de hipoglicemia e nos casos de hipersensibilidade a algum componente do produto, inclusive a própria insulina.

Os efeitos adversos mais comuns decorrentes do uso da insulina degludeca são: reação do local de injeção (3,8%); diarreia (6,3%), gastroenterite (5,1%); dor de cabeça (8,8% a 11,8%); nasofaringite (12,9% a 23,9%), sinusite (5,1%), infecção respiratória superior (8,4% a 11,9%). Já os efeitos adversos graves são<sup>9</sup>:

- ✓ **Cardiovascular:** edema, insuficiência cardíaca.
- ✓ **Metabolismo endócrino:** hipoglicemias (diabetes tipo 1, 93% a 99,4%, diabetes tipo 2, 28,5% a 80,9%), hipocalêmia.
- ✓ **Imunológico:** reação de hipersensibilidade.

Um refil de 3ml de insulina degludeca custa no mercado farmacêutico nacional R\$ 91,47 segundo o banco de preços em saúde (consulta abrangendo os últimos 7 meses).

## 5-Evidências

*Dzygallo et. al., 2014<sup>11</sup>*

Estes autores conduziram uma revisão sistemática cujo objetivo foi comparar o efeito do tratamento de pacientes diabéticos tipo 1 realizados com insulina degludeca e análogos de insulina de ação lenta como glarginha e detemir.

A revisão sistemática incluiu apenas estudos clínicos randomizados todos sem cegamento.

Os desfechos considerados foram:

- ✓ **Desfechos primários:** controle glicêmico medido pelo nível de hemoglobina glicada (HbA1c) e episódios de hipoglicemia noturna, geral ou grave.
- ✓ **Desfechos secundários:** mudança na dose de insulina basal e bolus, glicemia de jejum, eventos adversos e peso corporal.

Já os comparadores foram: insulina degludeca com insulina glarginha e insulina degludeca com insulina detemir.

Os resultados desse estudo foram:

O estudo incluiu 1.848 pacientes na análise.

A metanálise de todos os estudos incluídos mostrou que não houve mudança significativa nos níveis de HbA1c (4 ensaios, n = 1.848, Diferença de Média-MD 0,069, IC 95% -0,011 a 0,150, p = 0,092) entre os grupos examinados. Também não houve mudança na glicemia de jejum (FPG) (4 ensaios clínicos randomizados-RCTs, n = 1.848, MD -0,42 -1,04 95% IC para 0,19, p = 0,180) nem tampouco para o desfecho aumento de peso entre os grupos examinados (4 RCTs, n = 1.848, MD 0,121 kg, 95% IC -0,599 a 0,840, p = 0,743).

Quando a metanálise foi realizada com três estudos demonstrou-se uma redução significativa na dose basal de insulina no grupo degludeca em comparação com outros análogos de ação prolongada (3 RCTs, n = 1.295, diferença absoluta entre médias-WMD -0,042, IC 95% -0,067 para -0,018, p = 0,001). Também observou-se uma

redução na dose diária total de insulina em pacientes tratados com insulina degludeca (3 ensaios clínicos, n = 1.295, MD -0,072, IC 95% -0,016 a -0,027, p = 0,002).

Com relação à taxa de hipoglicemia confirmada a metanálise não foi realizada devido à extensa heterogeneidade entre os estudos ( $I^2 = 97\%$ ).

A análise de todos os estudos mostrou menos episódios de hipoglicemia noturna no grupo degludeca em comparação com outro braço de tratamento (4RCTs, n = 1.848, taxa 0,697, IC 95% 0,617-0,786, p = 0,001). No entanto, esta metanálise ao considerar três estudos não confirmou diferenças entre os grupos enquanto compara o número de sujeitos com hipoglicemia noturna (3 RCTs, n = 1.658, taxa de risco 0,902, IC 95%: 0,778-1,046, p = 0,171; um estudo não incluído na meta-análise, por falta de dados). A heterogeneidade foi considerável ( $I^2 = 77\%$ ).

A análise de todos os estudos mostrou um número similar de episódios de hipoglicemia em ambos os grupos examinados n = 1.848, *rate ratio*(índice de densidade de incidência) 0,897 IC 95% 0,710-1,132, p = 0,360). Nenhuma diferença também foi notada na metanálise do número de pacientes com hipoglicemia grave a partir dos três estudos (n = 1658): razão de risco 1,016 (IC 95%: 0,751-1,376, p = 0,916).

Em todos os ensaios incluídos, a maioria dos efeitos adversos (AEs) foi leve ou moderado e considerado pelos investigadores como não relacionado a insulina basal sem padrões específicos de tratamento observado. Os AEs mais comuns foram: infecções(infecções do trato respiratório superior e nasofaringite predominantemente), hipoglicemia, cefaleia e problemas gastrointestinais. A metanálise de todos os estudos não mostrou diferença entre os grupos em AEs: 4RCTs, n = 1.848, razão de risco 0,967 (IC 95% 0,914-1,023, p = 0,244).

Quanto os AEs graves atribuídos à terapia experimental foram principalmente hipoglicemia; hipoglicemia e inconsciência e convulsões hipoglicêmicas. Não houve diferenças entre os grupos em termos da taxa de eventos adversos sérios (SAEs) (3 RCTs, n = 1.658, RR 1,107, IC 95% 0,802-1,527, p = 0,535) ou o número de indivíduos com SAEs (3 RCTs, razão de risco 1.024, IC de 95%: 0,714-1,467, p = 0,898).

A conclusão apresentada pelos autores foi que o estudo mostrou redução significativa na taxa noturna de hipoglicemia e na dose diária total de insulina, bem como na insulina basal em pacientes diabetes tipo 1 tratados com insulina degludeca em comparação com o grupo que utilizou insulina basal de ação prolongada (análogos glargina e detemir). No entanto, não foram encontrados quaisquer benefícios estatisticamente

significativos da insulina degludeca sobre insulina glarginha e detemir em termos de glicemia de jejum e HbA1c.

Também não foi confirmada nenhuma diferença no número de pacientes com hipoglicemia noturna no exame dos grupos.

Os autores registram como limitação a heterogeneidade clínica substancial dos estudos analisados, bem como um número limitado de estudos incluídos na metanálise.

## **6-Recomendação**

-Considerando que as evidências de eficácia e segurança recuperadas foram indiretas em relação ao PICO estabelecido, uma vez que a população considerada nos estudos incluídos foram de diabéticos tipo 1; sendo, portanto a evidência para diabetes tipo 2 indireta.

-Considerando o número limitado de estudos comparativos entre a insulina degludeca e glarginha, bem como a presença de heterogeneidade entre eles.

-Considerando que todos os estudos incluídos utilizaram desfechos substitutos, não havendo dados referentes ao efeito da insulina degludeca a longo prazo como por exemplo, no que se refere a eventos microvasculares ou cardiovasculares.

-Considerando que as evidências recuperadas não demonstram superioridade da insulina degludeca em relação à glarginha em termos de hemoglobina glicada; glicemia de jejum; aumento de peso; número de pacientes com episódios de hipoglicemia e eventos adversos.

-Considerando que a maioria dos estudos não foram cegados devido as diferenças entre as insulinas, o que potencialmente pode afetar resultados de natureza subjetiva como hipoglicemia sintomática.

-Considerando que muito embora a insulina degludeca tenha demonstrado menos episódios de glicemia noturna em relação à insulina glarginha a diferença de efeito entre as tecnologias em termos absolutos é pequena; segundo o estudo de Heller et al(2012) tal redução é da ordem de 1,5 episódios/ano<sup>12</sup>.

-Considerando que a insulina glarginha possui um longo histórico de utilização; desta forma há mais estudos em termos de eficácia e segurança em relação à insulina degludeca. Ademais o estado de Mato Grosso disponibiliza insulina glarginha desde o ano de 2004.

-Considerando que o mercado farmacêutico já dispõe de mais de um fabricante de insulina glarginha o que pode favorecer as aquisições e custo.

Nesses termos a recomendação é FRACA em DESFAVOR da tecnologia analisada.

**Declaração de conflito de interesse:** a equipe de elaboração, redação e revisão declara não haver qualquer conflito de interesse em relação às tecnologias aqui envolvidas.

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

**Revisão Técnica:** Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Helder Cassio de Oliveira.

## Referências

- 1- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos – 3. ed., revisada e atualizada – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 80 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- 2- Organization World Health [Homepage na internet]. Global report on diabetes [acesso em set 2017]. Disponível em <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>; 2016.
- 3- Up to date [internet]. Clinical presentation and diagnosis of Diabetes mellitus in adults [acesso jul 2017]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-medical-care-in-adults-with-diabetes-mellitus> David M Nathan, MD; 2017.
- 4- American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes 2015. Diabetes Care Volume 38, Supplement 1, January 2015. Disponível em: [http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2014/12/23/38.Supplement\\_1.DC1/January\\_Supplement\\_Combined\\_Final.6-99.pdf](http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2014/12/23/38.Supplement_1.DC1/January_Supplement_Combined_Final.6-99.pdf)
- 5- Organization World Health. Global report on diabetes. Geneva, Switzerland: Organization World Health; 2016. Disponível em [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1) [acesso em set 2017].
- 6- Ministério da Saúde [homepage na internet]. Taxa de Mortalidade Específica [acesso em set 2017]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2011/c12.def> 2010.
- 7- Tresiba.[Bula] Araucária – PR; Novo Nordisk:2016.
- 8- Einhorn D, Handelsman Y, Bode BW, Endahl LA, Mersebach H, King AB. Patients achieving good glycemic control (HbA1c <7%) experience a lower rate of hypoglycemia with insulin degludec than with insulin glargine: a meta-analysis of phase 3a trials. Endocr Pract. 2015;21(8):917-26.
- 9- Micromedex [homepage na internet]Solutions M. Insulina degludec-Contraindications/Precautions/ Adverse Effects[acesso set.2017]. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionI>

d/evidenceexpert.DoIntegratedSearch#2017.

- 10- Banco de Preços. Preços Administração Pública. [Internet]. [Acesso em 02 out. 2017]. Disponível em:  
<https://www.bancodeprecos.com.br/PrecosPublicos/Pesquisa>.
- 11- Dzygalo K, Golicki D, Kowalska A, Szypowska A. The beneficial effect of insulin degludec on nocturnal hypoglycaemia and insulin dose in type 1 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Acta Diabetol.* 2015;52(2):231-8.
- 12-Heller S, Buse J, Fisher M et al (2012) Insulin degludec, an ultralong-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 379(9825):1489–1497

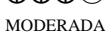
## Apêndice I – Lista de estudos excluídos

Estudo	Motivo
Heller S, Mathieu C, Kapur R, Wolden ML, Zinman B. A meta-analysis of rate ratios for nocturnal confirmed hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine using different definitions for hypoglycaemia. <i>Diabet Med.</i> 2016;33(4):478-87.	Estudo excluído devido à natureza de seu desenho. Trata-se de uma análise post-hoc de seis ensaios clínicos randomizados. Não inclui revisão sistemática.
Russell-Jones D, Gall MA, Niemeyer M, Diamant M, Del Prato S. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargin: A meta-analysis of seven clinical trials. <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis.</i> 2015;25(10):898-905.	Estudo excluído devido à natureza de seu desenho. Trata-se de uma análise post-hoc de ensaios clínicos randomizados. Não inclui revisão sistemática.
Einhorn D, Handelsman Y, Bode BW, Endahl LA, Mersebach H, King AB. Patients achieving good glycemic control ( $\text{hba1c} < 7\%$ ) experience a lower rate of hypoglycemia with insulin degludec than with insulin glargin: a meta-analysis of phase 3a trials. <i>Endocr Pract.</i> 2015;21(8):917-26.	Estudo excluído devido à natureza de seu desenho. Trata-se de uma metanálise sem revisão sistemática.
Freeman N, Evans M, Christensen T, Wolden ML, Bjorner JB. A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargin: a meta-analysis of phase 3 trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2013;15(6):564-71.	Estudo excluído devido à natureza de seu desenho.
Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargin in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2013;15(2):175-84.	Estudo excluído devido à natureza de seu desenho. Trata-se de uma metanálise sem revisão sistemática.
Freeman N, Meneghini L, Christensen T, Wolden ML, Jendle J, Ratner R. Insulin degludec improves health-related quality of life (SF-36(R)) compared with insulin glargin in people with Type 2 diabetes starting on basal insulin: a meta-analysis of phase 3a trials. <i>Diabet Med.</i> 2013;30(2):226-32.	Estudo excluído devido à natureza de seu desenho.
Vora J, Christensen T, Rana A, Bain SC. Insulin degludec versus insulin glargin in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. <i>Diabetes Ther.</i> 2014;5(2):435-46.	Estudo excluído devido à natureza de seu desenho. Trata-se de uma metanálise sem revisão sistemática.

## Apêndice II – Avaliação crítica da evidência

Estudo	Ferramenta Utilizada/Score
Dzygalo, K 2015	<p>Ferramenta utilizada: AMSTAR</p> <p><b>Score:</b> 7/11</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Foi fornecido um projeto <i>a priori</i>? (Não)</li> <li>2. A seleção de estudos e extração de dados foi realizada em duplamente? (Sim)</li> <li>3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? (Sim)</li> <li>4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão? (Sim)</li> <li>5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? (Não)</li> <li>6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos? (Sim)</li> <li>7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? (Sim)</li> <li>8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? (Sim)</li> <li>9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados? (Sim)</li> <li>10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada? (Não)</li> <li>11. O conflito de interesses foi informado? (Não)</li> </ol>

**Apêndice III - GRADE**

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delinamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Insulina degludeca	glargina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Controle glicêmico: Hemoglobina glicada (avaliado com: diferença de médias; Escala de: -0,011 para 0,150) <sup>a</sup>												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	nenhum			-	MD <b>0,069</b> (0 para 0 )	 BAIXA	
Glicose plasmática de jejum (avaliado com: Diferença de médias; Escala de: -0,631 para 0,277)												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	grave <sup>e</sup>	nenhum			-	MD <b>0,-0,177</b> (0 para 0 )	 BAIXA	
Peso Corporal (avaliado com: Diferença de Médias; Escala de: -0,599 para 0,840)												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave <sup>f</sup>	grave <sup>g</sup>	nenhum			-	MD <b>0,121</b> (0 para 0 )	 BAIXA	
Dose basal de insulina (avaliado com: diferença de médias; Escala de: -0,067 para -0,018)												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave <sup>h</sup>	não grave <sup>i</sup>	nenhum			-	MD <b>0,-0,042</b> (0 para 0 )	 MODERADA	
Dose total de insulina (avaliado com: Diferença de médias; Escala de: -0,116 para -0,027)												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave <sup>j</sup>	não grave	nenhum			-	MD <b>0,-0,072</b> (0 para 0 )	 MODERADA	

Taxa de Eventos de Hipoglicemia Noturna -IR 0,697 (avaliado com: Rate ratio-"razões de taxa")

4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave <sup>k</sup>	não grave	nenhum				não estimável		$\oplus\oplus\ominus$ MODERADA	
---	-------------------------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	--	--	--	---------------	--	-----------------------------------	--

**CI:** Confidence interval; **MD:** Mean difference

### **Explanações**

- a. Hemoglobina glicada- Critério inconsistência: os intervalos de confiança de 3 dos quatro estudos individuais se cruzam; há heterogeneidade estatística p=0,092
- b. Hemoglobina glicada-Critério evidência indireta: A pergunta de avaliação inclui na população pacientes diabéticos tipo 1 e 2. Entretanto, a metanálise considera apenas os pacientes diabéticos do tipo 1 configurando evidência indireta para a população de diabetes tipo 2.
- c. Hemoglobina glicada-Critério imprecisão: os intervalos de confiança são largos e cruzam o limiar de decisão clínica relevante.
- d. Glicemia de jejum- Critério inconsistência: os intervalos de confiança dos estudos individuais se cruzam, não há heterogeneidade estatística p= 0,444.
- e. Glicemia de jejum-Inconsistência: os intervalos de confiança dos estudos incluem o efeito e o não efeito, não há heterogeneidade estatística p=0,277.
- f. Peso corporal-Inconsistência: não há heterogeneidade estatística, porém há inconsistência ( $I^2=78\%$ ). Entretanto há uma certa constância no efeito.
- g. Peso corporal-Imprecisão: os intervalos de confiança em sua maioria englobam efeito e não efeito.
- h. Dose basal de insulina. Critério inconsistência: há heterogeneidade estatística p=0,001; entretanto há uma certa constância no benefício.
- i. Dose basal de insulina-Evidência indireta: a população incluída nos estudos diverge em parte da população proposta no PICO. Ademais o desfecho é substituto.
- j. Dose total de insulina. Critério inconsistência: há heterogeneidade estatística p=0,002
- k. Taxa de eventos de hipoglicemia noturna. Critério inconsistência: há heterogeneidade estatística p menor que 0,001 e inconsistência alta( $I^2=80,6\%$ ). Entretanto os efeitos dos estudos individuais têm uma mesma direção.