



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

NELSON RASSI

**Estudo Comparativo entre duas Insulinas Humanas
Recombinantes NPH no Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2**

Goiânia
2014

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS (TEDE) NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: ☐ Dissertação ☒ Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor (a):	Nelson Rassi		
E-mail:	nelsonrassi@gmail.com		
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página? ☒ Sim ☐ Não			
Vínculo empregatício do autor			
Agência de fomento:		Sigla:	
País:	UF:	CNPJ:	
Título:	Estudo Comparativo entre duas Insulinas Humanas Recombinantes NPH no Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2		
Palavras-chave:	Estudo comparativo, Insulina NPH, diabetes mellitus tipo 2, hemoglobina glicada, saúde pública		
Título em outra língua:	<i>Comparative study between two Recombinant Human Insulins NPH in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus.</i>		
Palavras-chave em outra língua:	<i>Comparative Study, NPH Insulin, type 2 diabetes mellitus, glycosylated hemoglobin A, public health</i>		
Área de concentração:	Endocrinologia		
Data defesa: (dd/mm/aaaa)	13/09/2014		
Programa de Pós-Graduação:	Ciências da Saúde		
Orientador (a):	Dr. Salvador Rassi		
E-mail:	srassi@cardiol.br		
Co-orientador (a):			
E-mail:			

3. Informações de acesso ao documento:

Liberação para disponibilização?¹ ☒ total ☐ parcial

O Sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.

Assinatura do autor – Nelson Rassi

Data: 09/01/ 2015

NELSON RASSI

**Estudo Comparativo entre duas Insulinas Humanas
Recombinantes NPH no Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2**

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde da Universidade Federal de Goiás
para obtenção do Título de Doutor em
Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Salvador Rassi

**Goiânia
2014**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob orientação do Sibi/UFG.

Rassi, Nelson

Estudo Comparativo entre duas Insulinas Humanas Recombinantes
NPH no Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2 [manuscrito] /

Nelson Rassi. - 2014.

XI, 122 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Salvador Rassi.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de
Medicina (FM) , Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,
Goiânia, 2014.

Bibliografia. Anexos.

Inclui siglas, abreviaturas, símbolos, gráfico, tabelas, lista de figuras,
lista de tabelas.

1. estudo comparativo. 2. insulina NPH. 3. diabetes mellitus tipo 2. 4.
hemoglobina glicada. 5. saúde pública. I. Rassi, Salvador, orient. II.
Título.

Ata da Defesa de Tese de Doutorado realizada por **Nelson Rassi**. Aos treze dias do mês de Setembro do ano de 2014, às 09:00 horas, reuniu-se na Faculdade de Medicina/UFG a Comissão Julgadora infra nomeada para proceder ao julgamento da defesa de Tese intitulada: "**Estudo comparativo entre duas insulinas humanas recombinantes no tratamento do diabetes mellitus tipo 2**", como parte de requisitos necessários à obtenção do título de Doutor, área de concentração **Patologia, Clínica e Tratamento das Doenças Humanas**. O Presidente da Comissão julgadora, **Prof. Dr. Salvador Rassi**, iniciando os trabalhos concedeu a palavra ao candidato, para exposição em até 50 minutos do seu trabalho. A seguir, o Senhor Presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente aos Examinadores, os quais passaram a arguir o candidato durante o prazo máximo de 30 minutos, assegurando-se ao mesmo igual prazo para responder aos Senhores Examinadores. Ultimada a arguição que se desenvolveu nos termos regimentais, a Comissão, em sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando o candidato aprovado(a) ou reprovado(a).

Banca Examinadora

Prof. Dr. Salvador Rassi - Presidente
Prof. Dr. Sérgio Atala Dib - Membro
Prof. Dr. Antônio Carlos Ximenes - Membro
Prof. Dr. Marcos Pereira de Ávila - Membro
Prof. Dr. Paulo César Brandão Veiga Jardim - Membro
Prof. Dr. Alan Ricardo Rassi - Suplente
Profa. Dra. Daniela Espíndola Antunes - Suplente

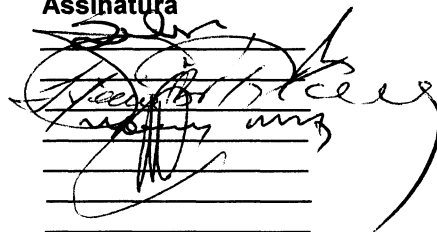
Aprovado(a)/Reprovado(a)

A
A
APROVADO
APROVADO
APROVADO

Em face do resultado obtido, a Comissão Julgadora considerou o candidato **Nelson Rassi** Habilitado(a) (X) Não habilitado(a) (). Nada mais havendo a tratar, eu **Prof. Dr. Salvador Rassi**, lavrei a presente ata que, após lida e achada conforme foi por todos assinada.

Prof. Dr. Salvador Rassi - Presidente
Prof. Dr. Sérgio Atala Dib - Membro
Prof. Dr. Antônio Carlos Ximenes - Membro
Prof. Dr. Marcos Pereira de Ávila - Membro
Prof. Dr. Paulo César Brandão Veiga Jardim - Membro
Prof. Dr. Alan Ricardo Rassi - Suplente
Profa. Dra. Daniela Espíndola Antunes - Suplente

Assinatura



A banca examinadora aprovou a seguinte alteração no título da Dissertação:


Discente: **Nelson Rassi**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás**

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: Nelson Rassi

Orientador: Prof. Dr. Salvador Rassi

Membros:

1. Prof. Dr. Salvador Rassi

2. Prof. Dr. Antônio Carlos Ximenes

3. Prof. Dr. Marcos Pereira de Avila

4. Prof. Dr. Paulo César Brandão Veiga Jardim

5. Prof. Dr. Sérgio Atala Dib

6. Prof. Dr. Alan Ricardo Rassi (suplente)

7. Prof. Dr^a. Daniela Espíndola Antunes (suplente)

Data: 13/09/2014

**Ao meu irmão Ivan Elias Rassi, exemplo
de filho e irmão, responsável pelo melhor do meu caráter.**

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Elias e Tatiana pela vida, amor, cuidados, apoio e orientação.

Aos melhores amigos Márcia, minha esposa, e meus filhos Tatiana e Tiago.

Aos meus irmãos e companheiros perenes Ivan, Alan, Darlan e Denise.

A todos os professores a quem devo a minha formação. Em especial aos que despertaram em mim o valor e a importância da investigação científica: William J. Harrington, Harold E. Lebovitz e George S. Eisenbarth.

Ao Professor Dr. Salvador Rassi, primo, amigo e, principalmente, o grande incentivador do meu crescimento acadêmico. Como orientador agradeço pelos seus conselhos e correções que muito me ajudaram a levar este trabalho adiante.

Aos Drs. Paulo Roberto Mendonça Prata, Leonardo de Souza Teixeira, Sandra Maria Campos Teixeira de Moraes, Adriana Ganam Alves, Daniela Cunha Cavalheiro, Josianny Mesquita Moreira, Karini Bruno Bellório e Fernanda Cruvinel de Abreu, co-investigadores, cuja cooperação tornou possível esta pesquisa.

Ao Dr. Sérgio Renato Artiaga da Rosa responsável pela estatística do trabalho.

À M. Sc, Fabiana Santana e Silva pela Garantia da Qualidade da investigação.

À Professora Mestre Marta Melo de Oliveira, cunhada e amiga, pelas inúmeras vezes que leu e corrigiu o texto desta tese.

Aos examinadores da minha tese: Professor Dr. Celmo Celeno Porto, que me introduziu na arte da semiologia, disciplina que o destaca no ensino da medicina nacional e internacional através de suas obras de literatura médica. E os professores Dr^s. Antônio Carlos Ximenes, Marcos Pereira Ávila, Paulo César Brandão Veiga Jardim e Sérgio Atala Dib que se deram ao trabalho de ler, analisar e sugerir modificações necessárias à excelência do trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....	viii
LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS.....	ix
RESUMO.....	x
ABSTRACT.....	xi
1 INTRODUÇÃO	12
2 TRABALHOS.....	26
2.1 TRABALHO 1	26
2.1.1 Objetivos Geral.....	26
2.1.2 Objetivos Específicos	26
2.2 TRABALHO 2	26
2.2.1 Objetivo Geral	26
2.2.2 Objetivo Específico.....	27
3 MÉTODOS	28
3.1 DESENHO DO ESTUDO	28
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	29
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	30
3.4 MEDICAMENTOS DO ESTUDO	31
3.5 HIPOGLICEMIA	32
3.6 DURAÇÃO DO ESTUDO E DATAS DAS CONSULTAS.....	33
3.6.1 Consulta 1 - Pré-Clínicas (Período de Screening).....	33
3.6.2 Consulta 2 - Pré-Clínica (Período de Screening)	34
3.6.3 Consulta 3 - Pré-Clínica (Período de Screening)	34
3.6.4 Consultas 4 a 7 - (Período de Ajuste).....	35
3.6.5 Consulta 8 – Randomização	36
3.6.6 Consultas 9 a 20 - Consultas Pós-Randomização	36
3.6.7 Consulta 21 – Final	37
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
4 PUBLICAÇÕES	39
4.1 ARTIGO 1	39
Resumo	41

Abstract	41
Introduction.....	43
Subjects and methods	44
Results	45
Discussion	47
Final considerations	50
Tables	51
Aknowledgments.....	57
References	58
4.2 ARTIGO 2	60
Abstract.....	60
Introduction.....	62
The Impact of DM on Public Health: Chronic Complications	62
The Impact of DM on the Brazilian Public Health System	63
Glycemic Control of DM in Brazil	64
The Economic Impact of DM on the Public Health System	65
Conclusions	67
Abbreviations	67
Competing Interests	68
Author's Contributions	68
Aknowledgements	68
References	68
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	74
5.1 CONCLUSÃO.....	74
5.2 CONSIDERAÇÕES FINAIS	74
REFERÊNCIAS.....	76
ANEXOS	84
Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética	84
Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	86
Anexo 3 – Normas de Publicação dos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia	96
Anexo 4 – Normas de Publicação: Diabetology & Metabolic Syndrome	103
Anexo 5 – Outros Anexos Específicos de Cada Pesquisa	124

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 - Medicamento teste	31
Tabela 2 - Medicamento referência	31
Figura 1 - Embalagem da Insulina NPH	32
[Publicação] Table 1- Mean, median and standard deviation of the main variables at the beginning of the study	51
[Publicação] Table 2 - Descriptive analysis of the demographic characteristics by gender in each variable evaluated at the end of phase 1 (C7, pre-randomization) ...	52
[Publicação] Table 3 - Comparison of the glycemic profile of the general group before and after the consults in phase 1 (run in); C3 vs. C7.....	54
[Publicação] Table 4 - Comparison of the different variables between the two insulin groups, obtained after phase 1 (run in) (C8)	55
[Publicação] Table 5 - Comparison of the glucose profiles obtained with the two insulin formulations between the first consult after randomization (C8) and the final consult (C21).....	55
[Publicação] Table 6 - Comparison of means (end point) adjusted by the least squares method after an analysis of covariance with a baseline correction for the different variables.	56

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEP - Comitê de Ética em Pesquisa
CNS/MS - Conselho Nacional de Saúde / Ministério da Saúde
CONEP - Conselho Nacional de Ética e Pesquisa
DM1 - Diabetes mellitus tipo 1
DM2 - Diabetes mellitus tipo 2
ESCU DI - Estudo dos Custos do Diabetes no Brasil
GAD - Glutamic Acid Decarboxylase
Gama GT - Gama Glutamyl Transferase
GD - Glicemia ao Deitar
HbA1c - Hemoglobina glicada
HIV - Human Immunodeficiency Virus
HPLC - High Performance Liquid Chromatography
ICF - Instituto de Ciências Farmacêuticas
IMC - Índice de Massa Corpórea
NPH - Neutral Protamine Hagedorn
OMS - Organização Mundial da Saúde
SPSS-15 - Statistical Package of Social Science
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGO - Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP - Transaminase Glutâmico Pirúvica
TSH - Thyrotropin Stimulating Hormone
TXA₂ - Tromboxano A₂
UKPDS - United Kingdom Prospective Study
βHCG - Beta Human Chorionic Gonadotropin

RESUMO

Fundamento: O número de pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) no Brasil tem, nas últimas décadas, aumentado substancialmente e a terapia insulínica é necessária em uma grande parcela desta população com a finalidade de adquirir controle glicêmico adequado. **Objetivo:** Avaliar o controle glicêmico obtido com a insulina humana recombinante NPH – Gansulin e compará-la com o da insulina humana NPH – Humulin N[®] em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). **Sujeitos e métodos:** Estudo prospectivo, duplo cego, randomizado, paralelo e monocêntrico com 37 indivíduos portadores de diabetes tipo 2, em uso de insulina NPH. Para as análises estatísticas foram utilizados: o teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer, o teste de comparação pareada de Wilcoxon e o teste Chi-Square. Foi considerado como nível de significância o valor inferior a 5% ($p < 0,05$). **Resultados:** As insulinas NPH Humulin e Gansulin apresentaram reduções semelhantes da HbA1c ao final do estudo, quando comparadas aos valores iniciais. A HbA1c inicial de 7,91% do grupo Humulin foi reduzida para 6,56% ($p < 0,001$), enquanto que na do Gansulin, a redução foi de 8,18% para 6,65% ($p < 0,001$). Ao final do estudo não houve diferença significativa entre os valores de hemoglobina glicada ($p = 0,2410$), glicemia jejum ($p = 0,9257$) e glicemia ao deitar ($p = 0,3906$) entre os dois tipos de insulina. Em relação ao número de eventos hipoglicêmicos, não se observou diferença significativa entre as duas insulinas e não foram registrados episódios hipoglicêmicos graves. **Conclusão:** A insulina NPH Gansulin apresentou controle glicêmico semelhante ao apresentado pela insulina humana Humulin N[®] em pacientes com DM2.

ABSTRACT

Background: The number of patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in Brazil has, in recent decades, increased substantially and insulin therapy is often necessary in a large portion of this population in order to achieve appropriate glycemic control.

Objective: To evaluate glycemic control achieved with recombinant human insulin NPH - Gansulin and compares it with human NPH insulin - Humulin N[®] in patients with Type 2 Diabetes Mellitus.

Subjects and methods: A prospective, double-blind, randomized, parallel, single center with 37 individuals with type 2 diabetes using insulin NPH insulin. For statistical analyzes were used: the multiple comparison test of Tukey-Kramer test, Wilcoxon paired comparison test and Chi-Square. It was regarded level of significance value lower than 5% ($p < 0.05$). **Results:** Insulins NPH and Humulin Gansulin showed similar reductions in HbA1c at the end of the study compared to baseline. Initial HbA1c 7.91% in the Humulin group was reduced to 6.56% ($p < 0.001$) at the end of the study whereas in the Gansulin the glycated hemoglobin was reduced from 8.18% to 6.65% ($p < 0.001$). At the end of the study there was no significant difference between the glycated hemoglobin levels ($p = 0.2410$), fasting blood glucose ($p = 0.9257$) and glucose at bedtime ($p = 0.3906$) between the two types of insulin. Regarding the number of hypoglycemic events, there was no significant difference between the two insulins and no severe hypoglycemic episodes were recorded. **Conclusion:** The NPH Gansulin (Insuneo N[®]) presented glycemic control similar to that presented by human insulin Humulin N[®] in patients with DM2. It was considered level of significance value less than 5%.

1 INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus é um grupo heterogêneo de doenças metabólicas caracterizado por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção e/ou ação insulínica. Esta enfermidade é classificada de acordo com sua etiopatogenia em vários tipos, predominando o tipo 1 (DM 1) e o tipo 2 (DM 2).

No DM 1, ocorre uma destruição das células beta, geralmente de origem auto-imune, ocasionando deficiência absoluta de insulina; enquanto no tipo 2, a deficiência deste hormônio é parcial e se associa a graus diferentes de resistência insulínica.

Neste contexto, convém citar um tipo particular de diabetes tipo 1: o Diabetes Latente Auto-imune do adulto ou LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), que é uma forma de doença, que acomete adultos jovens e cuja destruição das células beta e progressão à insulinopenia absoluta ocorre de maneira mais lenta, tornando difícil o diagnóstico diferencial com DM 2. Presume-se que cerca de 10% dos adultos inicialmente diagnosticados como tendo DM 2, na verdade possuem LADA (CERNEA, 2009).

Atualmente, usam-se três critérios na definição de LADA: início na idade adulta a partir da idade mínima de 30 anos; presença de autoanticorpos GADA (Glutamic Acid Decarboxilase Antibody); e a não necessidade do uso de insulina exógena por no mínimo seis meses após o diagnóstico (CERNEA, 2009).

Para dar maior transparência ou clareza a esta introdução, alguns tópicos foram delimitados e analisados com maior objetividade. São eles: **A DEFICIÊNCIA INSULÍNICA & RESISTÊNCIA INSULÍNICA NO DM 2; A INSULINA NO TRATAMENTO DO DM 2; A IMPORTÂNCIA SOCIOECONÔMICA DO DIABETES.**

Sobre a **DEFICIÊNCIA INSULÍNICA & RESISTÊNCIA INSULÍNICA NO DM 2**, podemos ressaltar que inúmeros estudos demonstram que, embora seja a resistência insulínica no músculo a alteração mais precocemente detectável, é a disfunção das células β o principal fator fisiopatológico na gênese do DM 2 e o fator determinante do início da hiperglicemia e progressão para terapia insulínica (PETERSEN, 2012; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013).

Nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado um papel importante do sistema imunológico com seus componentes inflamatórios na etiopatogenia das doenças metabólicas, incluindo a disfunção celular nas ilhotas de Langerhans que são estruturas complexas nas quais células endócrinas são interceptadas por células residentes do sistema imunológico capazes de expressar quimocinas, citocinas e genes que codificam receptores do sistema imune inato. Esta íntima relação entre o sistema endócrino e o imune, tópico modernamente denominado imunometabolismo deve-se à glicotoxicidade, lipotoxicidade, estresse oxidativo e do retículo endoplasmático que desencadeiam um processo inflamatório de baixa intensidade (AHRÉN B, 2013), que podem acelerar a apoptose das células beta, assim como regular negativamente a ação da insulina, agindo tanto no seu receptor quanto em moléculas pós-receptoras, ou seja, mecanismos comuns para explicar a alteração na secreção de insulina e o aumento na resistência ao seu efeito biológico (RACHEK, 2014; MIZQUIER, 2014).

A resposta normal da ilhota pancreática à sobrecarga de carboidratos é a elevação de insulina produzida pelas células beta e a inibição da secreção de glucagon pelas alfa. Entretanto, o referido processo está atenuado em pacientes com diabetes tipo 2 por disfunção de ambas células com aumento progressivo dos

níveis glicêmicos. Atribui-se este fenômeno à redução da massa das células beta funcionantes, em média 4% ao ano (MONNIER, 2006).

Estudos genéticos, em diferentes grupos étnicos, revelam vários polimorfismos de nucleotídeo único comuns (SNPs) associados com diabetes tipo 2 por impacto negativo na função da célula beta (HARRDER, 2013). A mudança na secreção oscilatória da insulina é, possivelmente, o primeiro defeito, com perda na secreção aguda do hormônio ao se iniciar uma refeição contendo carboidratos. Esta primeira fase da secreção insulínica é necessária para utilização da glicose proveniente da refeição e também para sinalizar ao fígado à inibição da produção endógena de glicose, logo após a refeição (STEPPEL, 2004).

Nas fases iniciais da história natural do diabetes tipo 2, os indivíduos são, com frequência, hiperinsulinêmicos devido ao aumento da produção de insulina em resposta à resistência periférica. A hiperglicemia ocorre apesar desta hiperinsulinemia que não é capaz de superar a resistência periférica. Após algum tempo de doença, advém uma diminuição na capacidade máxima de secreção de insulina e, por fim, a falência quase completa da célula beta, o que requer insulinoterapia.

Outro tópico relevante é a **INSULINA NO TRATAMENTO DO DM 2**. Sabe-se que a insulina é um hormônio peptídeo de 51 aminoácidos sintetizado e secretado pelas células β (beta) das ilhotas de Langerhans do pâncreas. É, inicialmente, sintetizada como um precursor, a pró-insulina que sofre um processo de clivagem enzimática resultando em insulina e peptídeo C e esta última desprovida de ação hipoglicemiante (LYRA, 2009). A insulina, quando secretada na circulação portal pelas células beta pancreáticas, tem sua primeira passagem hepática, que é responsável pela degradação de 50% do hormônio; já o peptídeo C, sintetizado em

quantidade equimolares à insulina, não apresenta tal degradação, portanto suas concentrações melhor representam a quantidade de insulina produzida pelo pâncreas (BENNETT, 2001).

A descoberta da insulina é considerada um dos maiores feitos da medicina moderna, dando a Banting e McLeod o prêmio Nobel da Medicina em 1923 (ROSENFELD, 2002), pois permitiu uma melhor compreensão da patogênese do diabetes mellitus e proporcionou uma revolução no seu tratamento, particularmente no DM 1, onde seu uso é imprescindível e deve ser instituído assim que o diagnóstico for realizado. Além disso, o estudo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demonstrou que o tratamento intensivo do DM 1, com três ou mais doses diárias de insulina de ações diferentes, é eficaz para reduzir a frequência de complicações crônicas do DM com diminuição de 76% na incidência de retinopatia, 60% de neuropatia e 39% de nefropatia nos pacientes tratados intensivamente em relação aos tratados de forma convencional (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP 1993). Desta forma, a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), à semelhança da sociedade americana e europeia, sugere que o tratamento do DM 2 seja iniciado, imediatamente, após o seu diagnóstico, com a prescrição de antidiabéticos orais associados à mudança de hábitos de vida como programas nutricionais e de atividade física (BRAZILIAN SOCIETY OF DIABETES, 2010).

Por conseguinte, de acordo com o mecanismo de ação principal, os antidiabéticos podem ser classificados em oito grupos: 1- as biguanidas representadas pela metformina que diminuindo a resistência insulínica no fígado reduz a gluconeogênese hepática; 2 - as glitazonas, agonistas do PPAR- α que melhoram a sensibilidade insulínica nos tecidos adiposo e muscular; 3 - as sulfonilureas e

glinidas que interagindo com receptores presentes nas células β pancreáticas; 4- os inibidores da enzima intestinal alfa-glicosidase cujo único representante é a acarbose; 5- os análogos de GLP-1 (exenatida, liraglutida e lixisenatida) que promovem a supressão de glucagon e aumentam a secreção de insulina de forma dependente da glicose; 6- as gliptinas (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina) inibidores da enzima DPP-4 (Dipeptidil peptidase 4) responsável pela inativação do GLP-1, resultando portanto no aumento do mesmo na circulação; 7- os inibidores dos receptores do co-transportador-2 sódio e glicose (SGLT-2) promotores de glicosúria; 8- as insulinas ou seus análogos. A escolha do medicamento deve levar em conta o estado geral do paciente e as comorbidades presentes, os valores das glicemias de jejum, pós-prandial e da HbA1c, o peso e a idade do paciente, e as possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e contraindicações. Em paciente com glicemia inferior a 200 mg/dl com sintomas leves ou ausentes, o uso de metformina é a primeira escolha, principalmente se o paciente for obeso. Naquele com glicemia de jejum entre 200 e 300 mg/dl e manifestações moderadas da doença, a metformina deve ser associada a outro agente antidiabético. A indicação do segundo medicamento dependerá do predomínio de resistência insulínica ou de deficiência de insulina/falência de célula beta podendo ser um inibidor de DPP-4, ou acarbose ou um dos análogos do GLP-1 ou uma das glitazonas. No paciente com perda ponderal sulfonilureia ou glinida poderiam ser utilizadas. Em paciente com valor glicêmico superior a 300 mg/dl e manifestações graves (perda de peso significativa, desidratação, hipovolemia), a insulinoterapia deve ser iniciada imediatamente (INZUCCHI, 2012).

Com o passar do tempo, a perda progressiva da função das células beta faz com que o controle glicêmico deteriore, apesar da otimização da terapia, ora com

50% dos indivíduos, necessitando de insulina para melhor controle glicêmico no período de 10 anos após o diagnóstico (TURNER, 1999).

O ponto crítico na definição da necessidade do uso de insulina no tratamento do diabetes tipo 2 ou mesmo do uso de um hipotético medicamento para recuperação da função das células produtoras de insulina seria a mensuração da massa de células beta. No entanto, uma importante limitação nos estudos intervencionais em humanos revela que não existe método “padrão ouro” que meça diretamente a massa de células β em vivo. Porém novas técnicas de imagem como tomografia por emissão de positron, ressonância magnética, cintilografia e imagens neurofuncionais estão sendo desenvolvidas como métodos não invasivos para mensuração de células beta (SOUZA, 2006). Enquanto isso, testes metabólicos que medem a secreção de insulina em resposta a diferentes secretagogos como glicose e arginina são usados para avaliação funcional das células beta (ROBERSON, 2007). A dosagem de peptídeo C tem mostrado ser um método de baixa variabilidade e alta reprodutibilidade sendo, assim, recomendado pela American Diabetes Association como o critério adequado a ser usado em pesquisas clínicas para avaliar a capacidade funcional das células beta (PALMER 2004).

A insulina é o medicamento hipoglicemiante mais efetivo conhecido e pode, teoricamente, reduzir a HbA1c aos níveis de controle desejáveis a partir de quaisquer níveis de HbA1c iniciais. Não existem doses máximas acima das quais seus efeitos terapêuticos não ocorram, nem contra-indicações absolutas ao seu uso. As insulinas são classificadas de acordo com sua duração em insulinas basais ou de longa duração e insulinas prandiais ou de curta duração. São consideradas insulinas basais a insulina protamina Hagedorn (NPH) e os análogos glargina, detemir e degludec, observando que esta última ainda não está disponível no mercado

brasileiro; e, incluem-se entre as insulinas prandias a insulina regular e os análogos lispro, asparte e glulisina. A diferença entre insulinas e análogos reside no fato de que as moléculas das primeiras são produzidas pela biotecnologia de DNA recombinante similares às secretadas, fisiologicamente, pelas células betas do pâncreas; enquanto os análogos de insulina sofrem alterações nos tipos e sequências de aminoácidos para promover específicas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas terapeuticamente importantes (HIRSCH, 2005; KURTZHALS, 2007).

Insulina basal é a denominação para preparados de ação intermediária ou prolongada injetados uma ou duas vezes ao dia, objetivando insulinização adequada nos períodos interprandiais e noturnos. A insulina basal ideal deveria resultar em níveis adequados de glicemia durante os períodos de jejum e sua dose é, geralmente, ajustada de acordo com o padrão glicêmico de jejum ao despertar. E insulinas prandiais são aquelas de curta duração e rápida absorção, administradas logo antes das refeições objetivando valores de glicose sanguínea pós-prandiais adequados, de forma que as suas titulações são determinadas pelos padrões glicêmicos obtidos na segunda hora pós-alimentação (RODBARD, 2007).

Atualmente, existem no Brasil 3 tipos de insulina basal: Neutral Protamine Hagedorn (NPH), Glargina e Detemir, os dois últimos sendo análogos que pelas mudanças na sequência de aminoácidos apresentam farmacocinéticas e farmacodinâmicas particulares com perfis de ação mais homogêneos, prolongados e com menor variabilidade do que a NPH (RIDDLE, 2003; ROSENSTOCK, 2008; PHILIS-TSIMIKAS, 2008). Apesar destes fatos, a eficácia das três insulinas é semelhante na redução das glicemias de jejum e da HbA1c e a principal vantagem no uso dos análogos é a menor incidência de eventos hipoglicêmicos,

principalmente os noturnos, visto que, frequentemente, a insulina de ação prolongada é aplicada ao deitar (HORVATH, 2007). Além disso, vários estudos têm demonstrado menor ganho de peso com uso da insulina detemir, quando comparada com glargina ou NPH, embora maior quantidade da detemir fosse necessária para atingir semelhantes metas glicêmicas (SWINNEN, 2011). As insulinas prandiais incluem a insulina regular humana e três análogos de rápida ação: lispro, aspart e glulisina. Em estudos clínicos controlados, as diferenças nas reduções de glicemias pós-prandiais e HbA1c favorecem os análogos de maneira discreta (PLANK, 2005).

Os análogos de insulina prandial possuem início de ação mais rápida e com menor duração do efeito, de modo a permitir assim uma maior flexibilidade na aplicação da insulina em relação às refeições, assim como menor potencial de hipoglicemia entre 3 e 6 horas após a injeção (HOME, 2012).

Ao se decidir pela insulinoterapia no paciente com DM 2, a medicação oral deve ser mantida na mesma dose ou, eventualmente reduzida, iniciando-se com insulina basal, à noite, com a dose entre 0,1-0,2UI/kg/dia, aumentando-a gradualmente de acordo com os valores da glicemia de jejum ao despertar, observando que a maioria dos pacientes necessitam de doses entre 0,4 a 0,7 UI/kg/dia. Já uma segunda dose de insulina, antes do café da manhã, deve ser considerada em duas situações distintas: nos pacientes que apresentam hipoglicemia noturna, quando a dose de insulina deve ser dividida em duas aplicações e nos que estão com glicemias capilares pela manhã dentro da normalidade, mas com persistentes hiperglicemias antes do almoço ou jantar, quando então se adiciona a segunda injeção, geralmente iniciando com aproximadamente 4 a 6 U e ajustando em 2 U a cada 3 dias. Nos pacientes que persistem com hiperglicemia, apesar do uso de insulina basal 2 vezes ao dia, pode-se partir para insulinização plena, ou seja, com o acréscimo de insulina prandial rápida

(regular) ou ultrarrápida (lispro, asparte ou glulisina) antes das refeições (DAVIES, 2005; PHILIS-TSIMIKAS, 2006; BLONDE, 2009).

E para finalizar, cumpre analisar a **IMPORTÂNCIA SOCIOECONÔMICA DO DIABETES**. Segundo a Organização Mundial de Saúde, o perfil sanitário mundial está se alterando com rapidez, principalmente nos países em desenvolvimento, em razão do aumento do número de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Inclusive em 2008, dos 57 milhões de óbitos ocorridos no mundo, 36 milhões ou 63% deles tiveram as DCNT como causa principal (ALWAN 2010). O diabetes faz parte deste grupo de enfermidades, como também é um importante fator de risco para eventos cardiovasculares ateroscleróticos responsáveis por 65 a 80% das mortes na população diabética (SARWAR, 2010). Acrescenta-se também que o diabetes é a principal causa de amputações de membros inferiores (SPILCHLER, 1998), bem como de cegueira adquirida (GROSS, 2005).

Além disso, o número de pessoas com diabetes tem aumentado, nas últimas décadas, devido à associação de inúmeros fatores, como: crescimento populacional, mudança nos hábitos alimentares, redução da atividade física, alta prevalência da obesidade e maior longevidade das pessoas. Segundo estudo multicêntrico de base populacional conduzido em 1998 em nove capitais de estados brasileiros, a prevalência de diabetes em população urbana, entre 30 e 69 anos de idade era de 7,6% e que apenas 53% dessas pessoas tinham conhecimento prévio da doença, ou seja, 46% dos casos existentes desconheciam o diagnóstico (MALERBI, 1992). A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), baseando-se no Censo IBGE 2010, calcula que o número atual de pacientes com diabetes, no Brasil, é superior a 12 milhões (www.endocrino.org.br). Este número coloca o Brasil como quinto colocado no ranking mundial de prevalência em diabetes. À frente do Brasil estão, em ordem

decrecente, Rússia, Estados Unidos, China e Índia. E no mundo, em 2010, o número de diabéticos chegou a, pelo menos, 285 milhões e o número de indivíduos com tolerância a glicose reduzida, que é a principal característica de um quadro pré-diabético, a 344 milhões. Acredita-se que esses números subirão para 438 milhões e 472 milhões, respectivamente, até 2030 (www.idf.org).

Dados recentes do Ministério da Saúde mostram que o diabetes é a quinta causa de mortalidade entre os brasileiros e diretamente responsável por 5,2 % dos óbitos brasileiros, assim como fator de risco indireto para doenças do aparelho circulatório (DAC) que respondem por 31,3% da mortalidade em nosso país (SCHMIDT, 2011).

Dados preliminares oriundos de estudo epidemiológico nacional (MENDES, 2010) mostram que apenas 24% dos pacientes brasileiros com diabetes possuem valores de HbA1c abaixo do recomendado ($HbA1c < 7\%$). Ademais, pesquisa mais recente (VIANA, 2013) envolvendo 14 centros de atendimento, em cinco regiões do Brasil, no total de 5,750 pacientes, mostra média de HbA1c de $8,6 \pm 2,2\%$, com maiores valores nas regiões Norte ($9,0 \pm 2,6\%$) e Nordeste ($8,9 \pm 2,4\%$) e menores nas regiões Sudeste ($8,4 \pm 2,1\%$), Sul ($8,3 \pm 1,9\%$) e Centro Oeste ($8,1 \pm 2,0\%$) com apenas 26% dos pacientes apresentando $HbA1c < 7,0\%$. E apesar do sistema de saúde pública no Brasil incluir o fornecimento gratuito de medicamentos antidiabéticos como sulfonilureias, metformina e insulina, tais medidas ainda são insatisfatórias para um melhor glicêmico (PUSTAI, 2013). Por outro lado, dados do United Kingdom Diabetes Prospective Study (TURNER, 1998) mostram que pacientes randomizados para o grupo de controle glicêmico rígido ($HbA1c < 7,0\%$), por 10 anos, obtiveram uma redução de 15 a 33% no risco de infarto do miocárdio de 13 a 27% na mortalidade, comparados ao grupo convencional ($HbA1c > 7,9\%$).

O impacto econômico do diabetes é grande em, praticamente, todas as partes do mundo, pois os custos acarretados consomem uma parcela expressiva dos gastos em saúde. Na Europa, um paciente com diabetes custa aproximadamente 3.000 euros por ano, com 7% desta cifra gastos com medicamentos antidiabéticos (JÖNSSON, 2002). Nos Estados Unidos, dados de 2012 mostram gasto anual total com diabetes de US\$245 bilhões, dos quais US\$176 bilhões em custos diretos e US\$69 bilhões pela redução na produtividade (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013).

Desta forma, os custos financeiros dos pacientes com diabetes são até três vezes maiores que com aqueles que não são afetados por essa doença, de modo a constituir um desafio aos órgãos de saúde pública (RUBIN 1994). O benefício da relação de um controle glicêmico rígido, sob a perspectiva social, já foi estabelecida por inúmeros autores (GRAY, 2000; LAURITZEN, 2000; GAED, 2008) e vários estudos têm demonstrado benefícios financeiros com a redução da HbA1c e das complicações crônicas do diabetes, por período de uma ou mais décadas (CARO, 2002; CHIN 2004; 2007; POSTMA 2009; EGGLESTON 2009). Assim, calcula-se que a redução dos valores da HbA1c para os valores médios de 7,0%, na população americana portadora de diabetes tipo 1 e 2, traria uma redução entre U.S. \$ 35 a 50 bilhões em gastos médicos relacionados às complicações crônicas do diabetes, no período de 20 anos, porém apenas 20% nos primeiros cinco anos, de forma a demonstrar que os benefícios financeiros ocorriam a longo prazo (MINSHALL, 2005). De forma paralela, estudo prospectivo, comparativo, de seguimento farmacoterapêutico, em pacientes com DM2, realizado em centros de saúde comunitários brasileiros, demonstrou que a redução de 1% dos valores de HbA1c pode ser implementada com investimento anual médio de R\$456,05 por paciente,

com inclusão de medicamentos e monitorização glicêmica com fitas reagentes (CORRER, 2009). Isto nos permite inferir que o tratamento possui alto custo para os cofres públicos e que medidas para a redução destes gastos são necessárias.

No Brasil, são escassos os estudos que avaliam o impacto econômico do diabetes que inclui, além dos gastos diretos, aqueles por despesas com licenças médicas, absenteísmo e aposentadorias precoces (ROSA, 2008). Mesmo assim, o Estudo dos Custos do Diabetes no Brasil (BAHIA, 2011) coletou dados relacionados aos custos diretos e indiretos do diabetes em oito cidades brasileiras em 2007. Desta pesquisa, registrou-se que o custo anual por paciente ambulatorial foi de US\$2108, dos quais 63,3% em custos diretos e destes, a maior despesa ocorreu com a compra de medicamentos (48,2%).

Ainda relevante é o estudo realizado em centro ambulatorial comunitário na cidade de Pelotas-RGS (ASSUNÇÃO, 2002) ter revelado que 41% dos pacientes não utilizavam de maneira adequada a dose prescrita dos antidiabéticos orais, levando-os, possivelmente, a um controle glicêmico inadequado e a eventual necessidade do uso mais precoce de insulina, na maioria das vezes a de ação prolongada.

Antes da metade da década de 70, as preparações de insulina comercialmente disponíveis eram de origem suína, bovina ou mistura de ambos que continham contaminantes como proinsulina, glucagon, polipeptídeos pancreáticos, somatostatina, polipeptídeos pancreáticos, somatostatina e peptídeos intestinais vasoativos. Durante as décadas de 80 e 90, com o advento da tecnologia de recombinação do DNA, surgiram os primeiros estudos na tentativa de se iniciar a produção da insulina humana com destaque aos trabalhos pioneiros dos brasileiros Nascimento e Mares-Guia (NASCIMENTO, 1996). O advento da insulina humana

pela tecnologia do DNA recombinante beneficiou o tratamento do diabetes tanto no aspecto socioeconômico ao propiciar a fabricação de quantidades ilimitadas deste hormônio independente do suprimento da matéria prima animal (pâncreas de suínos e bovinos), e médico por ser preparados sem contaminantes, baixo grau de antigenicidade, pH neutro que melhora a solubilidade e estabilidade permitindo o armazenamento por tempo prolongado (KEEN, 1980; JOHNSON, 1983). Posteriormente, através de mudanças nos tipos e sequências de aminoácidos, duas indústrias farmacêuticas criaram duas novas formulações de insulina de perfis de ação mais homogêneos, prolongados e com menor variabilidade do que a NPH, as insulinas glargina e levemir (RIDDLE, 2003; ROSENSTOCK, 2008; PHILISTSIMIKAS, 2008; OWENS, 2014). Estas insulinas, quando comparadas à NPH, mostraram menores índices de hipoglicemia, porém controle glicêmico, avaliado pelos valores de HbA1c, semelhante (HORVATH, 2007) com a desvantagem de serem de maior custo (até 13 vezes maior), fator que as desqualificam como primeira escolha no tratamento de pacientes com DM 2, principalmente no sistema de saúde pública (GILL, 2010).

No momento, a insulina NPH tem sua produção no mundo praticamente restrita a duas indústrias farmacêuticas (Lilly e Novo-Nordisk) fabricantes das insulinas Humulin N e Novolin N de nacionalidades americana e dinamarquesa. No entanto, dois outros produtores participam, marginalmente, deste rico mercado da saúde: a ucraniana Indar e a chinesa Dongbao. E anotamos que até 2002, o Brasil fazia parte do seleto grupo de países produtores de insulina, representado pela empresa Biobras responsável por 80% das vendas de insulina no solo brasileiro. Porém a referida empresa foi vendida para Novo-Nordisk e o país voltou à condição de importador de insulina (NOVO-NORDISK, 2014).

O preço cobrado por frascos de insulina apresenta enormes variações entre indústrias produtoras e os diferentes países consumidores. Estudo do Health Action International (HAI) realizado em 60 países revelou que o preço de um frasco de insulina NPH ou Regular de 10 ml vendido ao consumidor variou de US\$1,55 no Irã a US\$76,69 na Austria, diferença de quase 5.000% (HAI, 2010). Assim, em 2012, através da portaria 837, de 18 de abril de 2013, o Ministério de Saúde definiu as diretrizes e critérios para o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) que estabeleceu normas para fabricação de produtos e bens, enquadrado nos grupos de produtos biológicos ou biotecnológicos de origem humana ou animal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). E, imediatamente, após a divulgação da portaria, o governo divulgou, pelos meios de comunicação, a notícia da associação do Instituto de Tecnologia em Fármaco (Farmanguinhos), ligado a Fiocruz, com o laboratório ucraniano Indar, para usufruir do processo de transferência de tecnologia, com o intuito de dar início à fabricação de insulina, em escala industrial, no Brasil, a partir de 2016, o que resultará em uma economia para os cofres públicos da união de R\$ 800 milhões (GI CIÊNCIA E SAÚDE, 2013).

Outra opção é a insulina NPH Gansulin produzida pela indústria farmacêutica chinesa Donbao, vendida em mais de 20 países, com eficácia não inferior a insulina glargina (QUIN, 2012), que poderá permitir, se comprovada eficácia e segurança semelhante às insulinas NPH disponíveis no mercado brasileiro, a competição de preços e a redução dos custos.

2 TRABALHOS

2.1 TRABALHO 1

2.1.1 Objetivo Geral

Determinar a segurança e a eficácia de uma nova insulina humana recombinante NPH, em comparação com a Insulina Humulin N disponível no mercado farmacêutico brasileiro, em uma população de pacientes com DM 2.

2.1.2 Objetivos Específicos

Comparar os parâmetros de controle glicêmico e de eventos hipoglicêmicos entre os dois grupos estudados:

- HbA1c;
- glicemias de jejum e ao deitar;
- número total de eventos hipoglicêmicos;
- número total de eventos hipoglicêmicos sérios.

2.2 TRABALHO 2

2.2.1 Objetivo Geral

Revisão sistemática da literatura médica demonstrando a importância do impacto da enfermidade DM na saúde das nações com ênfase no Brasil incluindo

além do impacto negativo no bem estar do indivíduo o negativo peso sócio-econômico na sociedade.

2.2.2 Objetivo Específico

Sugestão de estratégias para melhorar os cuidados dos pacientes com DM nos 3 níveis de atenção (primário, secundário e terciário) através da otimização dos recursos matérias e humanos disponíveis.

3 MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana e Animal do Hospital Geral de Goiânia, protocolo ICF CLI 002/06, no dia 14 de novembro de 2006, com emenda 001, aprovada em 7 de maio de 2007 e emenda 002, aprovada em 11 setembro de 2007.

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo prospectivo, duplo cego, randomizado, paralelo e monocêntrico, com randomização realizada por sorteio de acordo com o número de inclusão. A população deste estudo consistiu de pacientes adultos com diabetes tipo 2 em uso de insulina NPH, recrutados por anúncio publicitário, após aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), veiculado em dois jornais da cidade.

O estudo se dividiu em dois períodos, o primeiro, ou período de ajuste de dose, com duração de três semanas, quando todos pacientes incluídos no estudo foram tratados com insulina Humulin N[®] com o objetivo de encontrar o melhor controle glicêmico possível através de ajustes de doses baseadas na média glicêmica capilar dos três dias anteriores à consulta. O ajuste da insulina NPH administrada antes do jantar baseava-se na média glicêmica do jejum a fim de alcançar valores entre 70 e 100mg/dl, enquanto que o ajuste da insulina administrada antes do café da manhã era de acordo com a média glicêmica, ao deitar, com o intuito de atingir valores entre 70 e 120mg/dl. E o segundo período, logo após as três semanas de ajustes de doses, quando os pacientes foram

randomizados aos dois braços do estudo: grupo controle e grupo teste, com visitas semanais por mais 15 semanas.

Os dados foram armazenados e estruturados no programa Excel Microsoft para posterior análise no software SPSS-15 (Statistical Package of Social Science). O Teste de Comparações Múltiplas de Tukey-Kramer foi usado para avaliar a informação geral dos grupos para o fator insulina. Para avaliar a influência das insulinas no perfil glicêmico, utilizou-se o teste de comparação pareada de Wilcoxon e para a análise dos eventos hipoglicêmicos aplicou-se o teste Likelihood Ratio Chi-Square. Foi considerado como nível de significância o valor 5% ($p < 0,05$).

3.2 CRITERIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos, nesta pesquisa, os voluntários:

- a) com idades entre 18 e 60 anos, independente do sexo;
- b) diagnosticados como portadores de Diabetes tipo 2, há mais de um ano, pelos critérios da OMS;
- c) em tratamento com insulina NPH;
- d) com Hemoglobina Glicada (HbA1c) entre 7,5 e 10%;
- e) que, livremente, aceitaram e assinaram o termo de consentimento, após todos os elementos essenciais do protocolo terem sido lidos e esclarecidos.

3.3 CRITERIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos, nesta pesquisa, os voluntários:

- a) que participaram de qualquer estudo experimental ou que ingeriram qualquer droga experimental, no último ano;
- b) em uso de glicocorticóide sistêmico ou parenteral, há mais de duas semanas ou que tiveram recebido tal tratamento dentro dos três meses que antecederam a primeira consulta;
- c) com função renal comprometida demonstrada por creatinina sérica maior que 1,5 mg/dl ou em programa dialítico ou com história de transplante renal;
- d) com sintomas ou sinais ou evidência laboratorial de doença hepática;
- e) do sexo feminino, com exame de β HCG positivo ou com intenção de engravidar ou não usando método contraceptivo oral ou em período de amamentação;
- f) com hipoglicemias recorrentes importantes;
- g) portadores de enfermidade psiquiátrica, cardiovascular, neurológica, endócrina ou qualquer outra doença sistêmica relevante, que, na opinião do investigador, pudesse prejudicar a implementação do protocolo ou a interpretação de seus resultados;
- h) com histórico de abuso de álcool ou drogas ilícitas nos últimos dois anos;
- i) com hipersensibilidade conhecida ou alergia à insulina ou qualquer excipiente do medicamento;
- j) que sofreram transfusão de sangue ou perda de sangue importante nos três meses que antecederam a primeira visita;
- k) portadores de hemoglobinopatia;
- l) com história de acidose metabólica incluindo cetoacidose diabética;

- m) com ciclo do sono ou vigília irregular em razão de atividades profissionais (trabalhadores noturnos);
- n) com dosagem de anticorpo Anti-GAD positiva;
- o) com qualquer outra condição que, no julgamento do investigador, possa impedi-lo de participar do estudo.

3.4 MEDICAMENTOS DO ESTUDO

Foram usados dois tipos de medicamentos: NPH Gansulin (tabela 1), medicamento teste, e a Insulina Humulin N[®] (tabela 2), disponível no mercado farmacêutico brasileiro, há décadas.

Tabela 1 - Medicamento teste

AMOSTRAS FORMULAÇÃO TESTE	
Medicamento:	Gansulin
Fabricante:	Tonghua Dongbao Pharmaceutical Co.Ltda
	N° 1, Dongbao Street, Dongbao Xincun, Tonghua County, Jilin
Endereço do fabricante:	Province, CEP: 134123
Importador:	Laboratório Neo Química Ltda
Endereço do Importador:	VPR-1 Quadra 2-A Módulo 4 DAIA. Anápolis-Go
Princípio Ativo:	Insulina humana NPH
Forma Farmacêutica:	Suspensão injetável
Concentração:	100UI/mL
Número do lote:	0705001
Data de fabricação:	14/05/2007
Data de validade:	13/05/2009
Observações:	Conservar em temperatura de 2 a 8°C, protegido da luz.

Tabela 2 - Medicamento referência

AMOSTRAS FORMULAÇÃO REFERÊNCIA	
Medicamento:	Humulin N [®]
Fabricante:	Eli Lilly do Brasil Ltda.
Endereço:	Av. Morumbi, n.º 8264, São Paulo-SP
Princípio Ativo:	Insulina humana NPH
Forma Farmacêutica:	Suspensão injetável
Concentração:	100UI/mL
Número do lote:	A374755
Data de fabricação:	02/2007
Data de validade:	01/2009
Observações:	Conservar em temperatura de 2 a 8°C, protegido da luz.

A insulina humana NPH teste ou referência foi administrada uma e/ou duas vezes ao dia (antes do café da manhã e/ou antes, do jantar) associada à metformina em dosagem diária mínima de 500mg. Os fármacos foram revestidos por uma estrutura de cartonagem com revestimento plástico inviolável (figura 1), com idêntica apresentação, de forma a impedir a distinção pelo voluntário, de qual fármaco estaria utilizando. Este revestimento apresenta abertura lateral para controle de volume do recipiente, bem como da apresentação do produto conforme as características adequadas de uso.



Figura 1 - Embalagem da Insulina NPH

3.5 HIPOGLICEMIAS

Os eventos hipoglicêmicos foram definidos e classificados pelos critérios da ADA (ADA-2013) como :

- 1) Hipoglicemia grave: evento que necessita da assistência de outra(s) pessoa(s) com administração de carboidratos, glucagon ou qualquer outra

medida terapêutica. Medida da glicemia pode não ser disponível, mas a recuperação neurológica é considerada evidência que o evento foi induzido pela baixa concentração da glicose plasmática.

- 2) Hipoglicemia sintomática documentada : evento com sintomas típicos de hipoglicemia acompanhado de glicemia plasmática mensurada ≤ 70 mg/dl.
- 3) Hipoglicemia assintomática : evento não acompanhado dos sintomas típicos de hipoglicemia, mas com glicemia mensurada ≤ 70 mg/dl.
- 4) Provável hipoglicemia sintomática : evento com sintomas típicos de hipoglicemia mas sem a mensuração da glicemia.
- 5) Pseudo hipoglicemia : evento com qualquer sintoma típico de hipoglicemia, mas com mensuração glicêmica > 70 mg/d.

3.6 DURAÇÃO DO ESTUDO E DATAS DAS CONSULTAS

O estudo durou 21 semanas composta de vinte e uma (21) consultas semanais: as três primeiras foram denominadas consultas pré-clínicas e as dezoito (18) restantes de consultas, observando uma semana de intervalo entre elas.

3.6.1 Consulta 1 - Pré-clínicas (Período de *screening*)

Durante a consulta 1 ao voluntário apto ao estudo, foram feitas a leitura e a explicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Após o esclarecimento de todas as dúvidas, bem como com a assinatura do TCLE, deu-se a continuidade dos procedimentos do estudo e foram agendados a data e o horário da consulta 2.

3.6.2 Consulta 2 - Pré-clínica (Período de *screening*)

Nesta consulta, obteve-se a história clínica, como também realizou-se o exame físico com encaminhamento do paciente para a produção dos seguintes exames:

- a) eletrocardiograma (12 derivações);
- b) hemograma completo;
- c) exames bioquímicos: uréia, creatinina, transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), gama glutamil transferase (Gama GT) e ácido úrico;
- d) hemoglobina glicada (HbA1c);
- e) glicemia em jejum (GJ) e ao deitar (GD);
- f) peptídeo C;
- g) anticorpo anti-GAD;
- h) exame de urina tipo I;
- i) β HCG para mulheres.

3.6.3 Consulta 3 - Pré-clínica (Período de *screening*)

Nesta consulta, os resultados dos exames laboratoriais e eletrocardiograma foram avaliados pelo médico investigador com tomada de decisão quanto à permanência ou não do voluntário no estudo, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Para os voluntários que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão foram marcadas visitas para o início da fase clínica do estudo.

3.6.4 Consultas 4 a 7 - (Período de ajuste)

Estas quatro consultas corresponderam à fase de ajuste de dose que antecedeu a randomização dos pacientes. Durante esta fase, as doses da insulina foram reajustadas, com a finalidade de obter o melhor controle glicêmico possível e a homogeneização da população de estudo. A insulina NPH administrada aos voluntários, durante a fase 1, foi a Humulin N[®] do Laboratório Eli Lilly.

Os ajustes foram feitos pelo médico, semanalmente, levando-se em conta a média glicêmica dos três dias anteriores. O dia da semana a fazer o ajuste foi resolvido na consulta médica inicial, juntamente com a aquiescência do paciente. Os ajustes foram realizados durante a consulta da seguinte maneira: a) ajuste da insulina administrada ao deitar de acordo com a média glicêmica pré-prandial do café da manhã a fim de alcançar uma meta glicêmica de 70 – 100mg/dl; b) ajuste da insulina administrada antes do café da manhã de acordo com a média glicêmica ao deitar.

Na consulta 4, foi iniciado o período de ajuste de dose de insulina, quando cada voluntário recebeu orientações sobre o uso da insulina com inclusão da dose, maneira de aplicação, horários de administração, assim como monitorização glicêmica, eventos adversos e entrega do Diário do Voluntário e da Cartilha de Informações ao Diabético. Ainda, durante esta consulta também foi realizada a orientação dietética por nutricionista especializada na área de diabetes.

Nas consultas 5, 6 e 7, os voluntários compareceram para o “download” das monitorizações, realizadas ao longo da semana anterior, com mudanças na dose da insulina, de acordo com protocolo proposto e registro de efeitos adversos ou eventos hipoglicêmicos que puderam ter ocorridos.

3.6.5 Consulta 8 - Randomização

Nesta consulta, os voluntários compareceram com os seus aparelhos de monitorização glicêmica para realização do “download” das monitorizações realizadas ao longo da última semana e com o Diário do Voluntário.

Também foram feitas a avaliação e a orientação dos voluntários para entrada na próxima fase do estudo, de modo a considerar os registros de eventos adversos, eventos hipoglicêmicos, medicamentos concomitantes utilizados, aderência aos procedimentos do estudo e avaliação dos exames laboratoriais colhidos na visita 7, sempre observando os critérios de inclusão e exclusão.

Em seguida, a população do estudo foi, randomicamente, dividida em dois grupos: o que permaneceu com insulina NPH Humulin N (Grupo 1 ou teste), e o que teve a insulina trocada para Gansulin N imediatamente após a fase 1 (Grupo 2 ou referência). A insulina, teste ou a de referência, foi administrada uma e/ou duas vezes ao dia (antes do café da manhã e/ou ao deitar) associada ao fármaco que já estava sendo utilizado.

3.6.6 Consultas 9 a 20 - Consultas pós-randomização

Durante estas consultas, procedeu-se o “download” das monitorizações realizadas ao longo da semana anterior e a leitura do Diário do Voluntário com discussão das possíveis mudanças de dose da insulina de acordo com os critérios estabelecidos pelo protocolo, além da mensuração dos sinais vitais e das medidas antropométricas.

Nas consultas de números pares, ocorreram também consultas com a nutricionista.

3.6.7 Consulta 21 - Final

Nesta última consulta do estudo, os voluntários compareceram com os seus aparelhos de monitorização glicêmica com o “download” das monitorizações realizadas ao longo da última semana. Também trouxeram o Diário do Voluntário; os frascos de insulina que estavam sendo utilizados, devidamente acondicionados e refrigerados nos mesmos recipientes térmicos que lhes foram entregues na ocasião das consultas anteriores; e as caixas de metformina contendo os blísteres utilizados.

Durante a visita final, realizou-se uma consulta com o co-investigador médico, quando foram feitos a avaliação do estado geral do voluntário e o exame físico. Também foram realizados os exames laboratoriais pós-estudo, bem como avaliados os possíveis efeitos adversos. Além disso, os voluntários receberam orientações sobre a importância da manutenção do controle glicêmico e da procura do centro de pesquisa, caso ocorresse alguma reação que julgassem originadas da pesquisa clínica.

3.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para as análises estatísticas foram utilizados: o teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer, o teste de comparação pareada de Wilcoxon e o teste Chi-Square. Foi considerado como nível de significância o valor inferior a 5% ($p < 0,05$).

Após a finalização do estudo, os referidos voluntários foram encaminhados ao Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral de Goiânia para a continuação de seus cuidados de saúde.

4 PUBLICAÇÕES

Artigo 1 – Estudo Comparativo entre duas Insulinas Humanas Recombinantes NPH no Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2 (*Comparative study between two Recombinant Human Insulins NPH in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus*).

Autores: Nelson Rassi¹, Sandra Maria Campos Teixeira de Moraes², Adriana Ganam Alves², Daniela Cunha Cavaleiro², Josianny Mesquita Moreira², Karini Bruno Bellório², Fernanda Cruvinel de Abreu², Paulo Roberto Mendonça Prata¹, Leonardo de Souza Teixeira², Salvador Rassi³,

Descritores: Estudo comparativo, Insulina NPH, diabetes mellitus tipo 2, hemoglobina glicada, saúde pública. (*Keywords: Comparative Study, NPH Insulin, type 2 diabetes mellitus, glycosylated hemoglobin A, public health*).

Revista: Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.

Aceito para publicação em 24 novembro 2014

¹ Hospital Geral de Goiânia Alberto Rassi.

² Instituto Ciências Farmacêuticas.

³ Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás.

Estudo Comparativo entre duas Insulinas Humanas Recombinantes NPH no Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2 (*Comparative Study between Two Recombinant Human NPH Insulin formulations for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus*).

Nelson Rassi¹, Sandra Maria Campos Teixeira de Moraes³, Adriana Ganam Alves¹, Daniela Cunha Cavalheiro³, Josianny Mesquita Moreira³, Karini Bruno Bellório³, Fernanda Cruvinel de Abreu³, Paulo Roberto Mendonça Prata¹, Leonardo de Souza Teixeira³ and Salvador Rassi²

¹ Alberto Rassi General Hospital of Goiania (*Hospital Geral de Goiânia Alberto Rassi*). Goiânia, Brasil

² Medical School, Federal University of Goiás (*Universidade Federal de Goiás - UFG*). Goiânia, Brasil

³ Pharmaceutical Sciences Institute (*Instituto de Ciências Farmacêuticas - ICF*).Goiânia, Brasil

Corresponding author: Nelson Rassi, Rua T-38 n° 232 Setor Bueno, Goiânia-Go 74223042

nrassi@brturbo.com.br 62-30967412 cel: 9224029

Descritores: Estudo comparativo, Insulina NPH, diabetes mellitus tipo 2, hemoglobina glicada, saúde pública

Keywords: comparative study, NPH insulin, type 2 diabetes mellitus, glycated hemoglobin A, public health

Word count: 3015

Article type: Original Article

RESUMO

Objetivo: Avaliar o controle glicêmico obtido com a insulina humana recombinante NPH – Gansulin e compará-la com o da insulina humana NPH – Humulin N[®] em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2.

Sujeitos e métodos: Estudo prospectivo, duplo cego, randomizado, paralelo e monocêntrico com 37 indivíduos portadores de diabetes tipo 2, em uso de insulina NPH. Para as análises estatísticas foram utilizados: o teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer, o teste de comparação pareada de Wilcoxon e o teste Chi-Square. Foi considerado como nível de significância o valor inferior a 5% ($p < 0,05$). Resultados: As insulinas NPH Humulin e Gansulin apresentaram reduções semelhantes da HbA1c ao final do estudo quando comparadas aos valores iniciais. A HbA1c inicial de 7,91% do grupo Humulin foi reduzida para 6,56% ($p < 0,001$) enquanto que na do Gansulin a redução foi de 8,18% para 6,65% ($p < 0,001$). Ao final do estudo não houve diferença significativa entre os valores de hemoglobina glicada ($p = 0,2410$), glicemia jejum ($p = 0,9257$) e glicemia ao deitar ($p = 0,3906$) entre os dois tipos de insulina. Em relação ao número de eventos hipoglicêmicos, não se observou diferença significativa entre as duas insulinas e não foram registrados episódios hipoglicêmicos graves. Conclusão: No presente estudo a insulina NPH Gansulin apresentou controle glicêmico semelhante ao apresentado pela insulina humana Humulin N[®] em pacientes com DM 2.

ABSTRACT

Objective: To compare the effects of the neutral protamine Hagedorn (NPH) recombinant human insulin formulations Gansulin and Humulin N[®] on the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Subjects and Methods:** Prospective, double-blind, randomized, parallel, single-center study of 37 individuals with T2DM treated with NPH insulin formulations. The Tukey-Kramer test for multiple comparisons, the Wilcoxon paired comparison test and the Chi-Square test were used for the statistical analyses. The significance level was set at 5% ($p < 0.05$). **Results:** The NPH insulin formulations Humulin and Gansulin similarly reduced the HbA1c levels observed at the end of the study compared with the values obtained at the beginning of the study. In the Humulin group, the initial HbA1c value of 7.91% was reduced to 6.56% ($p < 0.001$), whereas in the Gansulin group, the reduction was from 8.18% to 6.65% ($p < 0.001$). At the end of the study, there was no significant difference between the levels of glycated hemoglobin ($p =$

0.2410), fasting plasma glucose (FG; $p = 0.9257$) and bedtime plasma glucose (BG; $p = 0.3906$) between the two insulin formulations. There was no significant difference in the number of hypoglycemic events between the two insulin formulations, and no severe hypoglycemic episodes were recorded. Conclusion: This study demonstrated similar glycemic control by NPH insulin Gansulin compared with human insulin Humulin N[®] in patients with T2DM.

INTRODUCTION

Projections by the World Health Organization (WHO) indicate that the prevalence of diabetes worldwide will exceed 300 million in 12 years and that developing countries will contribute significantly to these numbers (1,2). Diabetes mellitus (DM) exerts a high economic burden on both individuals and society. Such costs are associated not only with disease treatment and complications but also with expenses involving sick leave, absenteeism and early retirement (3). The costs incurred by patients with diabetes are up to three times higher than the costs incurred by individuals not affected by this disease, constituting a challenge for public health agencies (4,5).

A prospective and comparative drug therapy follow-up study of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) conducted in community health centers demonstrated that a 1% reduction in HbA1c levels can be implemented with an mean annual investment of R\$456.05 per patient, which includes medications and glucose monitoring reagent strips (6). This information indicates that T2DM treatment represents a high economic burden for government expenditure and that measures to reduce these expenses are necessary.

The use of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin contributes significantly to glycemic control (7,8). Assunção *et al.* found that 41% of patients were not using the recommended dose of oral antidiabetic drugs, which likely led them to require insulin therapy earlier (9). Compared with the insulin analogs glargine and detemir, which are more expensive, NPH insulin has a similar efficacy; however, more nocturnal hypoglycemic events are observed with its use (7,10,12).

Currently, NPH insulin is produced by only two pharmaceutical companies, one American and one Danish, which produce the insulin formulations Humulin N and Novolin N, respectively. Two other companies have a small participation in this lucrative healthcare market: Indar (Ukraine) and Dongbao (China). Until 2002, Brazil was part of this select group of insulin-producing countries, represented by Biobras, which was responsible for 80% of the insulin sales in the country. Biobras was sold to a Danish multinational and ceased the local production of the hormone, leaving Brazil dependent on imported insulin.

There are only two companies in the Brazilian pharmaceutical market that produce recombinant human NPH insulin, which then limits the price reduction in the competitive bidding process for the purchase of insulin by the Brazilian Ministry of Health. The availability of other types of NPH insulin in the national

drug market could in theory make it accessible through reduced prices to the private and public health care systems.

Thus, the aim of this study was to compare the glycemic-controlling effects of a new human recombinant NPH insulin produced in China (Gansulin N) with an insulin that has been available in the Brazilian pharmaceutical market for decades (Humulin N).

SUBJECTS AND METHODS

This prospective, double-blind, randomized, parallel, single-center study was approved by the Human and Animal Research Ethics Committee of Goiania General Hospital (*Hospital Geral de Goiânia*). Forty patients of both genders (9 females and 11 males for the randomized Humulin group; 10 females and 10 males for the randomized Gansulin group), aged 18 to 60 years and diagnosed with T2DM for over a year, according to the criteria of the Brazilian Diabetes Society (*Sociedade Brasileira de Diabetes*), were included in the study. The inclusion criteria for the study were the use of NPH insulin for more than 12 months, a body mass index (BMI) between 20 and 35 Kg/m² and glycated hemoglobin (HbA1c) levels between 7.5 and 10% at the time of selection. In addition, the patients had to agree to participate in the study and sign an informed consent form.

There were 18 consults during the clinical phase of the study, with one consult per week. The first three consults (first 3 weeks) corresponded to the phase of insulin dose adjustment, or phase 1, and preceded the randomization of patients. During this phase, the insulin doses were adjusted to achieve optimal glycemic control and homogeneity of the study population. The NPH insulin Humulin N[®] manufactured by Eli Lilly and Company was administered to volunteers during phase 1.

A standard (step-by-step) relationship was not established to adjust the insulin dose. The investigator (a physician) was free to adjust the insulin dose, aiming to achieve plasma glucose levels established by the protocol.

The doses of insulin were adjusted weekly by the investigator, taking into account the mean plasma glucose levels observed during the previous 3 days. The adjustment of the insulin dose administered at bedtime was based on the mean plasma glucose levels obtained before breakfast (fasting glucose, FG), aiming to achieve a plasma glucose level between 70 and 100 mg/dL; the insulin dose administered before

breakfast was based on the mean plasma glucose levels obtained at bedtime (bedtime glucose, BG), aiming to achieve a plasma glucose level between 70 and 120 mg/dL. For the double-blind study, drugs were placed in identical carton boxes so that neither physician nor volunteer could distinguish them. Only the statistician had access to the randomization list.

On the fourth consult, the study population was randomly divided into two groups: one group remained under treatment with NPH insulin Humulin N (Group 1 or Test), and the other group had their insulin replaced by Gansulin N immediately after phase 1 (Group 2 or reference). Both the test and reference insulin formulations were administered once and/or twice daily (before breakfast and/or at bedtime) in combination with metformin at a minimum daily dose of 500 mg.

Plasma glucose concentrations were determined by the glucose dehydrogenase method, whereas HbA1c levels were measured by high performance liquid chromatography (HPLC). Creatinine levels were determined by the automated kinetic method, and C-peptide levels were measured by chemiluminescence.

Patients were instructed to perform self-monitoring of their capillary blood glucose levels at home whenever they suspected hypoglycemia (capillary blood glucose ≤ 70 mg/dL) and to treat the hypoglycemia.

The Tukey-Kramer test for multiple comparisons was used to analyze the general information of the groups for the factor insulin. The Wilcoxon paired comparison test was used to test the effect of the insulin formulations on the glucose profile, and the likelihood ratio Chi-square test was used to analyze hypoglycemic events. The significance level was set at 5% ($p < 0.05$). Three male patients, 2 from the Gansulin group and 1 from the control group, were excluded from the study at consults C13, C18 and C20 due to incorrect use of insulin and were not included in the statistical analyses.

RESULTS

Table 1 lists the main variables (plasma glucose and C-peptide profile) of the 40 patients at the beginning of the study. The patients presented inadequate mean plasma glucose levels (FG: 150.03 ± 67.96 mg.dL⁻¹, BG: 192.60 ± 66.59 mg.dL⁻¹, HbA1c: $8.92 \pm 0.84\%$) and serum C-peptide levels below the normal range (1.39 ± 1.12 ng.mL⁻¹), which characterize pancreatic beta cell failure.

Data from the descriptive analysis of the demographic characteristics obtained at consult C7 before randomization, after treatment with NPH insulin to obtain adequate glycemic control and after

homogenization of the group (phase 1) are presented in Table 2, discriminated by gender. The age of the population studied ranged from 39 to 60 years (female: 52.9 ± 6.55 years; male: 49.45 ± 6.30 years) with no participation of elderly individuals. The majority of patients were overweight, with females presenting BMIs ranging from 24.79 to 33.78 kg.m^{-2} (median: 27.16 kg.m^{-2} and mean: $28.34 \pm 2.84 \text{ kg.m}^{-2}$) and males presenting BMIs ranging from 20.02 to 34.68 kg.m^{-2} (median: 27 kg.m^{-2} and mean: $27.7 \pm 4.37 \text{ kg.m}^{-2}$). The mean time living with a diabetes diagnosis was over 10 years (145 ± 73.65 months for females and 130.20 ± 74.21 months for males); for glycemic control, females presented the following clinical parameters: HbA1c— $8.14 \pm 0.86\%$, FG— $144.45 \pm 61.24 \text{ mg.dL}^{-1}$ and BG— $96.75 \pm 35.03 \text{ mg.dL}^{-1}$; and males presented the following clinical parameters: Hba1c— $7.95 \pm 0.63\%$, FG— $93.20 \pm 26.71 \text{ mg.dL}^{-1}$ and BG— $131.5 \pm 45.16 \text{ mg.dL}^{-1}$. The mean and median C-peptide (CP) values were lower than the normal range in both females (mean: $1.05 \pm 0.91 \text{ ng.mL}^{-1}$; median: 0.75 ng.mL^{-1}) and males (mean: $0.92 \pm 0.67 \text{ ng.mL}^{-1}$; median: 0.80 ng.mL^{-1}). Renal function was assessed by measuring serum creatinine, which was within the normal range for gender and age in all patients (females: maximum value: 1.11 mg.dL^{-1} ; minimum value: 0.44 mg.dL^{-1} ; mean: $0.82 \pm 0.19 \text{ mg.dL}^{-1}$; median: 0.84 mg.dL^{-1} and males: maximum value: 1.27 mg.dL^{-1} ; minimum value: 0.56 mg.dL^{-1} ; mean: $0.92 \pm 0.18 \text{ mg.dL}^{-1}$; median: 0.89 mg.dL^{-1}). The antidiabetic drugs allowed at the beginning of the study were metformin at a mean dose of $1466.25 \pm 608.51 \text{ mg}$ for females and $1657.50 \pm 583.38 \text{ mg}$ for males and NPH insulin at a daily dose of $0.74 \pm 0.27 \text{ IU.kg}$ (insulin units per kilogram of body weight) for females and $0.63 \pm 0.19 \text{ IU.kg}$ for males.

The comparison between the main variables (HbA1c, FG and BG) obtained at the beginning (C3) and end (C7) of phase 1 (before randomization), during which the patients received NPH insulin Humulin aiming for better glycemic control, is displayed in Table 3. A significant reduction ($p < 0.01$) in Hba1c ($8.92 \pm 0.84\%$ vs. $8.04 \pm 0.75\%$), FG ($150.03 \pm 67.96 \text{ mg.dL}^{-1}$ vs. $94.98 \pm 30.80 \text{ mg.dL}^{-1}$), BG ($192.60 \pm 66.59 \text{ mg.dL}^{-1}$ vs. $137.8 \pm 53.54 \text{ mg.dL}^{-1}$) and C-peptide ($1.39 \pm 1.12 \text{ ng.mL}^{-1}$ vs. $0.99 \pm 0.74 \text{ ng.mL}^{-1}$) were observed.

Table 4 presents the main descriptive characteristics of the study population after randomization (C8). The comparison of the different variables between the Gansulin and Humulin groups revealed that the primary variables were similar between the groups (HbA1c: 8.18 vs.

7.91%, $p = 0.24$; FG: 94.50 vs. 95.45 mg.dL⁻¹, $p = 0.92$; BG: 130.35 vs. 145.25 mg.dL⁻¹, $p = 0.39$), as were the secondary variables (BMI: 29.01 vs. 27.03 kg.m⁻², $p = 0.09$; C-peptide: 0.98 vs. 1.00 ng.mL⁻¹, $p = 0.94$; creatinine: 0.83 vs. 0.92 mg.dL⁻¹, $p = 0.11$; insulin dose: 0.75 vs. 0.62 IU.kg⁻¹, $p = 0.07$; metformin dose: 1636 vs. 1487 mg, $p = 0.44$; time living with the diabetes diagnosis: 138 vs. 137.4 months, $p = 0.98$), except for the variable age, for which the individuals from the Gansulin group were significantly younger (48.7 vs. 53.65 years, $p = 0.01$).

Table 5 demonstrates that both insulin formulations were effective at reducing HbA1c levels (Humulin: 7.91 vs. 6.56%, $p = 0.001$; Gansulin: 8.18 vs. 6.65%, $p = 0.001$) but without significant changes in FG levels (Humulin: 95.45 vs. 85.63 mg.dL⁻¹, $p = 0.456$; Gansulin: 94.50 vs. 110.29 mg.dL⁻¹, $p = 0.147$) and BG levels (Humulin: 145.25 vs. 120.02 mg.dL⁻¹, $p = 0.195$; Gansulin: 130.35 vs. 117.47 mg.dL⁻¹, $p = 0.422$).

As shown in Table 6, at the end of the study (end point), there was no significant difference in the primary variables between the Gansulin and Humulin groups: HbA1c (6.65 vs. 6.56% $p = 0.65$), FG (110.29 vs. 85.63 mg.dL⁻¹, $p = 0.12$), and BG (117.47 vs. 120.02 mg.dL⁻¹, $p = 0.87$), respectively. Similarly, there were no significant difference in the secondary variables between the groups: BMI (28.01 vs. 27.89 kg.m⁻², $p = 0.60$), C-peptide (1.54 vs. 1.01 ng.mL⁻¹, $p = 0.13$), creatinine (0.85 vs. 0.83 mg.dL⁻¹, $p = 0.60$), and insulin dose (0.74 vs. 0.68 IU.kg⁻¹, $p = 0.38$)—with the exception of metformin, with the Gansulin group requiring larger doses of this drug (1787 vs. 1487 mg, $p = 0.029$).

Sixty-six hypoglycemic events were observed during this study, with no significant difference between the two insulin formulations: 36 events were observed in the Gansulin group, and 30 events were observed in the Humulin group. No severe hypoglycemic episode was observed during the study.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of a new brand of NPH insulin, Gansulin, which is not available in Brazil, with Humulin, which is an NPH insulin that has been available in Brazil for decades. A Chinese study conducted by Quin *et al.* (13) was the only study similar to ours that is available in the specialized medical literature. In that study, the authors compared the clinical efficacy, safety and cost between the insulin formulations Gansulin and glargine in 200 patients with T2DM who were randomly divided into two groups of 100 patients and treated for three

months. The researchers found no significant difference in efficacy (HbA1c and FG) and safety (hypoglycemia), but the costs with glargine were significantly higher than those with Gansulin.

Our data demonstrate that after phase 1, in which all patients were treated with NPH insulin Humulin and then randomized into two groups, only the variable age was significantly different ($p = 0.012$), which raises questions about the inclusion of patients with latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in group 1; however, this possibility is unlikely because all patients included in the study were anti-GAD-negative (14,15). Another factor to be considered relative to the variable age is that older patients usually have decreased renal function, which can affect clinical kinetics and response. In addition, treatment adherence, ease of handling insulin and physical activity may also be affected by age and thereby may affect the results. We believe, however, that these factors most likely did not affect our data because, although the groups were not matched for age, the study protocol excluded elderly patients (>60 years); therefore, an age-related reduction in renal function was unlikely. Additionally, serum creatinine levels were similar in both groups. Furthermore, insulin vials were checked weekly to assess treatment adherence, and all patients systematically received instructions for both insulin administration and glucose monitoring by the nutritionist involved in the study, who received training in Diabetes Education by the Brazilian Society of Diabetes (*Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD*) and the Juvenile Diabetes Association (*Associação de Diabetes Juvenil – ADJ*).

At the end of phase 1 of the study, there was already a significant decrease in the levels of glycated hemoglobin, FG and BG without a significant difference between the two groups at the time of randomization (Tables 2 and 3), demonstrating the efficacy of this treatment phase in the homogenization of the groups. A significant reduction in serum C-peptide levels between consults 3 and 7 was observed, which possibly reflects decreased insulin resistance due to a reduction in glucose toxicity. The low levels of C-peptide in our population demonstrates the failure of pancreatic beta cells in patients living with a diabetes diagnosis for over 10 years and confirms the concept that T2DM patients often require the use of exogenous insulin to achieve glycemic control (7,16). A study conducted by Holmam (17) demonstrated that a reduction in beta cell function begins between 10 and 12 years before the diabetes diagnosis, and no antidiabetic drug used during the study was able to prevent or slow the progression of this phenomenon. These data are similar

to the data found by Bagust and Beale (18), which influenced the major international societies to introduce therapeutic insulin regimens into their guidelines, as we did our study.

Starting at consult 7, both insulin formulations were able to maintain the reduction in glycated hemoglobin levels until their complete normalization, as shown in Table 5. At the end of the study (Table 6), both insulin formulations were equally effective in achieving the glycemic control assessed by the primary variables (HbA1c, FG and BG), and similar results were observed for the secondary variables, except for the daily dose of metformin, with the Gansulin group requiring higher amounts of this drug. This finding would suggest a greater potency of Humulin insulin; however, the insulin requirements were identical in both groups, which may call into question the clinical relevance of this finding. Another pertinent observation was the fact that although the mean body weight was not significantly different between the two groups at both the initial (C3) and final (C21) consults, there was a weight reduction of 3.18 kg in the Gansulin group, while in the Humulin group, a gain of 2.32 kg was observed. Because the present investigation was a short-term study with weekly consults and nutritional orientation from a professional, these factors might have been important motivational factors that could explain the weight loss; however, the discrepancy between the two groups might be partially explained by the higher dose of metformin, which is known to promote weight loss, in the Gansulin group.

Our results are similar to those found by other groups for the glycemic control achieved with the introduction of NPH insulin in hyperglycemic patients using oral antidiabetic drugs (7).

Regarding safety, which was measured by the number and intensity of hypoglycemic events, no significant difference was observed between the two insulin formulations.

The main limitations of our study were as follows: (1) the small number of patients analyzed and (2) the short time of the treatment. Therefore, we suggest that future studies should be performed involving larger numbers of patients treated for longer periods and including an analysis of the cardiovascular safety and risk of malignant tumors.

The present study suggests similar efficacy profiles between the NPH insulin formulations Humulin and Gansulin in the treatment of patients with T2DM, which therefore indicates the possibility of introducing a new commercial form of human NPH insulin in addition to the preparations already used in public and private systems, with a possible reduction in costs.

FINAL CONSIDERATIONS

Several randomized clinical trials have demonstrated the importance of proper glycemic control ($\text{HbA1c} < 7.0\%$) in patients with T2DM to prevent the microvascular complications associated with this disease. These and other clinical trials have also shown that the natural history of diabetes involves a progressive loss of beta cell function that consequently requires the use of multiple drugs to treat these patients, including insulin. The high prevalence of type 2 diabetes mellitus in the Brazilian population, similar to what occurs in other nations, has burdened the budget of private and public health care systems, which often leads to inadequate treatment and control. Therefore, the implementation of measures to reduce these costs without jeopardizing the quality of care for patients with diabetes is imperative. The availability of NPH insulin with an efficacy and safety similar to the gold standard but with a lower price can be one of the strategies to reduce financial costs.

Table 1- Mean, median and standard deviation of the main variables at the beginning of the study (C3)

Factor	N	Mean	Median	SD	Min	Max
C3						
FG (mg.dL ⁻¹)	40	150.03	137.50	67.96	45.00	341.00
BG (mg.dL ⁻¹)	40	192.60	201.00	66.59	72.00	332.00
HbA1c (%)	40	8.92	9.10	0.84	7.5	7.50
C-peptide (ng.mL ⁻¹)	40	1.39	1.15	1.12	0.10	4.20

SD = Standard Deviation

Wilcoxon Test

FG = Fasting Glucose

BG = Bedtime Glucose

Table 2 - Descriptive analysis of the demographic characteristics by gender in each variable evaluated at the end of phase 1 (C7, pre-randomization)

Females			
Variable	Mean	Median	Standard Deviation
Age (years)	52.90	54.50	6.55
Weight (kg)	71.23	70.10	7.11
Height (m)	1.59	1.60	0.05
BMI (kg.m ⁻²)	28.34	27.16	2.84
Time living with the diabetes diagnosis (months)	145.20	138.00	73.65
BG (mg.mL ⁻¹)	144.45	142.50	61.24
FG (mg.mL ⁻¹)	96.75	88.50	35.03
HbA1c (%)	8.14	8.15	0.86
C-peptide (ng.mL ⁻¹)	1.05	0.75	0.91
Creatinine (mg.dL ⁻¹)	0.82	0.84	0.19
NPH dose (IU.kg ⁻¹)	0.74	0.74	0.27
Metformin (mg)	1466.25	1700.00	608.51
Males			
Variable	Mean	Median	Standard Deviation
Age (years)	49.45	51	6.30
Weight (kg)	79.74	74.05	15.69
Height (m)	1.69	1.69	0.06
BMI (kg.m ⁻²)	27.70	27.00	4.37
Time living with the diabetes diagnosis (months)	130.20	108.00	74.21
BG (mg.mL ⁻¹)	131.15	116.50	45.16

FG (mg.mL ⁻¹)	93.20	92.00	26.71
HbA1c (%)	7.95	7.85	0.63
C-peptide (ng.mL ⁻¹)	0.92	0.80	0.67
Creatinine (mg.dL ⁻¹)	0.92	0.89	0.18
NPH dose (IU.kg ⁻¹)	0.63	0.61	0.19
Metformin (mg)	1657.50	1700.00	583.38

Table 3 - Comparison of the glycemic profile of the general group before and after the consults in phase 1 (run in); C3 vs. C7

	Consults		p
	C3	C7	
HbA1c (%)	8.92 ($\pm$ 0.84)	8.04 ($\pm$ 0.75)	<0.01
FG (mg/dL)	150.0 ($\pm$ 67.96)	95 ($\pm$ 30.80)	<0.01
BG (mg/dL)	192.6 ($\pm$ 66.6)	137.8 ($\pm$ 53.54)	<0.01
C-peptide (ng/mL)	1.39 ($\pm$ 1.12)	0.99 ($\pm$ 0.74)	<0.01

SD = Standard Deviation –

Wilcoxon Test

FG = Fasting Glucose

BG = Bedtime Glucose

Table 4 - Comparison of the different variables between the two insulin groups, obtained after phase 1 (run in) (C8)

Insulin	HbA1c (%)	FG (mg.mL ⁻¹)	BG (mg.mL ⁻¹)	Age (years)	Weight (kg)	Height (m)
Gansulin	8.18	94.50	130.35	48.70	78.06	1.64
Humulin	7.91	95.45	145.25	53.65	72.90	1.64
P	0.2410	0.9257	0.3906	0.0128	0.1876	0.9310

Insulin	BMI (kg.m ⁻²)	C-peptide (ng.mL ⁻¹)	Creatinine (mg.dL ⁻¹)	Insulin Dose (IU.kg ⁻¹)	Metformin (mg)	Time living with the diabetes diagnosis (months)
Gansulin	29.01	0.98	0.83	0.75	1636.25	138.00
Humulin	27.03	1.00	0.92	0.62	1487.50	137.40
P	0.0921	0.9444	0.1163	0.0695	0.4418	0.9796

HbA1c (%), Fasting glucose - FG (mg.mL⁻¹), Bedtime glucose - BG (mg.mL⁻¹), Weight (kg), BMI (kg.m⁻²), C-peptide (ng.mL⁻¹), Creatinine (mg.dL⁻¹), Insulin dose (IU.kg⁻¹), Metformin (mg).

Test: Tukey-Kramer, using the means adjusted by the least squares method.

Table 5 - Comparison of the glucose profiles obtained with the two insulin formulations between the first consult after randomization (C8) and the final consult (C21).

Glycemic profile	C8	C21	p
Humulin			
FG	95.45	85.63	0.456
HbA1c	7.91	6.56	0.001
BG	145.25	120.02	0.191
Gansulin			
FG	94.50	110.29	0.147
HbA1c	8.18	6.65	0.001
BG	130.35	117.47	0.422

.Wilcoxon Test FG = Fasting Glucose

BG = Bedtime Glucose

Table 6 - Comparison of means (end point) adjusted by the least squares method after an analysis of covariance with a baseline correction for the different variables.

Insulin	Means				
	HbA1c (%)	FG (mg.mL-1)	BG (mg.mL-1)	Weight (kg)	BMI (kg.m-2)
Gansulin	6.65	110.29	117.47	75.42	28.018
Humulin	6.56	85.63	120.02	75.24	27.89
P	0.6536	0.1207	0.8734	0.7576	0.6056
Insulin	C-peptide	Insulin Dose (IU.kg-1)			Metformin (mg)
	(ng.mL-1)	Creatinine (mg.dL-1)	1)		
Gansulin	1.54	0.85	0.74	1787.26	
Humulin	1.01	0.83	0.68	1486.80	
P	0.1284	0.6051	0.3826	0.0298	

HbA1c (%), Fasting glucose - FG (mg.mL-1), Bedtime glucose - BG (mg.mL-1), Weight (kg), BMI (kg.m-2), C-peptide (ng.mL-1), Creatinine (mg.dL-1), Insulin dose (IU.kg-1), Metformin (mg).

Test: Tukey-Kramer, using the means adjusted by the least squares method.

ACKNOWLEDGMENTS

Funding Statement

This study received funding from the Pharmaceutical Sciences Institute.

Conflict of Interest The authors have no conflicts of interest to disclose

REFERENCES

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414-31.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
3. Rosa RS, Schmidt MI. Diabetes mellitus: magnitude das hospitalizações na rede pública do Brasil, 1999-2001 [Diabetes mellitus: magnitude of hospitalizations in the public healthcare network in Brazil, 1999-2001]. *Epidemiol Serv Saúde*. 2008;17:131-4.
4. Rubin RJ, Altman WM, Mendelson DN. Health care expenditures for people with diabetes mellitus, 1992. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(4):809A-809F.
5. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1033-46.
6. Correr CJ, Pontarolo R, Wiens A, Rossignoli P, Melchior AC, Radominski R, Llimós F. Avaliação econômica do seguimento farmacoterapêutico em pacientes com diabetes mellito tipo 2 em farmácias comunitárias [Economic evaluation of pharmacotherapeutic follow-up in type 2 diabetes mellitus patients in community pharmacies]. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(7):825-33.
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193-203.
8. Meneghini LF. Insulin therapy for type 2 diabetes. *Endocrine*. 2013;43(3):529-34.
9. Assunção MC, Santos IS, Costa JS. Process assessment of health care: adequacy of the diabetes treatment in Pelotas, Southern Brazil. *Cad Saúde Pública* 2002;18(1):205-11.
10. Duckworth W, Davis SN. Comparison of insulin glargine and NPH insulin in the treatment of type 2 diabetes: a review of clinical studies. *J Diabetes Complications*. 2007;21(3):196-204.
11. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3080-6.

12. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhoefer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005613.
13. Quin AJ, Chunley Z, Jiao LX. Efficiency and effectiveness of Gan Shuli compared with insulin glargine: a comparative study]. *Journal of Medicine Nongken*. 2012;34(02):121-3. Available at: http://new.med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=PeriodicalPaper_nkyx201202008
14. Rosário PWS, Reis JS, Fagundes TA, Calsolari MR, Amin R, Silva SC, Purish S. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): usefulness of anti-GAD antibody titers and benefit of early insulinization. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51:52-8.
15. Maraschin JDF, Murussi N, Witter V, Silveiro SP. Classificação do diabete melito [Diabetes mellitus classification]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(2):40-6.
16. U.K. Prospective Diabetes Study Group. UK prospective diabetes study 16. Overview of 6 years therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. *Diabetes*. 1995;44(11):1249-58.
17. Holman RR. Assessing the potential for alpha-glucosidase inhibitors in prediabetes states. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998;40(Suppl):S21-5.
18. Bagust A, Beale S. Deteriorating beta-cell function in type 2 diabetes: a long-term model. *QJM*. 2003; 96(4): 281-288

Artigo 2 – Diabetes: a health problem in Brazil and throughout the world

Autores: Nelson Rassi, Tatiana de Oliveira Rassi, Salvador Rassi

Revista: Diabetology & Metabolic Syndrome

Submetido em setembro 2014

Diabetes: a health problem in Brazil and throughout the world

Nelson Rassi^{1*}, Tatiana de Oliveira Rassi², Salvador Rassi³

Authors' Affiliations:

¹Division of Endocrinology, Hospital Geral de Goiânia – Av. Anhanguera n° 4379, Goiânia, Goiás ZC 74125-015 nrassi@brturbo.com.br

²Center of Endocrinology and Diabetes (CENDI) tatirassi@yahoo.com

³Medical School, Division of Cardiology, Federal University of Goiás. srassi@cardiol.br

Corresponding author: Nelson Rassi: nrassi@brturbo.com.br

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is rapidly becoming a major public health problem worldwide, predominantly in low- and middle-income countries, due to its increasing prevalence and high morbidity and mortality. Combined, DM, cardiovascular disease, cancer and chronic respiratory diseases are currently responsible for 60% of all deaths globally. In Brazil, DM is the fifth leading cause of mortality and is directly responsible for 5.2% of all deaths; it is also a major risk factor for cardiovascular disease (CVD). Several epidemiological studies have demonstrated that the majority of DM patients exhibit poor control of blood sugar levels and experience difficulty in achieving the lipid level and blood pressure goals established by the guidelines of major international scientific associations. There is a clear association between improved metabolic control and the socioeconomic status of the population, and the best results of DM control were found in the southern region of Brazil. Economic evaluation in health is a relatively new field, particularly in Brazil, and very few studies have assessed the economic impact of diabetes on public spending. These costs include those involving sick leave, absenteeism and early retirement. On average, the medical expenditures of individuals diagnosed with DM are approximately 2.3 times higher than those of individuals without diabetes. These costs increase in conjunction with the duration of disease, the level of care and the presence of

chronic complications. Therefore, public health should prioritize effective measures to improve the prevention of DM in at-risk populations and to provide adequate glycemic, lipid level and blood pressure control in those already suffering from this disease.

Keywords: Diabetes mellitus, public health system, insulin, oral antidiabetics, cardiovascular

INTRODUCTION

The world health profile is changing rapidly, especially in developing countries, due to the increasing number of chronic non-communicable diseases (CNCDs), primarily represented by cardiovascular disease (CVD), cancer, diabetes mellitus (DM) and chronic respiratory diseases (CRDs). These four diseases kill approximately 35 million people worldwide each year and are responsible for 60% of all deaths globally and 80% of deaths in countries with a low or middle-income economy. In addition, these deaths are projected to increase by 17% over the next 10 years [1].

Awan et al. [2], after analyzing data from the World Health Organization (WHO) regarding the national capacity to prevent and control these diseases in 23 countries with a low or middle-income economy, including Brazil, showed that CNCDs accounted for 64% of total deaths, including 47% of those among individuals younger than 70 years of age. Smoking, hypertension, overweight and DM were detected as the primary risk factors for these deaths in most of these countries, the capacity to prevent and control these risk factors using technical and human resources in effective health programs has proven to be inadequate.

In Brazil in 2007, CNCDs, including CVD, CRDs, cancer and DM, accounted for 72% of all deaths; infectious and parasitic diseases accounted for 10% of all deaths; and motherhood and childhood illnesses accounted for 5% of all deaths [3]. This distribution contrasts with that in 1930, when infectious diseases were the primary cause of mortality in Brazil, accounting for 46% of all deaths [4]. Since this period, substantial advances in public health programs have occurred, predominantly in sanitary practices and vaccination programs, as well as investments in human resources, science, technology and primary care. These improvements became more pronounced after 1988, upon the creation of the new Brazilian Public Health System (BPHS), which is based on the principle of the Brazilian Constitution that health is a right of the citizen and a duty of the state [5].

THE IMPACT OF DM ON PUBLIC HEALTH: CHRONIC COMPLICATIONS

The number of individuals with DM has increased in recent decades due to the combination of many factors, including population growth, dietary changes, reduced physical activity, high prevalence of obesity and greater longevity. Data from the International Diabetes Federation (IDF) [6] show that there are 382 million people with DM in the world today, with 46% being undiagnosed, and 316 million people with pre-diabetes (impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose) and at risk of developing diabetes. Eighty percent of this population lives in an underdeveloped or developing country, precisely those who lack the financial resources to support such a socioeconomic burden [6].

DM and its complications significantly impact the health of a population, including loss of years of life due to premature death and a poor quality of life because of its chronic complications. Based on the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), approximately 50% of patients had diabetes-related complications at diagnosis [7].

In a Brazilian multicenter population-based study conducted at nine state capitals, Malerbi et al. [8] showed that the prevalence of DM in the urban population between 30 and 69 years of age was 7.6% and that only 53% of these individuals had prior knowledge of this disease. Subsequent regional studies recorded higher prevalence values: 12.1% in the city of Ribeirão Preto [9], 12.4% in Porto Alegre [10] and 13.5% in São Carlos [11].

Based on the 2010 Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) Census, the Brazilian Diabetes Society (SBD) estimated that the current number of patients with DM in Brazil is more than 12 million [12]. This figure places Brazil as fifth in the world for DM prevalence. Ahead of Brazil are, in descending order, Russia, USA, China and India.

Several observational studies have shown an association between CVD and DM, and it is estimated that 65-80% of mortality among the diabetic population has a cardiovascular origin [13-15].

Three important observational studies that evaluated the mortality rate in men with type 2 DM (T2DM) between 44 and 55 years of age reported different results for CVD-related death: 75% in the Helsinki Heart Study [16], 56% in the Whitehall study [17] and 31% in the Paris Prospective Study [18]. However, in all three studies, the rate of CVD mortality was twice as high in patients with DM than in non-diabetic individuals.

Based on a meta-analysis of records from 698,782 patients from 102 prospective studies regarding DM, fasting glucose and other risk factors, Sarwar et al. [19] showed that DM confers different additional risks to various CVDs, including hazard ratios (HRs) of 2.00 (95% confidence interval [CI] 1.83-2.19) for coronary atherosclerotic disease (CAD), 2.27 (1.95-2.65) for ischemic stroke, 1.56 (1.19-2.05) for hemorrhagic stroke, 1.84 (1.59 to 2.13) for unclassified stroke, and 1.73 (1.51-1.98) for aggregate vascular causes of other deaths. Hafner et al. [20] demonstrated that the incidence of myocardial infarction (fatal and nonfatal) during a seven-year period among 1373 non-diabetic patients with or without prior myocardial infarction at baseline was 18.8% and 3.5%, respectively ($p < 0.001$) but that in a group of 1059 individuals with DM with or without prior myocardial infarction, the myocardial infarction incidence was 45.0% and 20.2%, respectively ($p < 0.001$). The HR for death from coronary heart disease in patients with DM and without prior myocardial infarction compared with non-DM patients with myocardial infarction was not significantly different from 1.0 (HR 1.2; 95% CI 0.6-2.4), indicating that patients with DM without prior myocardial infarction have a high risk of infarction that is similar to that of non-DM individuals with previous myocardial infarction.

Diabetic foot is a major complication of DM, experienced by approximately 15% of patients [21], making it the leading cause of amputation in developed countries [22-25]. Its complications, which are primarily related to neuropathy, peripheral occlusive arterial disease and infectious processes, are responsible for more than one million lower limb amputations each year [26].

Two other major complications of DM are nephropathy and retinopathy. Currently, DM is the leading cause of chronic renal failure (CRF) in the United States and Europe, which is due to three important factors: 1) the increasing prevalence of DM worldwide, particularly the T2DM, 2) the increased survival of patients with DM and 3) the greater access of patients with DM with CRF to dialysis programs. In the United States, diabetic nephropathy accounts for 40% of new cases of end stage chronic renal failure, and approximately 20-30% of patients with T1 or T2DM ultimately develop some form of clinically significant nephropathy [27]. Ophthalmologic complications, including retinopathy in its various forms and intensities, glaucoma and cataracts, are the primary cause of blindness among adults between 20 and 74 years of age [6].

The impact of DM on quality of life is measured using the EQ-5D questionnaire, which was developed by the EuroQol group and is structured as a generic measure of health-related quality of life (HRQOL) [28]. The EQ-5D consists of topics that are easily answered according to three levels: "no problems", "some problems" or "serious problems". The T2ARDIS [29] study evaluated the impact of T2DM on the quality of life based on the EQ-5D. The EQ-5D results were generated according to data from the Health Survey of England (HSE) 1996 [30]. The T2ARDIS study showed that patients with T2DM reported poorer quality of life than the general population in all age groups except those greater than 75 years of age [29]. In each of the topics, at least twice as many individuals with T2DM reported serious problems compared with the general population.

THE IMPACT OF DM ON THE BRAZILIAN PUBLIC HEALTH SYSTEM

Data from the Brazilian Ministry of Health indicate that DM is the fifth leading cause of mortality in Brazil and is directly responsible for 5.2% of all deaths. DM is also a major indirect risk factor for CVD, which accounts for 31.3% of mortality in Brazil [3].

Rose and Schmidt [31] analyzed 972 public archives of the Hospital Information System of the Brazilian Public Health System (SIH / SUS), corresponding to 27 federal units, between January 1999

and December 2001. This study showed that a higher number of hospitalizations in which DM was the principal diagnosis occurred for females [7.5/10,000 (95% CI: 7.4-7.6)] than for males [5.2/10,000 (5.2-5.3)] and that there were more hospital deaths in DM women than DM men [38.1 (36.8-39.3)/1,000,000 women and 30.7 (29.5-32.0)/1,000,000 men]. However, the overall mortality was higher in the males than females (5.9 vs. 5.0%) in all regions. In addition, the odds ratios of death among patients older than 75 years (OR: 11.7; 95% CI: 10.2-13.4), 65-74 years old (OR: 6.9; 95% CI: 6.0-7.9), 45-64 years old (OR: 4.4; 95% CI: 3.9-5.1) and 20-44 years old (OR: 3.2; 95% CI: 2.8-3.7) were higher than that for individuals who were 0-19 years old. The mortality rate during hospitalization for which DM was the principal diagnosis is twice as high among patients in the Northeast and Southeast compared with those in the South.

A national database for the registration and monitoring of hypertension and/or diabetes (HIPERDIA) of outpatients examined in the health facilities of the BPHS was initiated in 2002, generating data to improve the understanding of the epidemiology of these two diseases in Brazil and to improve intervention strategies [32]. This database contains more than 1.6 million patients with DM and shows that much of this population already suffers from chronic complications of diabetes: 4.3% with clinically significant diabetic foot, 2.2% with prior amputation, 7.8% with kidney disease, 7.8% with previous myocardial infarction and 8% with a history of stroke. These data suggest that mortality among individuals with DM, after adjusting for sex and age, is 57% higher than that of the general population. Of the total deaths, 38% were attributed to CVD, 6% to kidney disease, 17% to multiple causes or other chronic complications and 2% to acute complications of DM [3].

In a study published in 2009, Oliveira [33] presented the results of the Study of the Global Burden of Disease, which was initiated in Brazil in 1998 and was focused on DM and its complications. The indicator used for this study was disability-adjusted life years (DALY), which is based on the concept of potential years of life lost due to premature death as established by Murray and Lopez [34] and which includes the equivalent years of healthy life lost due to health problems. The DALY value was calculated as the sum of two parameters; years of life lost due to premature death (years of life lost - YLL) and years of life lost due to disability (years lived with disability - YLD), to which a discount rate of 3% was applied. In Brazil, ischemic heart disease, CVD and DM accounted for 14.7% of the total DALY. There was a greater contribution of YLD to the total DALY for DM in Brazil than in other countries. Retinopathy and neuropathy were the complications that contributed most to the YLD. Projections indicate that DM will have an increasing impact on YLL due to premature death and disability worldwide, with it estimated to increase from the eleventh to the seventh leading cause of death in 2030 [33].

GLYCEMIC CONTROL OF DM IN BRAZIL

Preliminary data from a national epidemiological study by Mendes et al. in 2010 [35] in which glycemic control was examined in 6,701 patients with DM from 10 large Brazilian cities showed that only 24% of these patients displayed HbA1c levels below the recommended threshold ($\leq 7.0\%$). The primary characteristics associated with adequate glycemic control were shorter duration of diabetes, multidisciplinary care, participation in health education programs and satisfaction with diabetes treatment. A study conducted in 2013 by Viana et al. [36] involving 14 service centers in five regions of Brazil, totaling 5,750 patients, showed an average HbA1c level of $8.6 \pm 2.2\%$, with higher values in the North ($9.0 \pm 2.6\%$) and Northeast ($8.9 \pm 2.4\%$) and lower values in the Southeast ($8.4 \pm 2.1\%$), South ($8.3 \pm 1.9\%$) and Midwest ($8.1 \pm 2.0\%$), in which only 26% of the patients displayed HbA1c $< 7.0\%$. In addition, even though the Brazilian public health system freely provides antidiabetic drugs such as sulfonylureas, metformin and insulin, such measures remain unsatisfactory for improving blood glucose control [37].

Numerous clinical studies have shown that patients with DM experience difficulties in achieving the glycemic, lipid level and blood pressure goals established by the guidelines of major international

corporations. In a Brazilian multicenter study, Gomes and colleagues [38] evaluated these cardiovascular risk factors in 2233 T2DM patients from 8 Brazilian cities - less than 30% of these patients achieved the target systolic (28.5%, < 130 mmHg) or diastolic blood pressure (19.3%, < 80 mmHg), BMI (24.6%, < 25 kg/m²) or LDL cholesterol levels (20.6%, < 2.6 mmol/l), and only 46% of these patients displayed HbA1c levels within the target range (less than 1% greater than the upper normal limit for the method used). Only 0.2% of all patients in this study achieved all targets. The authors concluded that the targets for glycemic, lipid level and blood pressure control are rarely achieved in the Brazilian DM population. Moreover, the study by Asuncion et al. [36] performed in a community outpatient center revealed that 41% of these patients did not properly use the prescribed dose of oral antidiabetic agents, potentially leading to inadequate glycemic control and the eventual early need for insulin administration.

Gomes et al. [39] conducted a cross-sectional, multicenter study from December 2008 to December 2010 in 28 secondary and tertiary public care clinics in 20 cities in the North/Northeast, Midwest, Southeast and South regions of Brazil. The data were obtained from 3,591 patients with T1DM. Overall, 18.4% of these patients displayed HbA1c levels < 7.0%, and 47.5% of these patients displayed HbA1c levels ≥ 9%. The HbA1c levels were associated with lower economic status, female gender, age and the daily frequency of self-blood glucose monitoring (SBGM) but not with the insulin regimen or geographic region. Hypertension was more frequent in the Midwest (32%) and North/Northeast (25%) than in the Southeast (19%) and South (17%) regions ($p < 0.001$). More patients from the Southeast region achieved the LDL cholesterol level goals and were treated with statins ($p < 0.001$). Fewer patients from the North/Northeast and Midwest regions were screened for retinopathy and nephropathy than those from the South and Southeast. Patients from the South and Southeast regions received more intensive insulin regimens than patients from the North/Northeast and Midwest ($p < 0.001$). The most common insulin therapy combination was intermediate-acting with regular human insulin, primarily in the North/Northeast region ($p < 0.001$). The combination of insulin glargine with lispro and glulisine was more frequently used in the Midwest region ($p < 0.001$). Patients from the North/Northeast region were younger, non-Caucasian, from lower economic status, less frequently received continuous subcutaneous insulin infusion, performed less SBGM

THE ECONOMIC IMPACT OF DM ON THE PUBLIC HEALTH SYSTEM

The economic impact of DM is significant in almost all parts of the world because the entailed costs consume a significant portion of health expenditures. In Europe, a patient with DM costs approximately € 3,000 per year, 7% of which is spent on antidiabetic drugs [40]. In the United States, data from 2012 show annual total spending for DM of \$ 245 billion, including \$ 176 billion for direct costs and \$ 69 billion for decreased productivity. The primary components of medical expenditures were hospitalizations (43% of the total medical costs), drugs used for the treatment of complications (18%), oral antidiabetics, reagent strips and other consumables (12%), physician visits (9%) and other expenses (8%). On average, the financial cost of the treatment of DM patients is 2.3 times higher than that of non-DM patients [41, 42].

Economic evaluation in health is a relatively new field, particularly in Brazil, and few studies have assessed the economic impact of DM on public spending, which includes, in addition to direct costs, costs for sick leave, absenteeism and early retirement. Rose and Schmidt [31] evaluated economic data from the beginning of the last decade and found that the number of patients diagnosed with DM at that time was estimated to be 836,300 admissions/year (49.3/10,000 individuals), resulting in an annual expenditure of \$ 243.9 million. Hospitalizations in which DM (13.1%), chronic complications (41.5%) or general medical conditions (45.4%) were the primary diagnosis represented 6.7%, 51.4% and 41.9% of annual DM-related expenditures, respectively. The average cost of hospitalizations attributable to DM (USD 292.0) was 36% higher than that of hospitalizations that are

non-attributable to this disease. The most significant difference in the mean value between hospitalizations that are attributable and non-attributable to DM occurred in peripheral vascular disease (24%), although cardiovascular complications are the greatest with respect to the quantity (27%) and volume of overall spending (37%). Men were hospitalized less often (48%) than women but accounted for more total health-related spending (53%). Admissions of patients between 45 and 64 years of age accounted for the greatest volume (45%) and spending (48%), whereas patients at least 75 years of age exhibited the highest hospitalization rate (350/10,000 hab.) and expenditure (USD 93.4 billion/10,000 hab.).

In 2007, the SBD conducted a study estimating the direct and indirect costs of the outpatient care of T2DM patients in the national Brazilian health care system (SUS), referred to as the Brazilian Study on Diabetes Costs (ESCUDE study) [43]. The data were collected from different levels of the health care system in eight Brazilian cities in 2007. One thousand outpatients were interviewed and provided their medical records data for analysis. The direct medical costs included expenses for medications, diagnostic tests, procedures, blood glucose test strips and office visits. Nonmedical direct costs included expenses for diet products, transportation and caregivers. Absenteeism, sick leave and early retirement were classified as indirect costs. The total annual cost of outpatient care was USD 2108 per patient, including USD 1335 per patient for direct costs (63.3%) and USD 773 per patient for indirect costs (36.7%). These costs escalated as the duration of diabetes and the level of health care increased. Patients exhibiting both microvascular and macrovascular complications had higher costs (USD 3199 per patient) than those with either microvascular (USD 2062 per patient) or macrovascular (USD 2517 per patient) complications alone. The greatest portion of the direct costs was attributed to medication (48.2%).

To determine the direct medical costs of T1DM to the BPHS and to quantify the contribution of each individual component to the total cost, Cobas et al. [44, 45] conducted a retrospective, cross-sectional, nationwide multicenter study in 28 public clinics from 20 Brazilian cities between 2008 and 2010. During this study, 3180 patients with T1DM were surveyed while receiving health care from the Brazilian public health system. The costs of the tests, medical procedures, insulin pumps, and supplies for insulin administration and for SBGM were obtained from national and local health system sources. The average annual direct medical cost per capita was USD 1319.15. Treatment-related expenditures - USD 1216.33 per patient per year - represented 92.20% of the total direct medical costs. Insulin administration supplies and SBGM (USD 696.78 per patient per year) accounted for 52.82% of these total costs. Together, medical procedures and hemodialysis accounted for 5.73% (USD 75.64 per patient per year) of the direct medical costs. Consultations accounted for 1.94% of the direct medical costs (USD 25.62 per patient per year). The authors concluded that health technologies accounted for most of the direct medical costs of T1DM. The data stratified by region of the country revealed that the per capita mean costs of T1DM were USD 1,466.36, USD 1,252.83, USD 1,148.09 and USD 1,396.30 in the Southeast, South, North/Northeast and Midwest regions, respectively. The cost of T1DM in the Southeast region was higher than those in the South ($p < 0.001$) and North/Northeast regions ($p \leq 0.001$) but not the Midwest ($p = 0.146$) region. The frequency of SBGM was different across the regions, as well as the use of insulin pumps or basal or prandial insulin analogs. Age, ethnicity, duration of DM, level of care, socioeconomic status and prevalence of chronic diabetic complications differed among the regions. Based on a regression model, the determinants of the costs were the presence of microvascular DM-related complications ($p < 0.001$), higher economic status ($p < 0.001$), and being from the Southeast region ($p < 0.001$).

The cost of antidiabetic drugs may vary widely among different producing industries and consuming countries. A study by Health Action International (HAI) conducted in 60 countries showed that the price of a bottle containing 10 milliliters of NPH or regular insulin ranged from USD 1.55 in Iran to USD 76.69 in Austria, a difference of almost 5,000% [46].

Based on a prospective comparative study of pharmacotherapy follow-up in patients with T2DM conducted in community health centers in Brazil, Correr et al. [47] showed that a 1% reduction in the

HbA1c level can be accomplished using an average annual investment of R\$ 456.05 per patient, including medications and glucose monitoring with reagent strips. The benefit ratio of tight glycemic control to the economic outlook has been established by numerous authors [48-50], and several studies have shown financial benefits due to the reduction of the HbA1c levels for a period of one or more decades [51-55].

CONCLUSIONS

DM is a disease of high prevalence in Brazil that is often undiagnosed and is inadequately controlled. Its frequent association with obesity, hypertension and dyslipidemia indicates that DM patients are at high risk of developing CVD as well as retinopathy, nephropathy and neuropathy. The adequate treatment of DM and its co morbidities is a high cost in the national health budget. Despite this high level of spending, the results are disappointing as most patients exhibit inadequate metabolic control and are affected by microvascular and macrovascular complications of this disease.

Therefore, there is a need for the reorganization of health policies worldwide to address the current DM epidemic. The combined efforts of major international health organizations, WHO and IDF, along with the aid of economically privileged countries, are focused on concrete actions to improve health care, including adequate nutrition, oral antidiabetics, insulin, syringes, reagent strips and human resources, predominantly in poor countries, where deaths due to DM are high, including among children and young adults.

In Brazil, there is need for a clear separation among the roles of primary, secondary and tertiary health care services. Primary care providers, especially general practitioners, pediatricians, gynecologists, and participants in the Family Health Program (PSF), must be prepared to care for patients with DM, particularly those without complications. These services should possess adequate technological resources to perform diagnostic and therapeutic procedures. Secondary care providers, including endocrinologists and other related specialists, should be responsible for treating DM patients with complications and those experiencing greater difficulty with metabolic control. Tertiary services should provide care for complex cases, possess the complete arsenal of diagnostic and pharmacological assessments, and provide trained professionals for teaching and research. We conclude that there is a need for important changes in health policy to address the growing problem of DM, including the reallocation of health resources to focus on the primary prevention of DM and its complications and the increased participation of not only government agencies and medical organizations but also other segments of society such as schools, churches, and the food and pharmaceutical industries in health education.

ABBREVIATIONS

DM: Diabetes mellitus; CVD: Cardiovascular disease; NCDs: Non-communicable diseases; CRDs: Chronic respiratory diseases; WHO: World Health Organization; BPHS: Brazilian Public Health System; IDF: International Diabetes Federation; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study; SBD: Brazilian Diabetes Society; IBGE: Brazilian Institute of Geography and Statistics; T2DM: Type 2 diabetes mellitus; CAD: Coronary atherosclerotic disease; CI: Confidence interval; CRF: chronic renal failure; EQ-5D: European questionnaire 5 dimensions; HR: Hazard ratio; HRQOL: Health-related quality of life; T2ARDIS: Triple Antiplatelets for Reducing Dependency after Ischemic Stroke; HSE: Health Survey of England; SIH: Hospital Information System; OR: Odds ratio; HIPERDIA: hypertension and/or diabetes Brazilian registry; DALY: Disability-adjusted life years; YLL: Years of life lost; YLD: Years lived with disability; HbA1c: Hemoglobin A1c; BMI: Body mass index; LDL: Low-density lipoprotein; T1DM: Type 1 diabetes mellitus; SBGM: Self-blood glucose monitoring; USD: US

dollars; ESCUDI: Study on Diabetes Costs; HAI: Health Action International; NPH: Neutral protamine Hagedorn

COMPETING INTERESTS

The authors declare that they have no competing interests.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

NR wrote the manuscript and performed the literature review. TOR and SR revised the manuscript and made modifications to the intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

ACKNOWLEDGEMENTS

Funding/financial support: This review did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector.

REFERENCES

1. WHO: *Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment*. Geneva: World Health Organization; 2005.
2. Alwan A, Maclean DR, Riley LM, d'Espaignet ET, Mathers CD, Stevens GA, Bettcher D: **Monitoring and surveillance of chronic non- communicable diseases: progress and capacity in high-burden countries**. *Lancet* 2010,**376**(9755):1861-1868.
3. Schmidt MI, Duncan B, e Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR: **Chronic non communicable diseases in Brazil: burden and current challenges**. *Lancet* 2011,**377**(9781):1949-1961.
4. Silva-Junior JB: **As doenças transmissíveis no Brasil: tendências e novos desafios para o Sistema Único de Saúde**. In *Saúde Brasil 2008: 20 Anos de Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil*. Edited by Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
5. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. **The Brazilian health system: history advances and challenges**. *Lancet* 2011,**377**:1778-1797.
6. Guariguata L, Nolan T, Beagley J, Linnenkamp U, Jacqmain O, Aguiree F, Brown A, Cho NH, Dahlquist G, Dodd S, Dunning T, Hirst M, Hwang C, Magliano D, Patterson C, Scott C, Shaw J, Soltesz G, Usher-Smith J, Whiting D: *IDF Diabetes Atlas*. 6th edition. International Diabetes Federation; 2013.

7. **Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.** *Lancet* 1998;**352**:837–853.
8. Marlebi DA, Franco LJ: **Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30–69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the study of diabetes prevalence.** *Diabetes Care* 1992;**15**:1509-1516.
9. Torquato MT, Montenegro Júnior RM, Viana LA, de Souza RA, Lanna CM, Lucas JC, Bidurin C, Foss MC: **Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil.** *São Paulo Med J* 2003;**121**:224-230.
10. Schaan BD, Harzheim E, Gus I: **Cardiac risk profile in diabetes mellitus and impaired fasting glucose.** *Rev Saude Pública* 2004;**38**:529-536.
11. Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, Casale G, Pereira MA, Gronner MF, Diogo TM, Torquato MT, Oishi J, Leal AM: **[Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in the urban population of 30 to 79 years of the city of São Carlos, São Paulo].** *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;**53**:726-732.
12. Damasceno L: **Números do Diabetes no Brasil** [<http://www.endocrino.org.br/numeros-do-diabetes-no-brasil/>].
13. Huxley R, Barzi F, Woodward M: **Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies.** *BMJ* 2006;**332**:73-78.
14. Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E: **Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis.** *Arch Intern Med* 2002;**162**:1737-1745.
15. Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, Li TY, Manson JE, Logroscino G, Rexrode KM: **Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study.** *Diabetes Care* 2007;**30**:1730-1735.
16. Koskinen P, Mänttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH: **Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study.** *Diabetes Care* 1992;**15**:820-825.
17. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H: **Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall study.** *Br Med J* 1983;**287**(6396):867-870.
18. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyörälä K, Pyörälä M, Forhan A, Eschwège E: **High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men: 20-**

year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998;**21**:360-367.

19. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J: **Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies.** *Lancet* 2010;**375**:2215–2222.
20. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M: **Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction.** *New Engl J Med* 1998;**339**:229–234.
21. American Diabetes Association: **Standards of medical care in diabetes.** *Diabetes Care* 2013;**36**:S11-S66.
22. Boulton, AJM: **End-stage complications of diabetic neuropathy: foot ulceration.** *Can J Neurol Sci* 1994;**21**(4):S18–S22.
23. Ray N, Willis S, Thamer M: *Direct and Indirect Costs of Diabetes in the United States in 1992.* Alexandria, VA: American Diabetes Association; 1993.
24. Murray HJ, Boulton AJ: **The pathophysiology of diabetic foot ulceration.** *Clin Podiatr Med Surg* 1995;**12**(1):1–17.
25. Waugh NR: **Amputations in diabetic patients: a review of rates, relative risks and resource use.** *Community Med* 1988;**10**(4):279–288.
26. Caravaggi C: **Integrated surgical protocol for the treatment of the infected diabetic foot.** *J Cardiovasc Surg* 2012;**53**(1):23–30.
27. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, Steffes MW; American Diabetes Association: **Nephropathy in diabetes.** *Diabetes Care* 2004;**27**:S79-S83.
28. Kind P: **The EuroQoL instrument: an index of health-related quality of life.** In *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Edited by B Spiker. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
29. Williams R, Gillam S, Murphy M: *The True Costs of Type 2 Diabetes in the UK. Findings from T²ARDIS and CODE-2 UK.* Uxbridge, UK: GlaxoSmithKline; 2002.
30. Department of Health: Health Survey of England 1996. London.
31. Rosa RDS, Schmidt MI: **Diabetes mellitus: magnitude das hospitalizações na rede pública do Brasil, 1999-2001.** *Epidemiol Serv Saúde* 2008;**17**(2):131–137.
32. **Sistema de cadastramento e acompanhamento de hipertensos e diabéticos** [<http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/epidemiologicos/hiperdia>].

33. Oliveira AF, Valente JG, Leite IC, Schramm JMA, Azevedo ASR, Gadelha AMJ: **Global burden of disease attributable to diabetes mellitus in Brazil.** *Cad Saúde Pública* 2009,**25**(6):1234-1244.
34. Murray CJL, Lopez AD: *Global Comparative Assessment in the Health Sector.* Geneva: World Health Organization; 1994.
35. Mendes ABV, Fittipaldi JAS, Neves RCS, Chacra AR, Moreira ED: **Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil.** *Acta Diabetol* 2010,**47**(2):137–145.
36. Viana LV, Leitão CB, Kramer CK, Zucatti ATN, Jezini DL, Felício J, Valverde AB, Chacra AR, Azevedo MJ, Gross JL: **Poor glycaemic control in Brazilian patients with type 2 diabetes attending the public health care system: a cross-sectional study.** *BMJ Open* 2013,**3**(9):e003336.
37. Pustai OJ, Falk JW: **O sistema de saúde no Brasil.** In *Medicina Ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências.* 4th edition. Porto Alegre: Artmed; 2013.
38. Gomes MB, Gianella D, Faria M, Tambascia M, Fonseca RM, Rea R, Macedo G, Modesto Filho J, Schmid H, Bittencourt AV, Cavalcanti S, Rassi N, Pedrosa H, Atala Dib S: **Prevalence of type 2 diabetic patients within the targets of care guidelines in daily clinical practice: a multicenter study in Brazil.** *Rev Diabet Stud* 2006,**3**(2):82-87.
39. Assunção MC, Santos IS, Costa JS: **[Process assessment of health care: Adequacy of the diabetes treatment in Pelotas, Southern Brazil].** *Cad Saúde Pública* 2002,**18**(1):205-211.
40. Gomes MB, Cobas RA, Matheus AS, Tannus LR, Negrato CA, Rodacki M, Braga N, Cordeiro MM, Luescher JL, Berardo RS, Nery M, Arruda-Marques MC, Calliari LE, Noronha RM, Manna TD, Zajdenverg L, Salvodelli R, Penha FG, Foss MC, Foss-Freitas MC, Pires AC, Robles FC, Guedes M, Dib SA, Dualib P, Silva SC, Sepulveda J, Almeida HG, Sampaio E, Rea R, et al: **Regional differences in clinical care among patients with type 1 diabetes in Brazil: Brazilian Type 1 Diabetes Study Group.** *Diabetol Metab Syndr* 2012,**4**:44.
41. Jönsson, B: **Revealing the cost of Type II diabetes in Europe.** *Diabetologia* 2002,**45**:S5-S12.
42. American Diabetes Association: **Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012.** *Diabetes Care* 2013,**36**(4):1033-1046.
43. Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD, Dib SA, Negrato CA, Leão MP, Ramos AJ, Forti AC, Gomes MB, Foss MC, Monteiro RA, Sartorelli D, Franco LJ: **The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system.** *Value Health* 2011,**14**:S137-S140.

44. Cobas RA, Ferraz MB, Matheus AS, Tannus LR, Negrato CA, Antônio de Araujo L, Dib SA, Gomes MB, Brazilian Type 1 Diabetes Study Group: **The cost of type 1 diabetes: a nationwide multicentre study in Brazil.** *Bull World Health Organ* 2013;**91**(6):434-440.
45. Cobas RA, Bosi Ferraz M, Matheus AS, Tannus LR, Silva AT, de Araujo LA, Negrato CAA, Dib SA, Gomes MB, Brazilian Type 1 Diabetes Study Group: **Heterogeneity in the costs of type 1 diabetes in a developing country: what are the determining factors?** *Diabetol Metab Syndr* 2013;**5**:83.
46. Health Action International: **Life-saving insulin largely unaffordable – A one day snapshot of the prices of insulin across 60 countries.** *HAI Global* [http://www.haiweb.org/medicineprices/07072010/Global_briefing_note_FINAL.pdf].
47. Correr CJ, Pontarolo R, Wiens A, Rossignoli P, Melchior AC, Radominski R, Fernandez-Llimos F: **Avaliação econômica do seguimento farmacoterapêutico em pacientes com diabetes mellito tipo 2 em farmácias comunitárias.** *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;**53**(7):825-833.
48. Gray A, Raikou M, McGuire A, Fenn P, Stevens R, Cull C, Stratton I, Adler A, Holman R, Turner R: **Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomized controlled trial.** *BMJ* 2000;**320**:1373-1378.
49. Lauritzen T, Griffin S, Borch-Johnsen K, Wareham NJ, Wolffenbuttel BH, Rutten G; Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care: **The ADDITION study: proposed trial of the cost-effectiveness of an intensive multifactorial intervention on morbidity and mortality among people with Type 2 diabetes detected by screening.** *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;**24** Suppl 3:S6-S11.
50. Gaede P, Valentine WJ, Palmer AJ, Tucker DM, Lammert M, Parving HH, Pedersen O: **Cost-effectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes. Results and projections from the Steno-2 study.** *Diabetes Care* 2008;**31**:1510-1515.
51. Caro JJ, Ward JA, O'Brien RN: **Lifetime costs of complications resulting from type 2 diabetes in the US.** *Diabetes Care* 2002;**25**:476-481.
52. Chin MH, Cook S, Drum ML, Jin L, Guillen M, Humikowski CA, Koppert J, Harrison JF, Lippold S, Schaefer CT; Midwest cluster health disparities collaborative: **Improving diabetes care in midwest community health centers with the Health Disparities Collaborative.** *Diabetes Care* 2004;**27**:2-8.
53. Postma MJ, Zeeuw D: **The economic benefits of preventing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes.** *Nephrol Dial Transplant* 2009;**24**(10):2975-2983.

54. Eggleston NK, Shah ND, Smith SA, Wagie AE, Williams AR, Grossman JH, Berndt ER, Long KH, Banerjee R, Newhouse JP: **The net value of health care for patients with type 2 diabetes, 1997 to 2005.** *Ann Intern Med* 2009,**151**(6):386-393.
55. Minshall ME, Roze S, Palmer AJ, Valentine WJ, Foos V, Ray J, Graham C: **Treating diabetes to accepted standards of care: a 10-year projection of the estimated economic and health impact in patients with type 1 and type 2 diabetes in the United States.** *Clin Ther* 2005,**27**(6):940-950.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

5.1 CONCLUSÃO

Os resultados encontrados permitem concluir que pacientes com DM 2 tratados com a insulina humana recombinante NPH Gansulin N quando comparados com os tratados com Insulina Humuli N apresentam:

1. reduções semelhantes da HbA1c ao final do estudo, quando comparadas aos valores iniciais;
2. reduções semelhantes das glicemias de jejum e ao deitar ao final do estudo, quando comparadas aos valores iniciais;
3. números semelhantes de episódios hipoglicêmicos e ausência de hipoglicemias ao final do estudo;
4. na presente coorte, a insulina recombinante NPH Gansulin N com perfil de eficácia e segurança semelhante à Insulina Humulin N considerada padrão referência.

5.2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Inúmeros estudos clínicos randomizados demonstraram a importância do controle glicêmico adequado ($HbA1c < 7,0\%$) em pacientes com DM2 na prevenção das complicações microvasculares desta enfermidade. Este e outros ensaios clínicos também evidenciam que a história natural do diabetes é uma perda progressiva na função das células beta e, conseqüentemente, há necessidade do uso de múltiplas drogas, incluindo a insulina, no esquema terapêutico destes pacientes. A alta

prevalência de diabetes mellitus tipo 2 na população brasileira, à semelhança do que ocorre em outras nações, tem sobrecarregado o orçamento da saúde pública, conveniada e privada, levando, frequentemente, a tratamentos e controles inadequados. Portanto, torna-se imperativo a implementação de medidas que reduzam estes custos sem prejuízo à qualidade do atendimento ao paciente com diabetes. A disponibilidade de insulina NPH de eficácia e segurança semelhante a padrão ouro, porém com preço inferior pode ser uma das estratégias a ser utilizada na redução dos custos financeiros.

O presente estudo demonstra um perfil de eficácia e segurança de uma nova insulina NPH, Gansulin N, semelhante à insulina Humulin N há vários anos usada no nosso país. Entretanto, acredito haver necessidade da realização de novos estudos com maior número de pacientes e maior tempo de observação para definitiva comprovação do binômio eficácia e segurança, incluindo os parâmetros cardiovasculares além das análises de farmacoeconomia.

REFERÊNCIAS

AHREN, B et al. **Shifting the paradigm of islet inflammation-good guy or bad guy?** Diabetes, Obesity and Metabolism, 2013; 15: 4-9. Disponível em <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.12184/abstract>>. Acesso: 02 maio 2014

ALWAN, A. et al. **Monitoring and surveillance of chronic non- communicable diseases: progress and capacity in high-burden countries.** Lancet, 2010; 376 (9755): 1861-1868. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)61853-3](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)61853-3)>. Acesso em: 15 dez. 2010.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** Diabetes Care, 2013; 36 (Suppl 1): S67. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S67.full>. Acesso em: 30 jan. 2013.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Hypoglycemia and Diabetes: A report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society** Diabetes Care, 2013; 36 (Suppl 1):. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/early/2013/04/12/dc12-2480.full.pdf+html> 36(4): 1033-46. Acesso em: 30 jan. 2013

_____. **Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012.** Diabetes Care, 2013; Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/36/4/1033.long>>. Acesso em: 22 mai. 2013.

ASSUNÇÃO, M.C.; SANTOS, I.S.; COSTA, J.S. **Process assessment of health care:** Adequacy of the diabetes treatment in Pelotas, Southern Brazil. Caderno de Saúde Pública Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, 2002; 18 (1): 205-11. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11910439>>. Acesso em: 6 nov. 2006.

BAHIA, L.R et al. **The Costs of Type 2 Diabetes Mellitus Outpatient Care in the Brazilian Public Health System.** Value in Health, 2011; 14: S137-S140. Disponível em: <<http://www.ispor.org/consortiums/LatinAmerica/documents/ViH/TheCostofType2DiabetesMellitus.pdf>>. Acesso em: 22 maio 2013.

BENNETT, J.C. et al. **Cecil Tratado de Medicina Interna.** 21 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

BLONDE, L. et al. **Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets-the TITRATE study.** Diabetes Obes. Metab., 2009; 11(6): 623–631. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515182>> Acesso em: 15 dez. 2010.

BRAZILIAN SOCIETY OF DIABETES. **Algorithm for the treatment of type 2 diabete: a position statement of Brazilian Society of Diabetes.** Diabetology & Metabolic Syndrome, 2010; 2:35. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2904721/>>. Acesso em: 15 dez. 2010.

CARO, J.J.; WARD, J.A.; O'BRIEN, R.N. **Lifetime costs of complications resulting from type 2 diabetes in the US.** Diabetes Care, 2002; 25: 476-81. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/25/3/476.full.pdf>>. Acesso em: 6 nov. 2006.

CERNEA, S. BUZZETTI, R.; POZZILLI P. **β -Cell Protection and Therapy for Latent Autoimmune Diabetes in Adults.** Diabetes Care, 2009; 32 (Supl 2): S 249-S 252. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2811444/>>. Acesso em: 15 dez. 2010.

CHIN, M.H. et al. **Improving diabetes care in midwest community health centers with the Health Disparities Collaborative.** Diabetes Care, 2004; 27:2–8. Disponível em: < <http://care.diabetesjournals.org/content/27/1/2.full.pdf> >. Acesso em: 6 nov. 2006.

CORRER, C.J. et al. **Avaliação econômica do seguimento farmacoterapêutico em pacientes com diabetes mellito tipo 2 em farmácias comunitárias.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, 2009; 53 (7): 825-833. Disponível em: < <http://pesquisa.bvsalud.org/enfermagem/resource/pt/lil-531696> >. Acesso em: 17 jan. 2010.

DAVIES, M. et al. **Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine.** Diabetes Care, 2005; 28(6), 1282–1288. Disponível em: < <http://care.diabetesjournals.org/content/28/6/1282.long>>. Acesso em: 6 nov. 2006.

DUCKWORTH, W.; DAVIS, S.N. **Comparison of insulin glargine and NPH insulin in the treatment of type 2 diabetes:** a review of clinical studies. J Diabetes Complications, 2007; 21(3): 196-204. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17493554>>. Acesso em: 5 ago. 2007.

EGGLESTON, K.N. et al. **The Net Value of Health Care for Patients with Type 2 Diabetes, 1997 to 2005.** Ann Intern Med, 2009; 151 (6): 386-93. Disponível em: < <http://annals.org/article.aspx?articleid=744800#> >. Acesso em: 17 jan. 2010.

JOHNSON, I.S. **Human insulin from recombinant DNA technology.** Science, 1983; 219(4585): 632-637. Disponível em: <<http://www.sciencemag.org/content/219/4585/632.short>>. Acesso em: 05 jul. 2014.

G1 CIÊNCIA E SAÚDE. **Governo anuncia a produção nacional de insulina humana. 2013** Disponível em: <<http://g1.globo.com/ciencia-e-saude/noticia/2013/01/governo-vai-anunciar-producao-nacional-de-insulina-humana.html>>. Acesso em: 06 jul. 2014.

GAED, P. et al. **Cost-effectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes.** Results and projections from the

Steno-2 study. *Diabetes Care*, 2008; 31: 1510-1515. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/31/8/1510.long>>. Acesso em: 17 jan. 2010.

GILL, G.V. et al. **Insulin dilemma in resource-limited countries. A way forward?** *Diabetologia*, 2011; 54(1): 19-24. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17533en/s17533en.pdf>>. Acesso em: 07 jul. 2014.

GRAY, A. et al. **Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomized controlled trial.** *BMJ*, 2000; 320: 1373-78. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC27380/>>. Acesso em: 5 ago. 2007.

GROSS, J. et al. **Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment.** *Diabetes Care*, 2005; 28: 164-76. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/28/1/164.full.pdf>>. Acesso em: 6 nov. 2007.

HARDER, N.M. et al. **Type 2 Diabetes Risk Alleles Near BCAR1 and in ANK1 Associate With Decreased β -Cell Function Whereas Risk Alleles Near ANKRD55 and GRB 14 Associate With Decreased Insulin Sensitivity in the Danish Inter99 Cohort.** *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(4): E801-E806. Disponível em: <<http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/jc.2012-4169>> . Acesso em: 05 jul. 2014.

HEALTH ACTION INTERNATIONAL. **Life-saving insulin largely unaffordable – A one day snapshot of the prices of insulin across 60 countries.** HAI Global, 2010; 1-5. Disponível em: <http://www.haiweb.org/medicineprices/07072010/Global_briefing_note_FINAL.pdf>. Acesso em 06 jul. 2014.

HIRSCH, I.B. **Insulin analogues.** *N. Engl. J. Med*, 2005; 352(2), 174–183. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra040832>>. Acesso em: 6 nov. 2007.

HOME, P. **The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences.** *Diabetes Obes. Metab*, 2012; 14(9): 780–788. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-1326.2012.01580.x/pdf>>. Acesso em: 22 abr. 2012.

HORVATH, K. et al. **Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus.** *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; Rev. 2, CD005613. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443605>>. Acesso em: 30 maio 2010.

HUANG, E.S. et al. **The cost-effectiveness of improving diabetes care in US federally qualified community health centers.** *Health Services Research*, 2007; 42 (6 Part 1): 2174-2193. Disponível em: <<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?LinkFrom=OAI&ID=22008100545#.U1XKMFVdXoc>>. Acesso em: 18 nov. 2007.

INZUCCHI, S.E. et al. **Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: position statement of the American Diabetes**

Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care, 2012; 35(6):1364-1379. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/35/6/1364.long>>. Acesso em: 5 nov. 2013.

JÖNSSON, B. **Revealing the cost of Type II diabetes in Europe.** *Diabetologia*, 2002; (45): S5-S12. Disponível em: <https://www.hospitalmedicine.org/AM/Glycemic/pdf/The_cost_of.pdf>. Acesso em: 16 de nov. 2007.

KEEN, H. **Human insulin produced by recombinant DNA technology: safety and hypoglycemic potency in healthy men.** The Lancet, 1980; 316 (8191): 398-401. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(80\)90443-2/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(80)90443-2/abstract)>. Acesso em: 05 jul. 2014.

KING, H.R.E.; AUBERT; et al. **Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections.** Diabetes Care, 1998; 21(9): 1414-1431. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/27/5/1047.full.pdf>>. Acesso em: 16 nov. 2007.

KURTZHALS, P. **Pharmacology of insulin detemir.** Endocrinol. Metab. Clin. North Am, 2007; 36 (Suppl 1), 14–20. Disponível em: <[http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889-8529\(07\)80004-1](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889-8529(07)80004-1)>. Acesso em: 15 nov. 2007.

LAURITZEN, T. et al. for the ADDITION Study Group. **The ADDITION study: proposed trial of the cost-effectiveness of an intensive multifactorial intervention on morbidity and mortality among people with Type 2 diabetes detected by screening.** International Journal of Obesity, 2000; 24 Suppl 3, S6-S11. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/35/11/2207.full>>. Acesso em: 6 de março de 2008.

LYRA, R; CAVALCANTI, N. **Diabetes Mellitus.** 2ª ed. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica, 2009.

MARLEBI, D.A; FRANCO, L.J. **Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30–69 yr.** The Brazilian Cooperative Group on the study of diabetes prevalence. Diabetes Care, 1992; 15: 1509-16. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1468278>>. Acesso em: 6 out. 2007.

MENDES, A.B. et al. **Prevalence and correlates of inadequate glycemic control: results from nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil.** Acta Diabetol, 2010; 47:137–45. Disponível em: <http://download.springer.com/static/pdf/685/art%253A10.1007%252Fs00592-009-0138-z.pdf?auth66=1398530520_809e da1f507d56a8db52072aa16f9c41&ext=.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Gabinete do Ministro. **Portaria N° 837, de Abril de 2012.** Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0837_18_04_2012.html>. Acesso em: 06 jul. 2014.

MINSHALL, M.E et al. **Treating Diabetes to Accepted Standards of Care: A 10-Year Projection of The Estimated Economic and Health Impact in Patients with Type**

1 and Type 2 Diabetes in the United States. Clin Ther, 2005; 27(6): 940-50. Disponível em: < [http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(05\)00099-8/abstract?cc=y?cc=y](http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(05)00099-8/abstract?cc=y?cc=y) >. Acesso em: 15 jun. 2009.

MIZQUIER, M.L. et al. **Potential role of skeletal muscle glucose metabolism on the regulation of insulin secretion.** Obes Rev, 2014/ Mar/11. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24618283> >. Acesso em: 3 jul. 2014.

MONNIER, L. et al. **Insulin secretion and sensitivity as determinants of HbA1c in type 2 diabetes.** Eur J Clin Invest, 2006; 36(4): 231-5. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2362.2006.01623.x>>. Acesso em: 25 mar. 2007.

NASCIMENTO A.M.A. et al **Isolation and partial characterization of the ASP-B10, Tyr-B25-des(B26-B30)-proinsulin analog from inclusion bodies in Escherichia coli.** Biotechnology Techniques, 1996; 10: 737-742. Disponível em: <<http://eurekamag.com/research/008/926/008926198.php#close> >. Acesso em: 05 jul. 2014.

NOVO-NORDISK – **Sobre a Novo Nordisk, 2014** Disponível em: <http://www.novonordisk.com.br/documents/article_page/document/sobre_novonordisk.asp>. Acesso em: 06 jul. 2014.

OWENS, D.R. **Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: what progress have we made?** Diabetes Metab Res Rev, 2014; 30(2): 104-19. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.2469/abstract> >. Acesso em: 5 jul. 2014

PALMER, J.P. et al. **C peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trial to preserve beta cell function report of an ADA report 21-22 October 2001.** Diabetes, 2004; 53: 250-264. Disponível em: <<http://diabetes.diabetesjournals.org/content/53/1/250.full>>. Acesso em: 25 mar. 2007.

PETERESEN, K.F. et al. **Reversal of muscle insulin resistance by weight reduction in young, lean, insulin-resistant offspring of parents with type 2 diabetes.** Proc Natl Acad Sci U S A, 2012; 109: 8236–8240. Disponível em: <<http://www.pnas.org/content/109/21/8236.long>>. Acesso em: 22 dez. 2012.

PLANK, J. et al. **Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus.** Arch. Intern. Med, 2005; 165(12): 1337–1344. Disponível em: <<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=486628>> Acesso em: 13 abr. de 2008.

PHILIS-TSIMIKAS A. et al. **Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes.** Clin. Ther, 2006; 28(10), 1569–1581. Disponível em: <[http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149-2918\(06\)00260-8?showall=true](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149-2918(06)00260-8?showall=true)>. Acesso em: 15 de nov. 2007.

_____. **Tolerability, safety and adherence to treatment t with insulin detemir injection in the treatment of type 2 diabetes.** Patient Prefer. Adherence,

2008; 2, 323–332. Disponível em: <file:///C:/Users/Marta%20Melo/Downloads/PPA-Philis-Tsimikas-2008-2-323-332-INSULIN%20DETEMIR-3293.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2008.

POSTMA, M.J.; ZEEUW, D. **The economic benefits of preventing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes**. Nephrol. Dial. Transplant, 2009; 24 (10): 2975-83. Disponível em: <<http://ndt.oxfordjournals.org/content/early/2009/07/15/ndt.gfp352.full.pdf>>. Acesso em: 12 jun. 2010.

PUSTAI, O.J.; FALK, J.W. **O Sistema de Saúde no Brasil. Medicina ambulatorial: Conduas de Atenção Primária Baseadas em Evidências**. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

QUIN, A.J. et al. 甘舒霖中效人胰岛素与甘精胰岛素的疗效对比观 Tradução: **Gan Shuli na eficiência e eficácia comparada com insulina glargina, estudo comparativo**. Journal of Medicine Nongken, 2012; 34 (02): 121-123. Disponível em: <http://new.med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=PeriodicalPaper_nkyx201202008>. Acesso em: dia mês ano.

RACHEK, L.I. **Free fatty acid skeletal muscle insulin resistance**. Prog Mol Biol Trans Sci, 2014; 121: 267-92. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128001011000089>>. Acesso em: 22 fev. 2014.

RIDDLE, M.C.; ROSENSTOCK J.; GERICH, J. **The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients**. Diabetes Care, 2003; 26(11): 3080–3086. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/26/11/3080.long>>. Acesso em: 15 jun. 2009.

ROBERTSON, R.P. **Estimation of beta-cell mass by metabolic tests: necessary, but how sufficient?** Diabetes, 2007; 56: 2420 –2424. Disponível em: <<http://diabetes.diabetesjournals.org/content/early/2007/07/02/db07-0742.full.pdf>>. Acesso em: 2 dez. 2007.

RODBARD H.W. et al. **American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus**. Endocrin. Pract, 2007; 13 (Supl 1): 1-68. Disponível em: <<http://www.bd.com/resource.aspx?IDX=3773>>. Acesso em: 17 jul. 2007.

ROSA, R.D.S.; SCHMIDT, M.I. Diabetes mellitus: magnitude das hospitalizações na rede pública do Brasil, 1999-2001. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, vol. 17, n. 2, p.131 – 137, abr-jun, 2008. Periodico do SUS do Brasil. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/rev_epi_vol17_n2.pdf>. Acesso em: 8 jul. 2008.

ROSENFELD, L. **Insulin discovery and controversy**. Clin Chem, 2002; 48(12): 2270-88. Disponível em: <<http://www.clinchem.org/content/48/12/2270.long>> Acesso em: 8 nov. 2007.

ROSENSTOCK, J. et al. **A randomised, 52-week treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-**

lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetologia, 2008, 51(3), 408–416. Disponível em: <<http://download.springer.com/static/pdf/500/art%253A10.1007%252Fs00125-007-0911-x.pdf?auth66=1398523755_e4f1f2640f6a2934fab5419b17351600&ext=.pdf>. Acesso em: 9 abr. 2009.

RUBIN, R.J.; ALTMAN, W.M.; MENDELSON, D.N. **Health care expenditures for people with diabetes mellitus, 1992.** J Clin Endocrinol Metab., 1994;78(4): 809A-809F Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.78.4.8157701>>. Acesso em: 25 abr. 2008.

SARWAR, N. et al. **Emerging Risk Factors Collaboration Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies.** Lancet, 2010; 375: 2215–222. Disponível em: < [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)60484-9/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)60484-9/fulltext) >. Acesso em: 8 mai. 2012.

SCHMIDT, M.I. et al. **Chronic non communicable diseases in Brazil: burden and current challenges.** Lancet, 2011; 377(9781):1949-1961. Disponível em: < http://www.sbh.org.br/pdf/lancet_collection.pdf >. Acesso em: 10 mai. 2012.

SPIELCHLER, E.R.S. et al. **Diabetic lower extremities amputation Rio de Janeiro, BR.** Diabetologia, 1998; 41 (A279): 90-6. Disponível em: <<http://jornalvascularbrasileiro.com.br/04-03-02/04-03-02-111/04-03-02-111.pdf>>. Acesso em: 9 abr. 2009.

SOUZA, F. et al. **Current progress in non invasive imaging of beta cell mass of the endocrine pancreas.** Curr Med Chem, 2006; 13:2761-2773. Disponível em: <<http://www.eurekaselect.com/3390/issue/23> >. Acesso em: 10 set. 2007.

STEPPEL, J.H.; HORTON, E.S. **Beta-cell failure in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.** Curr Diab Rep, 2004; 4(3):169-75. Disponível em: < <http://link.springer.com/journal/11892/4/3>>. Acesso em: 10 nov. 2007.

SWINNEN, S.G. et al. **Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus.** Cochrane Database Syst. Rev.2011/jul/6; (7), CD006383 (2011). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735405>>. Acesso em: 25 ago. 2011.

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. **The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.** N Engl J Med,1993; 329 (14): 977-86. Disponível em: <<http://www.biostat.wisc.edu/Courses/542articles2006/11%20DCCT.pdf> >. Acesso em: 8 nov. 2008.

TURNER, R.C. et al. **Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).** Lancet, 1998; 352: 837-53. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(98\)07019-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(98)07019-6/fulltext)>. Acesso em: 5 maio 2009.

_____. et al. **Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies** (UKPDS 49). JAMA, 1999; 281: 2005-2012. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=190204>>. Acesso em: 19 set. 2013.

VIANA, L.V. et al. **Poor Glycaemic Control in Brazilian Patients with Type 2 Diabetes attending the Public Health Care System: a cross-sectional study.** BMJ Open, 2013; Sep 18; 3 (9). Disponível: <<http://bmjopen.bmj.com/content/3/9/e003336.full>>. Acesso em: 19 set. 2013.

WILD S. **Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030.** Diabetes Care, 2004; 27(5):1047-1053. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/27/5/1047.long>>. Acesso em: 6 nov. 2009.

ANEXOS

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética



HOSPITAL GERAL DE GOIÂNIA

CEPHA

Comitê de Ética em Pesquisa
Humana e Animal

Goiânia, 14 de novembro de 2006.

PROTOCOLO CEPHA-HGG Nº 211/06

INVESTIGADOR RESPONSÁVEL: *Leonardo de Souza Teixeira*

TÍTULO: “Avaliação da eficácia e segurança do medicamento Insulina Humana Recombinante NPH – Insuneo N® do Laboratório Neo Química em comparação com o Humulin N® do Laboratório Eli Lilly Do Brasil Ltda no tratamento de Diabetes Mellitus”.

CARTA DE APROVAÇÃO

Informamos que no dia 14 de novembro de 2006, na reunião ordinária do **Comitê de Ética em Pesquisa Humana e Animal – CEPHA-HGG**, foi analisado e aprovado o Projeto de Pesquisa acima referido bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e estes foram considerados em acordo com os princípios éticos vigentes.

Lembramos ao Pesquisador Responsável a necessidade de encaminhar ao CEPHA-HGG relatórios trimestrais do andamento, encerramento, conclusão e publicação da pesquisa.

O Investigador Principal, Leonardo de Souza Teixeira, membro integrante do nosso comitê, não estava presente durante a aprovação.

Atenciosamente,


Adryanna Leonor Melo de Oliveira Caiado
Coordenadora do CEPHA-HGG
Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa Humana e Animal
CEPHA - HGG
CEPHA - HGG
Comitê de Ética em Pesquisa Humana e Animal
Hospital Geral de Goiânia - Dr. Alberto Rassi

Hospital Geral de Goiânia – Dr. Alberto Rassi
Avenida Anhangüera nº 6479 – St. Oeste Goiânia – GO – CEP: 74110-010

Prot. Nº 211/06

Voluntário diabético, você ajudaria a ciência?

Participe de uma pesquisa clínica de insulina, com acompanhamento médico e nutricional

Ligue e saiba como fazer parte deste estudo

Requisitos mínimos:

- Ser diabético tipo 2 há mais de 1 ano
- Esteja em tratamento com insulina NPH até 2 vezes ao dia ou insulina regular no mínimo 1 vez ao dia
- Idade de 18 a 60 anos
- Não ter doença cardíaca ou renal grave
- Não ter doenças infecto-contagiosas
- Não consumir álcool ou drogas
- Não ter feito transfusão ou ter tido perda importante de sangue nos últimos três meses.
- Mulheres não podem estar grávidas ou amamentando

Seja voluntário, venha.
O Brasil inteiro agradece!
62. 3240-1927

ICF
CORPORATE E RESEARCH
www.icflab.com.br

Peça: Anúncio Veículo: O Popular - Classificados

Aprovado: _____

Data: _____

Formato: 3 col. x 15 cm

CEPHA - HGG
Comitê de Ética em Pesquisa Humana e Animal
Hospital Geral de Goiânia Dr. Alberto Pessari

Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

	ANEXO DO POP CLIN 023	Implantação: 10/08/04	Página 1 de 10
	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA INTERNAÇÃO	Cód. Documento: RQ 025	Revisão: 01 05/09/05

EMENDA 001 Data: 07/05/2007

Titulo

Avaliação da eficácia e segurança do medicamento Insulina Humana Recombinante NPH - Insuneo N® do Laboratório Neo Química em comparação com o Humulin N® do Laboratório Eli Lilly do Brasil Ltda no tratamento de *Diabetes mellitus* tipo 2.
Protocolo ICF CLI n°002/06

O abaixo-assinado _____, idade _____, RG _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário do projeto de pesquisa supra-citado, de responsabilidade do pesquisador. O abaixo-assinado está ciente que:

OBJETIVO

1- O objetivo do estudo é avaliar a eficácia e segurança do medicamento Insuneo N® do Laboratório Neo Química em comparação com o Humulin N® do Laboratório Eli Lilly do Brasil Ltda no tratamento de *Diabetes mellitus* tipo 2.

PROCEDIMENTOS

2. – Antes de iniciar o estudo você será submetido a um exame completo, verificando pulso, temperatura e pressão arterial. Será feito um exame eletrocardiográfico (exame do coração). O médico perguntará se você teve ou tem alguma doença e se faz uso de algum medicamento. Serão coletadas amostras de sangue e urina para exames laboratoriais, que incluem hemograma completo (leucograma completo); exames bioquímicos (uréia, creatinina, sódio, potássio, TGO, TGP, fosfatase alcalina, gama GT, proteína sérica total, bilirrubina total e frações e ácido úrico); Lipidograma completo; Hemoglobina glicada, Glicemia em jejum e pós-prandial; Peptídeo C; Anti-GAD; sumário de urina (urina I), exames para hepatite B e C e para AIDS (HIV 1 e HIV 2) e o β HCG para as mulheres. Os casos de sorologia positiva para os exames de hepatite B e C e AIDS (HIV 1 e HIV 2), serão comunicados à Secretaria de Saúde de Goiânia no setor de Coordenadoria de Epidemiologia, para notificação de

	ANEXO DO POP CLIN 023	Implantação: 10/08/04	Página 2 de 10
	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA INTERNAÇÃO	Cód. Documento: RQ 025	Revisão: 01 05/09/05

EMENDA 001 Data: 07/05/2007

Portadores Assintomáticos de Doenças Transmissíveis conforme definido pelo SINAN – Sistema Nacional de Notificação. Os exames de saúde (com exceção dos exames de hepatite B e C e HIV 1 e 2 e Anti-GAD) serão realizados antes do estudo, após o período de ajuste de dose e após o estudo.

3. Após o médico avaliar sua saúde e seus exames laboratoriais você poderá ou não participar do estudo. Se o médico avaliar e julgar que você não pode participar do estudo você será encaminhado para o Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral de Goiânia, agora se o médico julgar que você pode participar do estudo será necessário que você passe por um período chamado: “Período de ajuste de dose”, onde você trocará sua rotina de insulina e começará a se adequar à rotina de tratamento do estudo, que será da seguinte maneira: você receberá a insulina N uma ou duas vezes ao dia (antes do café da manhã e/ou do jantar) e em conjunto você receberá também a metformina em dosagem diária de no mínimo 500mg a critério do médico. O estudo terá a duração de aproximadamente 5 meses (período de exames, período de ajuste de dose e período do estudo).

Após a participação no período de ajuste de dose se você não for considerado apto você será encaminhado ao Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral de Goiânia e caso for considerado apto você iniciará o estudo que terá uma duração de 3 meses. Você receberá a insulina teste (Insuneo N) ou a insulina referência (Humulin N) e a metformina na concentração definida pelo médico. O estudo será do tipo “duplo-cego”, ou seja, você não saberá se estará recebendo a insulina teste ou a referência. Antes do café da manhã e/ou do jantar você realizará a monitorização glicêmica (perfuração da ponta do dedo com lanceta e leitura através do aparelho de monitorização glicêmica) com a finalidade de realizar o ajuste da dose antes de dormir e/ou antes do café da manhã. Você será orientado pelos médicos endocrinologistas, farmacêuticos, enfermeiras e nutricionistas. As dosagens da insulina serão ajustadas individualmente com a finalidade de que sua glicose fique antes do café da manhã entre 70 e 100mg/dl e antes do jantar entre 70 e 120mg/dl. Os ajustes da dose de insulina que você receberá será definido pelo médico toda semana.

	ANEXO DO POP CLIN 023	Implantação: 10/08/04	Página 3 de 10
	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA INTERNAÇÃO	Cód. Documento: RQ 025	Revisão: 01 05/09/05

EMENDA 001 Data: 07/05/2007

4. Você realizará visitas no ICF durante o período de screening (que é o período que você estará realizando as primeiras consultas com o médico e a nutricionista, o exame do coração e o exame laboratorial), período de ajuste de dose e o período do estudo propriamente dito. As visitas serão realizadas uma vez por semana durante todo o período do estudo. No total serão realizadas 21 visitas, sendo que toda semana durante a visita você será avaliado pelo médico e de 15 em 15 dias você será avaliado pela nutricionista. Porém caso seja necessário você poderá realizar visitas extras.
5. Você deverá seguir a dieta oferecida pela nutricionista e seguir os horários estabelecidos.
6. Você receberá um aparelho para monitorização glicêmica para realizar suas monitorizações que serão antes do café da manhã e/ou antes do jantar;
7. Você receberá um diário onde deverá registrar os valores da glicemia, relatos de mal estar (incluindo episódios de hipoglicemia), registrar os medicamentos a mais que você ingeriu e a dose da sua insulina. Esses registros serão feitos no “Diário do Voluntário” que é uma agenda que você receberá durante as visitas no ICF. Em todas as visitas que você vier você deverá trazer o diário pois você receberá outro.
8. Toda a insulina, a metformina, as lancetas, seringas, fitas reagente e agulhas que você for utilizar durante o estudo será fornecida pelo ICF.
9. Durante a finalização do período do ajuste de dose e após o estudo você realizará novamente todos os exames laboratoriais (com exceção de hepatite B, Hepatite C e HIV 1 e 2) que você realizou no início do estudo.
10. Se você não for considerado apto após o período de ajuste de dose você será encaminhado para o Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral de Goiânia.
11. Em qualquer momento do estudo que por algum motivo médico ou por algum outro motivo você venha a não participar mais do estudo você será encaminhado para o Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral de Goiânia.

	ANEXO DO POP CLIN 023	Implantação: 10/08/04	Página 4 de 10
	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA INTERNAÇÃO	Cód. Documento: RQ 025	Revisão: 01 05/09/05

EMENDA 001 Data: 07/05/2007

12. É importante lembrar que após a finalização do estudo você não receberá mais a insulina, a metformina, as lancetas, seringas, fitas reagente e agulhas. Você deverá passar a pegar os medicamentos no Sistema Único de Saúde e você passará a ter atendimento no Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral de Goiânia.

RESPONSABILIDADES

13. Para participar do estudo, você deve ser diagnosticado *Diabetes mellitus* tipo 2 a mais de um ano e estar com os índices de hemoglobina glicada entre 7,5 e 10%; estar com a relação peso/altura entre 20 e 35Kg/m²; não ter participado de qualquer estudo experimental ou ter ingerido qualquer droga experimental no último ano; comparecer às visitas nas datas e horários determinados; seguir o cardápio fornecido pela nutricionista; tomar a medicação prevista; retornar ao Instituto na data e horário combinado para realizar a consulta e exames de alta.

INFORMAÇÕES NECESSÁRIAS

14 - Você deve obter todas as informações necessárias, inclusive da utilização das amostras de sangue coletadas durante o estudo e os riscos que poderá estar sujeito, tendo condições de decidir conscientemente sobre a participação no referido ensaio clínico.

Independente de sua vontade e permissão, sua participação no ensaio clínico poderá ser interrompida em função de:

- a) Ocorrência de eventos adversos;
- b) Ocorrência de qualquer doença que, a critério do médico, prejudique sua participação no estudo;
- c) Não cumprimento das normas estabelecidas;
- d) Não adaptação aos procedimentos do estudo;
- e) Não adequação ao período de ajuste de dose;

	ANEXO DO POP CLIN 023	Implantação: 10/08/04	Página 5 de 10
	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA INTERNAÇÃO	Cód. Documento: RQ 025	Revisão: 01 05/09/05

EMENDA 001 Data: 07/05/2007

f) Qualquer outro motivo que, a critério médico, seja para seu próprio bem estar ou dos demais participantes;

g) Da suspensão do estudo;

BENEFÍCIOS

15 - Sua participação no estudo é de caráter experimental, não tendo objetivo de submetê-lo a um tratamento terapêutico. Não estão previstos procedimentos ou tratamento alternativo, a não ser seu atendimento e tratamento em função de intercorrências relacionadas ao estudo. Sua participação é muito importante e desta forma estará contribuindo efetivamente na garantia da qualidade do medicamento oferecido ao paciente.

POSSÍVEIS RISCOS

16 - A administração de medicamentos poderá causar efeitos colaterais como reações adversas severas (até a mesma morte). Além dos efeitos citados abaixo, a administração de qualquer medicamento pode causar reações imprevisíveis de pessoa para pessoa.

Cada voluntário deve compreender que a participação neste tipo de estudo envolve riscos que podem ser imprevistos, relacionados ou não ao estudo em questão. Equimoses ou hematomas (manchas roxas) transitórios no local de punção podem ocorrer.

As reações adversas são habitualmente causadas pelo excesso de insulina, atraso na ingestão de alimentos ou atividade física incomum. Reações ocasionais à insulina são quase inevitáveis, especialmente no diabético juvenil sensível à insulina; mas elas são inócuas se reconhecidas e tratadas a tempo.

A concentração de insulina é mais elevada no local da injeção. Quando o hormônio é repetidamente administrado no mesmo local, há a tendência a que o tecido adiposo (tecido de gordura) sofra hipertrofia na região circundante. O problema pode ser corrigido pela rotação (mudança) dos locais de injeção, uma prática que é atualmente estimulada rotineiramente. A atrofia do tecido adiposo no local da injeção também era um problema freqüente. A incidência de lipotrofia é menor no caso dos preparados altamente purificados de insulina atualmente

	ANEXO DO POP CLIN 023	Implantação: 10/08/04	Página 6 de 10
	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA INTERNAÇÃO	Cód. Documento: RQ 025	Revisão: 01 05/09/05

EMENDA 001 Data: 07/05/2007

disponíveis. De fato, a injeção dos preparados purificados mais modernos de insulina em locais atroficos tem êxito como tratamento da atrofia.

São registradas reações alérgicas em pequeno percentual de indivíduos, principalmente naqueles que recebem insulina bovina. Estas ocorrem em virtude da insulina bovina diferir do hormônio humano e ser reconhecida como uma substância estranha pelo sistema imunológico. Em alguns casos, são produzidos anticorpos em quantidades suficientes para implicar a necessidade de se aumentar a concentração de insulina necessária ao tratamento. Felizmente, o problema associado a reações alérgicas pode ser corrigido pela substituição da insulina bovina pela insulina suína, que é mais próxima do hormônio humano, ou pela insulina humana recombinante (essa é a que está sendo utilizada no estudo).

A hipoglicemia (baixa da glicose) é uma complicação séria e ocorre quando as concentrações circulantes de insulina se encontram demasiadamente elevadas. Entre suas causas figuram o erro no cálculo da dose ou na injeção do hormônio, modificações nos padrões de alimentação ou redução nas necessidades de insulina. O cérebro e o tecido nervoso apresentam uma necessidade absoluta de glicose. Quando grave, a hipoglicemia pode gerar perda de consciência, convulsões, lesão cerebral e morte. Portanto, o clínico e os parentes do paciente diabético devem ser capazes de reconhecer os sinais e de corrigir a causa da hipoglicemia.

Os sintomas de hipoglicemia em geral podem ser atribuídos a aumentos da adrenalina e/ou a um funcionamento anormal do SNC. Quando a queda na pressão sanguínea é rápida, a adrenalina é liberada como uma medida compensatória para estimular a produção de glicose hepática e a mobilização das reservas energéticas. Frequência cardíaca rápida, cefaléia, sudorese fria, fraqueza e tremores são respostas características às catecolaminas. A extensão em que estes sintomas são observados varia consideravelmente e depende do indivíduo e da velocidade da queda da concentração da glicose sanguínea. A disfunção neural produz turvação visual, um padrão de fala incoerente e confusão mental. Nesse ponto, o diabético experiente pode ser capaz de reconhecer sua hipoglicemia e de tomar uma medida corretiva. Entretanto, um indivíduo totalmente desorientado tende a requerer assistência. A glicose é o

	ANEXO DO POP CLIN 023	Implantação: 10/08/04	Página 7 de 10
	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA INTERNAÇÃO	Cód. Documento: RQ 025	Revisão: 01 05/09/05

EMENDA 001 Data: 07/05/2007

remédio. Quando o indivíduo for capaz de ingestão oral, podem ser administrados um comprimido de glicose, uma barra de açúcar, um suco de frutas ou outra fonte de açúcar. Tendo em vista a probabilidade de asfixia, a administração de alimentos ou de bebidas a um indivíduo inconsciente não deve nunca ser tentada. Em tais casos, a glicose deve ser administrada por via endovenosa por um profissional de saúde treinado. O glucagon também pode ser administrado para elevar a glicemia.

O estado de inconsciência da hipoglicemia induzida por dosagens excessivas de insulina é denominado *coma insulínico*. Infelizmente, o coma insulínico algumas vezes é confundido com o coma diabético. As duas situações apresentam causas opostas e as estratégias de intervenção terapêutica são fundamentalmente diferentes. O coma diabético é o resultado de uma cadeia de eventos desencadeada por um déficit de insulina e que, em última instância, leva a cetoacidose, desequilíbrio eletrolítico e a desidratação. Esse quadro costuma-se desenvolver em dias ou semanas, ao passo que no coma insulínico o paciente pode estar bem em um minuto e gravemente debilitado alguns minutos depois. Assim, quando a instalação é rápida, deve-se suspeitar de coma insulínico, especialmente quando se sabe que o indivíduo recebeu uma injeção recente do hormônio.

Quase todos os pacientes diabéticos tratados com insulina durante vários meses desenvolverão anticorpos circulantes contra a insulina. Contudo somente alguns (aproximadamente 1 em 1000 diabéticos tratados com insulina) desenvolverão resistência insulínica. Por definição, a resistência está presente se a necessidade diária de insulina na ausência de cetoacidose exceder 200 unidades. Os pacientes com resistência insulínica podem requerer vários milhares de unidades diárias. Quando a resistência insulínica está associada com hemocromatose, infecções graves, síndrome de cushing, acromegalia ou hipertireoidismo, ela é secundária. Muita vezes, nenhuma causa óbvia pode ser detectada. O exame do soro demonstrará a presença de grandes quantidades de anticorpos contra a insulina e uma capacidade de ligação à insulina aumentada. O curso natural da resistência insulínica idiopática é caracterizado pela remissão espontânea em várias semanas ou meses. Frequentemente, a resistência se quebra subitamente e o paciente apresenta episódios de

	ANEXO DO POP CLIN 023	Implantação: 10/08/04	Página 8 de 10
	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA INTERNAÇÃO	Cód. Documento: RQ 025	Revisão: 01 05/09/05

EMENDA 001 Data: 07/05/2007

hipoglicemia grave, pois o anticorpo ligado à insulina é liberado e torna-se subitamente disponível.

DESISTÊNCIA

17 – Sua participação neste estudo é voluntária, tendo a liberdade de desistir no momento que desejar sem necessidade de qualquer explicação e sem que isto venha interferir no seu atendimento médico nesta Instituição. Caso você desista, deverá informar imediatamente sua decisão ao médico ou pesquisador responsável.

18 – A interrupção não causará prejuízo ao seu atendimento, cuidado e tratamento pela equipe do Instituto de Ciências Farmacêuticas.

CONFIDENCIALIDADE

19 - Os registros que possam identificá-lo serão mantidos em sigilo. O Instituto de Ciências Farmacêuticas de Estudos e Pesquisas não identificará por ocasião da publicação dos resultados obtidos.

Contudo, o pesquisador principal, membros da equipe, auditores, o patrocinador do estudo, os membros do Comitê de Ética e Pesquisa Clínica, ou autoridades dos órgãos regulamentares envolvidos, terão acesso aos registros originais de dados clínicos de sua pessoa, na extensão em que for permitido pela Lei e regulamentações aplicáveis, com o objetivo de verificar os procedimentos e dados do ensaio, sem violar a condição de que as informações não podem ser divulgadas. Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você está autorizando tal acesso, mesmo que desista do estudo.

INTERCORRÊNCIAS

20 - Qualquer malefício que você venha sofrer em decorrência direta de sua participação no estudo, receberá tratamento gratuito. Não haverá qualquer compensação de ordem financeira em função do ocorrido, a não ser que a condição faça jus da indenização prevista no Seguro de Vida.

	ANEXO DO POP CLIN 023	Implantação: 10/08/04	Página 9 de 10
	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA INTERNAÇÃO	Cód. Documento: RQ 025	Revisão: 01 05/09/05

EMENDA 001 Data: 07/05/2007

21 - Durante e até seis meses após a realização deste estudo o voluntário está coberto por um seguro de vida, em relação a eventuais efeitos adversos que possam ter se originado da administração do medicamento.

ESCLARECIMENTOS DE DÚVIDAS

22 – Você poderá contactar o Comitê de Ética em Pesquisa para apresentar recursos ou reclamações em relação ao ensaio clínico (fone : 62 - 3221-6116).

23- Você tem a liberdade de contatar o médico endocrinologista, a nutricionista, enfermeiras e farmacêuticos para receber informações adicionais, relacionadas à pesquisa ou quanto aos seus direitos como voluntário.

RESSARCIMENTO

24 – Segundo a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) é vedada qualquer forma de remuneração à sujeitos de pesquisa. Você será ressarcido das despesas decorrentes da realização do estudo clínico após a consulta de alta (segundo Resolução 196/96 do CNS ressarcimento é a cobertura material, em reparação a dano imediato ou tardio, causado pela pesquisa ao ser humano a ela submetida).

25 - O Instituto de Ciências Farmacêuticas o manterá informado, em tempo oportuno, sempre que houver alguma informação adicional e prestará qualquer tipo de esclarecimento em relação ao progresso da pesquisa, conforme sua solicitação.

Eu, _____,
declaro que li atentamente este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, tendo nova oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo, recebendo explicações sobre o estudo, que responderam por completo minhas dúvidas. Também estou certificando que toda a informação prestada, incluindo minha história médica, é verdadeira até onde é de meu conhecimento, e declaro estar recebendo uma cópia assinada deste documento.

	ANEXO DO POP CLIN 023	Implantação: 10/08/04	Página 10 de 10
	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA INTERNAÇÃO	Cód. Documento: RQ 025	Revisão: 01 05/09/05

EMENDA 001 Data: 07/05/2007

Autorizo o acesso às minhas informações de saúde ao pesquisador principal, aos membros da equipe, auditores, patrocinador do estudo, Comitê de Ética em Pesquisa e membros de órgãos regulamentares envolvidos, nas mesmas condições determinadas.

Ao assinar este Termo de Consentimento eu não renunciei qualquer direito legal que eu venha a ter ao participar deste estudo.

Nº do Estudo: _____ Nº do Voluntário: _____ RG: _____

Nome do Voluntário: _____

Endereço: _____

Telefones para Contato: _____ / _____

Assinatura: _____

Goiânia, ____/____/____.

Assinatura do médico

TELEFONES:

Investigador Principal: Dr. Nelson Rassi, fone: 3240-1900

Equipe de enfermagem: Fone: (62) 9299-6754

Comitê de Ética- fone: (62) - 3221-6116

Anexo 3 – Normas de Publicação dos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

INSTRUCTIONS TO AUTHORS: ISSN 1677-9487 versão online (CC BY-NC 3.0)

Informações Gerais

Ressaltamos a importância de seguir estas instruções com atenção. O não respeito às normas acarretará atrasos ao processo de revisão do manuscrito (MS). MS deve ser apresentado exclusivamente para os ABE&M, nunca ter sido publicado ou estar sob consideração para publicação, em forma substancial, em outro periódico, profissional ou leigo.

O MS deve ser redigido em Inglês ou Português, em conformidade com as especificações descritas abaixo. Os autores que não são fluentes na forma escrita do idioma inglês recomenda-se que o seu MS seja revisado e editado por um expert nesse sentido antes da apresentação. Esta iniciativa deve facilitar e acelerar todo o processo de revisão e potencial publicação do seu MS.

Trabalhos que não cumpram estes requisitos serão devolvidos ao autor para adequação necessária antes da revisão pelo corpo editorial.

Todas as submissões são à princípio cuidadosamente avaliadas pelos editores científicos. Os MS que não estejam em conformidade com os critérios gerais para publicação serão devolvidos aos autores dentro de três a cinco dias. Os MS em conformidade são enviados habitualmente para dois revisores.

Categorias de Manuscritos

Contribuições originais de pesquisa podem ser submetidas aos ABE&M como artigo original ou comunicação resumida. Outras categorias especiais de MS são descritas abaixo. Todos os MS devem seguir as limitações de número de palavras para o texto principal, conforme especificado abaixo. O número total de palavras não inclui o resumo, as referências ou legendas de tabelas e figuras. O número de palavras deve ser anotado na página de rosto, juntamente com o número de figuras e tabelas. O formato é semelhante para todas as categorias de MS e é descrito em detalhes na seção “Preparação do Manuscrito”.

Artigos Originais

O artigo original é um relatório científico dos resultados de pesquisa original, clínica ou laboratorial, que não tenha sido publicado, ou submetido para publicação, em outro periódico, seja em papel ou eletronicamente. O artigo original não deve exceder 3600 palavras no texto principal, não deve incluir mais de seis figuras e tabelas e ter até 35 referências.

Artigos de Revisão

Os ABE&M publicam artigos de revisão que apresentam uma avaliação crítica e abrangente da literatura sobre questões atuais no campo da endocrinologia e da metabologia nas áreas clínica ou básica. Todos os artigos de revisão são submetidos preferencialmente após convite dos ABE&M e estão sujeitos a revisão pelos pares. Artigos nesta categoria são encomendados pelos editores a autores com experiência comprovada na área de conhecimento, ou quando a proposta direcionada pelos autores em contato prévio, receber a aprovação do conselho editorial. Estes MS não devem ter mais de 4000 palavras no texto principal, não podem incluir mais de quatro figuras ou tabelas e até 60 referências. Os autores devem mencionar a fonte e/ou solicitar autorização para o uso de figuras ou tabelas publicadas previamente.

Diretrizes ou Consensos

Consensos ou diretrizes propostos por sociedades de profissionais, forças-tarefa e outras associações relacionadas com a Endocrinologia e Metabologia podem ser publicadas pela ABE&M. Todos os MS serão submetidos a revisão por pares, devem ser modificáveis em resposta às críticas e serão publicados apenas se cumprirem as normas editoriais da revista. Estes MS habitualmente não devem ultrapassar 3600 palavras no texto principal, não devem incluir mais de seis figuras e tabelas e ter até 60 referências.

Comunicação Resumida

A comunicação resumida consiste de dados originais de importância suficiente para justificar a publicação imediata. É uma descrição sucinta dos resultados confirmatórios ou negativos de um estudo focado, simples e objetivo. Objetividade e clareza aumentam a possibilidade de um manuscrito ser aceito para publicação como comunicação rápida. O texto principal deve ter no máximo 1500 palavras, até 20 referências e não mais que duas ilustrações (tabelas ou figuras ou uma de cada).

Relato de caso

Comunicação breve utilizada para apresentar relatos de casos, ou de caso isolado, de importância clínica ou científica. Estes relatórios devem ser concisos e objetivos. Devem conter dados de pacientes isolados ou de famílias que adicionem substancialmente conhecimento à etiologia, patogênese e história natural da condição descrita. O relato de caso deve conter até 2000 palavras, não incluir mais de quatro figuras e tabelas e ter até 30 referências.

Carta ao Editor

Cartas ao Editor podem ser apresentadas em resposta à artigos publicados no ABE&M nas últimas 3 edições. As cartas devem ser breves comentários relacionados a pontos específicos, de acordo ou desacordo, com o trabalho publicado. Dados originais publicados relacionados ao artigo publicado são estimulados. As cartas podem ter no máximo 500 palavras e cinco referências completas. Figuras e tabelas não podem ser incluídas.

Preparação do manuscrito

Os ABE&M exige que todos os manuscritos (MS) sejam apresentados em formato de coluna única, seguindo as seguintes orientações:

- O manuscrito deve ser apresentado em formato Word.
- Todo o texto deve ser em espaço duplo, com margens de 2 cm de ambos os lados, usando fonte Times New Roman ou Arial, tamanho 11.
- Todas as linhas devem ser numeradas, no manuscrito inteiro, e todo o documento deve ser paginado.
- Todas as tabelas e figuras devem ser colocadas após o texto e devem ser legendadas. Os MS submetidos devem ser completos, incluindo a página de título, resumo, figuras e tabelas.

Documentos apresentados sem todos esses componentes serão colocados em espera até que o manuscrito esteja completo.

Todas as submissões devem incluir:

- Uma carta informando a importância e relevância do artigo e solicitando que o mesmo seja para publicação nos ABE &M. No formulário de inscrição os autores podem sugerir até três revisores específicos e / ou solicitar a exclusão de até outros três.

O manuscrito deve ser apresentado na seguinte ordem:

1. Página de título.
2. Resumo (ou Sumário para os casos clínicos).
3. Texto principal.
4. Tabelas e Figuras. Devem ser citadas no texto principal em ordem numérica.
5. Agradecimentos.
6. Declaração de financiamento, conflitos de interesse e quaisquer subsídios ou bolsas de apoio recebidos para a realização do trabalho.
7. Referências.

Página de Título

A página de rosto deve conter as seguintes informações:

1. Título do artigo.
2. Nomes completos dos autores e co-autores, departamentos, instituições, cidade e país.
3. Nome completo, endereço postal, e-mail, telefone e fax do autor para correspondência.
4. Título abreviado de no máximo 40 caracteres para títulos de página.
5. Palavras-chave (recomenda-se usar MeSH terms e até 5).

6. Número de palavras - excluindo a página de rosto, resumo, referências, figuras e tabelas.
7. Tipo do manuscrito.

Resumos

Todos os artigos originais, comunicados rápidos e relatos de casos deverão ser apresentados com resumos de no máximo 250 palavras. O resumo deve conter informações claras e objetivas sobre o estudo de modo que possa ser compreendido, sem consulta ao texto. O resumo deve incluir quatro seções que refletem os títulos das seções do texto principal. Todas as informações relatadas no resumo deve ter origem no MS. Por favor, use frases completas para todas as seções do resumo.

Introdução

O propósito da introdução é estimular o interesse do leitor para o trabalho em questão com uma perspectiva histórica e justificando os seus objetivos.

Materiais e Métodos

Devem ser descritos em detalhe como o estudo foi conduzido de forma que outros investigadores possam avaliar e reproduzir o trabalho. A origem dos hormônios, produtos químicos incomuns, reagentes e aparelhos devem ser indicados. Para os métodos modificados, apenas as novas modificações devem ser descritas.

Resultados e Discussão

A seção Resultados deve apresentar brevemente os dados experimentais tanto no texto quanto por tabelas e / ou figuras. Deve-se evitar a repetição no texto dos resultados apresentados nas tabelas. Para mais detalhes sobre a preparação de tabelas e figuras, veja abaixo. A Discussão deve se centrar na interpretação e significado dos resultados, com comentários objetivos, concisos, que descrevem sua relação com outras pesquisas nessa área. Na Discussão devemos evitar a repetição dos dados apresentados em Resultados, pode conter sugestões para explica-los e deve terminar com as conclusões.

Autoria

Os ABE&M adotam as diretrizes de autoria e de contribuição definidas pelo Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (www.ICMJE.org). Co-autoria irrestrita é permitido. O crédito de autoria deve ser baseado apenas em contribuições substanciais para:

1. concepção e desenho, análise ou interpretação de dados;
2. redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual;
3. aprovação final da versão a ser publicada.

Todas essas condições devem ser respeitadas. O primeiro autor é responsável por garantir a inclusão de todos os que contribuíram para a realização do MS e que todos concordaram com seu conteúdo e sua submissão aos ABE&M.

Conflito de interesses

Uma declaração de conflito de interesse para todos os autores deve ser incluída no documento principal, seguindo o texto, na seção Agradecimentos. Mesmo que os autores não tenham conflito de interesse relevante a divulgar, devem relatar na seção Agradecimentos.

Agradecimentos

A seção Agradecimentos deve incluir os nomes das pessoas que contribuíram para o estudo, mas não atendem aos requisitos de autoria. Os autores são responsáveis por informar a cada pessoa listada na seção de agradecimentos a sua inclusão e qual sua contribuição. Cada pessoa listada nos agradecimentos deve dar permissão - por escrito, se possível - para o uso de seu nome. É da responsabilidade dos autores coletar essas informações.

Referências

As referências da literatura devem estar em ordem numérica (entre parênteses), de acordo com a citação no texto, e listadas na mesma ordem numérica no final do manuscrito, em uma página separada. Os autores são responsáveis pela exatidão das referências. O número de referências citadas deve ser limitado, como indicado acima, para cada categoria de apresentação.

Tabelas

As tabelas devem ser apresentadas no mesmo formato que o artigo (Word). Atenção: não serão aceitas tabelas como arquivos de Excel. As tabelas devem ser auto-explicativas e os dados não devem ser repetidos no texto ou em figuras e conter as análises estatísticas. As tabelas devem ser construídas de forma simples e serem compreensíveis sem necessidade de referência ao texto. Cada tabela deve ter um título conciso. Uma descrição das condições experimentais pode aparecer em conjunto como nota de rodapé.

Gráficos e Figuras

Todos os gráficos ou Figuras devem ser numerados. Os autores são responsáveis pela formatação digital, fornecendo material adequadamente dimensionado. Todas as figuras coloridas serão reproduzidas igualmente em cores na edição online da revista, sem nenhum custo para os autores. Os autores serão convidados a pagar o custo da reprodução de figuras em cores na revista impressa. Após a aceitação do manuscrito, a editora fornecerá o valor dos custos de impressão.

Fotografias

Os ABE&M preferem publicar fotos de pacientes sem máscara. Encorajamos os autores a obter junto aos pacientes ou seus familiares, antes da submissão do MS, permissão para eventual publicação de imagens. Se o MS contiver imagens identificáveis do paciente ou informações de saúde protegidas, os autores devem enviar autorização documentada do próprio paciente, ou pais, tutor ou representante legal, antes do material ser distribuído entre os editores, revisores e outros funcionários dos ABE&M. Para identificar indivíduos, utilizar uma designação numérica (por exemplo, Paciente 1); não utilizar as iniciais do nome.

Unidades de Medida

Os resultados devem ser expressos utilizando o Sistema Métrico. A temperatura deve ser expressa em graus Celsius e tempo do dia usando o relógio de 24 horas (por exemplo, 0800 h, 1500 h).

Abreviaturas padrão

Todas as abreviaturas no texto devem ser definidas imediatamente após a primeira utilização da abreviatura.

Pacientes

Para que o MS seja aceito para submissão, todos os procedimentos descritos no estudo devem ter sido realizados em conformidade com as diretrizes da Declaração de Helsinque e devem ter sido formalmente aprovados pelos comitês de revisão institucionais apropriados, ou seu equivalente.

As características das populações envolvidas no estudo devem ser detalhadamente descritas. Os indivíduos participantes devem ser identificados apenas por números ou letras, nunca por iniciais ou nomes. Fotografias de rostos de pacientes só devem ser incluídos se forem cientificamente relevantes. Os autores devem obter o termo de consentimento por escrito do paciente para o uso de tais fotografias. Para mais detalhes, consulte as Diretrizes Éticas.

Os pesquisadores devem divulgar aos participantes do estudo potenciais conflitos de interesse e devem indicar que houve esta comunicação no MS.

Animais de Experimentação

Deve ser incluída uma declaração confirmando que toda a experimentação descrita no MS foi realizada de acordo com padrões aceitos de cuidado animal, como descrito nas Diretrizes Éticas.

Descrição Genética Molecular

Usar terminologia padrão para as variantes polimórficas, fornecendo os números de rs para todas as variantes relatadas. Detalhes do ensaio, como por exemplo as sequências de iniciadores de PCR, devem ser descritos resumidamente junto aos números rs.

Os heredogramas devem ser elaborados de acordo com normas publicadas em Bennett et al .J Genet Counsel (2008) 17:424-433 -. DOI 10.1007/s10897-008-9169-9.

Nomenclaturas

Para genes, use a notação genética e símbolos aprovados pelo Comité de Nomenclatura HUGO Gene (HGNC) - (<http://www.genenames.org/>).

Para mutações, siga as diretrizes de nomenclatura sugeridos pela Sociedade Human Genome Variation (<http://www.hgvs.org/mutnomen/>).

Fornecer e discutir os dados do equilíbrio Hardy-Weinberg dos polimorfismos analisado na população estudada. O cálculo do equilíbrio de Hardy-Weinberg pode ajudar na descoberta de erros de genotipagem e do seu impacto nos métodos analíticos.

Fornecer as frequências originais dos genótipos, dos alelos e dos haplotipos.

Sempre que possível, o nome genérico das drogas devem ser referidos. Quando um nome comercial de propriedade é usado, ele deve começar com letra maiúscula.

Siglas devem ser usadas com moderação e totalmente explicadas quando usadas pela primeira vez.

Trabalhos apresentados em inglês

O MS deve ser escrito em Inglês claro e conciso. Evite jargões e neologismos. A revista não está preparada para realizar grandes correções de linguagem, o que é de responsabilidade do autor. Se o Inglês não é a primeira língua dos autores, o MS deve ser revisado por um especialista em língua inglesa ou um nativo. Para os não-nativos da língua inglesa e autores internacionais que gostariam de assistência com a sua escrita antes da apresentação, sugerimos o serviço de edição científica do American Journal Experts (<http://www.journalexperts.com/index.php>) ou o PaperCheck ([http:// www.papercheck.com/](http://www.papercheck.com/)).

Anexo 4 – Normas de Publicação: Diabetology & Metabolic Syndrome

Editorial Policies

- Overview
- Authorship
- Competing interests
- Peer review
- Confidentiality
- Ethics
- Trial registration
- Registration of systematic reviews
- Standards of reporting
- Publication of clinical datasets
- Data and material release
- Software
- Describing new taxa
- Duplicate publication
- Text recycling
- Citations
- Copyright/Libel
- Misconduct
- Correction and retraction articles
- Comments policy
- Appeals or complaints

OVERVIEW

BioMed Central is a member of the Committee on Publication Ethics (COPE) and endorses the World Association of Medical Editors (WAME) Policy Statement on Geopolitical Intrusion on Editorial Decisions. Submission of a manuscript to a BioMed Central journal implies that all authors have read and agreed to its content and that the manuscript conforms to the journal's policies.

AUTHORSHIP

To give appropriate credit to each author, the individual contributions of authors should be specified in the manuscript.

An 'author' is generally considered to be someone who has made substantive intellectual contributions to a published study. According to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) guidelines, to qualify as an author one should have:

1. made substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data;
2. been involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content;

3. given final approval of the version to be published. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content; and
4. agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group, alone, does not usually justify authorship.

Please see individual journal Instructions for Authors for information on the format for listing author contribution.

Acknowledgements

All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in an 'acknowledgements' section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support.

Changes in authorship

In line with COPE guidelines, BioMed Central requires written confirmation from all authors that they agree with any proposed changes in authorship of submitted manuscripts or published articles. This confirmation must be via direct email from each author. It is the corresponding author's responsibility to ensure that all authors confirm that they agree with the proposed changes. If there is disagreement amongst the authors concerning authorship and a satisfactory agreement cannot be reached, the authors must contact their institution(s) for a resolution. It is not the Editor's responsibility to resolve authorship disputes. A change in authorship of a published article can only be amended via publication of a Correction Article.

Scientific (medical) writers

The involvement of scientific (medical) writers or anyone else who assisted with the preparation of the manuscript content should be acknowledged, along with their source of funding, as described in the European Medical Writers Association (EMWA) guidelines. The role of medical writers should be acknowledged explicitly in the 'acknowledgements' or 'authors' contributions' section as appropriate.

COMPETING INTERESTS

BioMed Central requires authors to declare all competing interests in relation to their work. All submitted manuscripts must include a 'competing interests' section at the end of the manuscript listing all competing interests (financial and non-financial). Where authors have no competing interests, the statement should read "The author(s) declare(s) that they have

no competing interests". Editors may ask for further information relating to competing interests.

Editors and reviewers are also required to declare any competing interests and will be excluded from the peer review process if a competing interest exists.

What constitutes a competing interest?

Competing interests may be financial or non-financial. A competing interest exists when the authors' interpretation of data or presentation of information may be influenced by their personal or financial relationship with other people or organizations. Authors should disclose any financial competing interests but also any non-financial competing interests that may cause them embarrassment if they were to become public after the publication of the article.

Please see Commercial organizations for more information relating to competing interests on manuscripts from commercial organizations.

Financial competing interests

Financial competing interests include (but are not limited to):

- Receiving reimbursements, fees, funding, or salary from an organization that may in any way gain or lose financially from the publication of the article, either now or in the future.
- Holding stocks or shares in an organization that may in any way gain or lose financially from the publication of the article, either now or in the future.
- Holding, or currently applying for, patents relating to the content of the manuscript.
- Receiving reimbursements, fees, funding, or salary from an organization that holds or has applied for patents relating to the content of the manuscript.

Non-financial competing interests

Non-financial competing interests include (but are not limited to) political, personal, religious, ideological, academic, and intellectual competing interests. If, after reading these guidelines, you are unsure whether you have a competing interest, please contact the Editor.

Commercial organizations

Authors from pharmaceutical companies, or other commercial organizations that sponsor clinical trials, should declare these as competing interests on submission. They should also adhere to the Good Publication Practice guidelines for pharmaceutical companies, which are designed to ensure that publications are produced in a responsible and ethical manner. The guidelines also apply to any companies or individuals that work on industry-sponsored publications, such as freelance writers, contract research organizations and communications companies. BioMed Central will not publish "advertorial" content.

PEER REVIEW

All research articles, and most other article types, published in BioMed Central journals undergo thorough peer review. This usually involves review by two independent peer reviewers. Individual journals may differ in their peer review processes; for example, some journals operate an open and others a closed peer review system. For an individual journal's peer review policy, please select the journal you are interested in from the drop-down menu below.

PEER REVIEW POLICY

Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials



View

All submissions to BioMed Central journals are assessed by an Editor, who will decide whether they are suitable for peer review. Submissions felt to be suitable for consideration will be sent for peer review with appropriate independent experts. Editors will make a decision based on the reviewers' reports and authors are sent these reports along with the editorial decision on their manuscript. Authors should note that even in light of one positive report, concerns raised by another reviewer may fundamentally undermine the study and result in the manuscript being rejected.

Open peer review

For journals operating an open peer review process, reviewers' names are included in the peer review reports, and if the manuscript is published, the reports are made available online along with the final version of the manuscript. The published article will provide a link to its 'pre-publication history', which lists all the versions of the manuscript, all the signed reviews, and all responses to the reviewers. Here is [an example](#) of a medical article with a pre-publication history. On rare occasions, the pre-publication history may not be available for a specific article.

Closed peer review

Most journals operate a closed peer review process. Reviewers will be treated anonymously and the pre-publication history of each article will not be made available online.

Peer reviewers

Authors are encouraged to suggest potential reviewers; however, it is at the Editor(s)' discretion whether to invite these reviewers. Authors should avoid suggesting recent collaborators or colleagues who work in the same institution as themselves and should not knowingly provide false information. Authors may exclude individuals as peer reviewers, but they should explain the reasons in their cover letter on submission. Authors should not exclude too many individuals as this may hinder the peer review process.

Portability of peer review

Within BioMed Central

To support efficient and thorough peer review, we aim to reduce the number of times a manuscript is re-reviewed after rejection from a [BioMed Central journal](#), thereby speeding up the publication process and reducing the burden on peer reviewers. If a manuscript does not reach the interest criteria of a given BioMed Central journal, but is sound and in scope for another BioMed Central journal, we offer authors the option to transfer the manuscript together with the reviewer reports to the other journal.

Editors may share manuscripts with Editors of other [BioMed Central journals](#) before contacting authors in order to assess suitability for transfer to another journal. Authors who do not wish their manuscript to be shared with other BioMed Central journals should indicate this in their cover letter on submission. Reviewers who do not wish us to share their report with another BioMed Central journal should indicate this in the confidential section of their report. Transfer of a manuscript does not imply that it will be automatically accepted by the receiving journal, and on some occasions the Editors of the receiving journal may need to conduct their own peer review and/or reject the manuscript if it is not suitable.

If a manuscript is transferred to, and published in, a journal with open peer review, we will, wherever possible, make the reviewers' reports available through the pre-publication history of the article (see '[Open peer review](#)' above). On some occasions this will not be possible, for example, when the manuscript has been peer reviewed in a closed peer review journal first. Although we will ask reviewers to make their reports available, reviewers providing reports for closed peer review journals will sometimes prefer to maintain this confidentiality and their anonymity. In such cases we will publish a note from the Editor on the pre-publication history of the manuscript to explain the peer review history for that particular case.

Where a manuscript was initially reviewed in an open peer review journal and is subsequently transferred to a closed peer review journal and published, the reviews will not be published alongside the article. If reviewers wish to make their report publicly available, they can post it as a comment on the article upon publication.

Between BioMed Central and other publishers/third parties

BioMed Central supports innovations in peer review which can improve efficiency and save peer reviewers' time and effort. Some BioMed Central [journals](#) will consider manuscripts from other publishers, for example journals in the [Neuroscience Peer Review Consortium](#) and from journals in the [eLife consortium](#). We are also willing to consider manuscripts which have been reviewed by third parties, for example, [Peerage of Science](#) and [Axios Review](#). However, submission of a manuscript with reviewer reports from another journal or an independent review service does not imply that it will be automatically accepted by the receiving journal and additional peer review may be required.

CONFIDENTIALITY

Editors will treat all manuscripts submitted to all BioMed Central journals in confidence. Reviewers are also required to treat manuscripts confidentially. BioMed Central will not share manuscripts with third parties outside of BioMed Central except in cases of suspected misconduct. See our [Misconduct policy](#) for further information. Manuscripts may be shared with other Editors at [BioMed Central](#), unless authors indicate on submission that they do not wish for their manuscript to be passed on beyond the journal they submitted to. See [portability of peer review](#) for more information.

ETHICS

All research must have been carried out within an appropriate ethical framework. If there is suspicion that work has not taken place within an appropriate ethical framework, Editors will follow the [Misconduct policy](#) and may reject the manuscript, and/or contact the author(s)' institution or ethics committee. On rare occasions, if the Editor has serious concerns about the ethics of a study, the manuscript may be rejected on ethical grounds, even if approval from an ethics committee has been obtained.

Research involving human subjects, human material, or human data

Research involving human subjects, human material, or human data, must have been performed in accordance with the [Declaration of Helsinki](#) and must have been approved by an appropriate ethics committee. A statement detailing this, including the name of the ethics committee and the reference number where appropriate, must appear in all manuscripts reporting such research. If a study has been granted an exemption from requiring ethics approval, this should also be detailed in the manuscript (including the name of the ethics committee that granted the exemption). Further information and documentation to support this should be made available to Editors on request. Manuscripts may be rejected if the Editor considers that the research has not been carried out within an appropriate ethical framework. In rare cases, Editors may contact the ethics committee for further information.

Retrospective ethics approval

If a study has not been submitted to an ethics committee prior to commencing, retrospective ethics approval usually cannot be obtained and it may not be possible to consider the manuscript for peer review. How to proceed in such cases is at the Editor(s)' discretion.

New clinical tools and procedures

Authors reporting the use of a new procedure or tool in a clinical setting, for example as a technical advance or case report, must give a clear justification in the manuscript for why the new procedure or tool was deemed more appropriate than usual clinical practice to meet the patient's clinical need. Such justification is not required if the new procedure is already approved for clinical use at the authors' institution. Authors will be expected to have obtained ethics committee approval and informed patient consent for any experimental use of a novel

procedure or tool where a clear clinical advantage based on clinical need was not apparent before treatment.

Consent

For all research involving human subjects, informed consent to participate in the study should be obtained from participants (or their parent or guardian in the case of children under 16) and a statement to this effect should appear in the manuscript.

Consent for publication of individual patient data

For all manuscripts that include details, images, or videos relating to individual participants, written informed consent for the publication of these must be obtained from the participants (or their parent or legal guardian in the case of children under 16) and a statement to this effect should appear in the manuscript. If the participant has died, then consent for publication must be sought from the next of kin of the participant. You can use our consent form to obtain consent for publication from the participant(s), or a consent form from your own institution or region if you prefer. This documentation must be made available to Editors on request, and will be treated confidentially. In cases where images are entirely unidentifiable and there are no details on individuals reported within the manuscript, consent for publication of images may not be required. The final decision on whether consent to publish is required lies with the Editor.

Research involving animals

Experimental research on vertebrates or any regulated invertebrates must comply with institutional, national, or international guidelines, and where available should have been approved by an appropriate ethics committee. The Basel Declaration outlines fundamental principles to adhere to when conducting research in animals and the International Council for Laboratory Animal Science (ICLAS) has also published ethical guidelines.

A statement detailing compliance with relevant guidelines (e.g. the revised Animals (Scientific Procedures) Act 1986 in the UK and Directive 2010/63/EU in Europe) and/or ethical approval (including the name of the ethics committee and the reference number where appropriate) must be included in the manuscript. If a study has been granted an exemption from requiring ethics approval, this should also be detailed in the manuscript (including the name of the ethics committee that granted the exemption and the reasons for the exemption). The Editor will take account of animal welfare issues and reserves the right to reject a manuscript, especially if the research involves protocols that are inconsistent with commonly accepted norms of animal research. In rare cases, Editors may contact the ethics committee for further information.

For experimental studies involving client-owned animals, authors must also document informed consent from the client or owner and adherence to a high standard (best practice) of veterinary care.

Field studies and other non-experimental research on animals must comply with institutional, national, or international guidelines, and where available should have been approved by an

appropriate ethics committee. A statement detailing compliance with relevant guidelines and/or appropriate permissions or licences must be included in the manuscript. We recommend that authors comply with the Convention on the Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora and the IUCN Policy Statement on Research Involving Species at Risk of Extinction.

Authors are strongly encouraged to conform to the Animal Research: Reporting In Vivo Experiments (ARRIVE) guidelines, developed by the National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research (NC3Rs), for reporting animal studies.

For studies reporting livestock trials with production, health and food-safety outcomes, authors are encouraged to adhere to the Reporting Guidelines for Randomized Controlled Trials in Livestock and Food Safety (REFLECT).

Research involving plants

Experimental research on plants (either cultivated or wild) including collection of plant material, must comply with institutional, national, or international guidelines. Field studies should be conducted in accordance with local legislation, and the manuscript should include a statement specifying the appropriate permissions and/or licences. We recommend that authors comply with the Convention on the Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora. Voucher specimens must be deposited in a public herbarium or other public collection providing access to deposited material. They should include details on the site of collection (GPS coordinates), date of collection, and document the part(s) used in the study where appropriate. Information on the voucher specimen and who identified it must be included in the manuscript.

TRIAL REGISTRATION

BioMed Central supports initiatives to improve reporting of clinical trials. This includes prospective registering of clinical trials in suitable publicly available databases. In line with ICMJE guidelines, BioMed Central requires registration of all clinical trials that are reported in manuscripts submitted to its journals.

The ICMJE use the World Health Organization (WHO) definition of a clinical trial, which is *"any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes"*. This definition includes phase I to IV trials. The ICMJE define health-related interventions as *"any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome"* and health-related outcomes as *"any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants"*. If you are unsure whether your trial needs registering, see the ICMJE FAQs for further information.

Suitable publicly available registries are those listed on the ICMJE website as well as any of the primary registries that participate in the WHO International Clinical Trials Registry Platform, including the ISRCTN register administered by Current Controlled Trials, part of the BioMed Central group.

The trial registration number (TRN) and date of registration should be included as the last line of the manuscript abstract.

For clinical trials that were not registered prospectively, BioMed Central encourages retrospective registration to ensure the complete publication of all results. Further information on retrospective registration is available from the [AllTrials campaign](#), the [Public Accounts Committee](#) and the [Department of Health](#). Many journals published by BioMed Central consider manuscripts describing retrospectively registered studies. The TRN and date of registration should be included as the last line of the manuscript abstract.

REGISTRATION OF SYSTEMATIC REVIEWS

BioMed Central supports the prospective registration of systematic reviews and encourages authors to register their systematic reviews in a suitable registry (such as [PROSPERO](#)). Authors who have registered their systematic review should include the registration number in the last line of the manuscript abstract.

STANDARDS OF REPORTING

BioMed Central supports initiatives aimed at improving the reporting of biomedical research. We recommend authors refer to the [EQUATOR network website](#) for further information on the available reporting guidelines for health research and the [MIBBI Portal](#) for reporting checklists for biological and biomedical research where applicable. Authors are requested to make use of these when drafting their manuscript, and peer reviewers may also be asked to refer to these checklists when evaluating such studies. Checklists are available for a number of study designs, including randomized controlled trials ([CONSORT](#)), systematic reviews ([PRISMA](#)), observational studies ([STROBE](#)), meta-analyses of observational studies ([MOOSE](#)), diagnostic accuracy studies ([STARD](#)), qualitative studies ([RATS](#)), and economic evaluations ([CHEERS](#)). For authors of systematic reviews, an additional file, linked from the 'methods' section, should reproduce all details concerning the search strategy. For an example of how a search strategy should be presented, see the [Cochrane Reviewers' Handbook](#).

Standardized gene nomenclature should be used throughout. Human gene symbols and names can be found in the [HUGO Gene Nomenclature Committee \(HGNC\)](#) database and any enquiries, or requests for new gene symbols, should be directed via email to hgnc@genenames.org. Nomenclature committees for other species are listed [here](#). For mutation nomenclature, please use the guidelines suggested by the [Human Genome Variation Society](#).

To drive the maximum re-use and utility of published research, we expect authors to comply with available field-specific standards for the preparation and recording of data. Please see the [BioSharing](#) website for information on field-specific data standards. Authors must comply with best practice in their field for sharing of data, with particular attention to [maintaining patient confidentiality](#).

Authors using unpublished genomic data are expected to abide by the guidelines of the Fort Lauderdale and Toronto agreements. Based on broadly accepted scientific community standards, the key requirement for the third parties using genomic data is to contact the owners of unpublished data (i.e., the principal investigator and sequencing center) prior to undertaking their research, to advise them about their planned analyses.

PUBLICATION OF CLINICAL DATASETS

Several BioMed Central journals publish datasets. For datasets containing clinical data, authors have an ethical and legal responsibility to respect participants' rights to privacy and to protect their identity. Ideally, authors should gain informed consent for publication of the dataset from participants at the point of recruitment to the trial. If this is not possible, authors must demonstrate that publication of such data does not compromise anonymity or confidentiality or breach local data protection laws, for the dataset to be considered for publication. Authors must consider whether the dataset contains any direct or indirect identifiers (see here for further information) and consult their local ethics committee or other appropriate body before submission if there is any possibility that participants will not be fully anonymous. Authors must state in their manuscript on submission whether informed consent was obtained for publication of patient data. If informed consent was not obtained, authors must state the reason for this, and which body was consulted in the preparation of the dataset.

DATA AND MATERIAL RELEASE

Submission of a manuscript to a BioMed Central journal implies that readily reproducible materials described in the manuscript, including all relevant raw data, will be freely available to any scientist wishing to use them for non-commercial purposes, without breaching participant confidentiality. Nucleotide sequences, protein sequences, and atomic coordinates should be deposited in an appropriate database in time for the accession number to be included in the published article. In computational studies where the sequence information is unacceptable for inclusion in databases because of lack of experimental validation, the sequences must be published as an additional file with the article. See here for further information on the availability of supporting data.

Nucleotide sequences

Nucleotide sequences can be deposited with the DNA Data Bank of Japan (DDBJ), the European Molecular Biology Laboratory (EMBL/EBI) Nucleotide Sequence Database, or GenBank (National Center for Biotechnology Information).

Protein sequences

Protein sequences can be deposited with the Swiss-Prot Protein Database (Swiss-Prot) or the Protein Information Resource (PIR).

The accession numbers of any nucleic acid sequences, protein sequences, or atomic coordinates cited in the manuscript should be provided, in square brackets with the

corresponding database name; for example, [EMBL:AB026295, EMBL:AC137000, DDBJ:AE000812, GenBank:U49845, PDB:1BFM, Swiss-Prot:Q96KQ7, PIR:S66116].

The databases for which we can provide direct links are: [EMBL/EBI Nucleotide Sequence Database](#), [DDBJ](#), [GenBank](#), [Protein Data Bank \(PDB\)](#), [PIR](#) and the [Swiss-Prot](#).

Mass spectrometry

Mass spectrometry data should be supplied in the mzML format recommended by the [HUPO ProteinStandards Initiative Mass Spectrometry Standards Working Group guidelines](#). We also recommend that the data is deposited in the [ProteomeExchange](#) through the [PRIDE](#) website, and protein interaction data can be submitted to members of the [IMEx consortium](#).

Structures

Protein structures can be deposited with one of the members of the [Worldwide Protein Data Bank](#). Nucleic acid structures can be deposited with the [Nucleic Acid Database](#) at Rutgers. Crystal structures of organic compounds can be deposited with the [Cambridge Crystallographic Data Centre](#).

Chemical structures and assays

Structures of chemical substances can be deposited with [PubChem Substance](#). Bioactivity screens of chemical substances can be deposited with [PubChem BioAssay](#).

Functional genomics data (such as microarray, RNA-seq or ChIP-seq data)

Where appropriate, authors should adhere to the standards proposed by the [Functional Genomics Data Society](#) and must deposit microarray data in MIAME-compliant format in one of the public repositories, such as [ArrayExpress](#) or [Gene Expression Omnibus \(GEO\)](#). Deposition of high-throughput functional genomics sequencing data (such as RNA-Seq or ChIP-Seq data) with ArrayExpress or GEO in compliance with MINSEQE is also required.

Computational modeling

We encourage authors to prepare models of biochemical reaction networks using the [Systems Biology Markup Language](#) and to deposit the model with the [BioModels database](#), as well as submitting it as an additional file with the manuscript.

Plasmids

We encourage authors to deposit copies of their plasmids as DNA or bacterial stocks with [Addgene](#) or [PlasmID](#).

Phylogenetic data

Phylogenetic data (alignments, phylogenetic trees, or other relevant primary data) should be deposited in either [TreeBase](#) or [Dryad](#). BioMed Central is a member of Dryad and participates in sharing knowledge and coordinating action around data policies.

Ecological data

We encourage authors to deposit ecological data in [Dryad](#).

Plant raw materials, derivatives, and extracts

Investigations on the biological activity of plant raw materials, derivatives, or extracts, including essential oils, must be standardized in order to elucidate their qualitative and quantitative phytochemical composition, at least of major compounds. The methodology used must be described in detail, including procedures, apparatus, columns, stationary and mobile phases, detection, etc.

For all plant species used in such investigations, either from wild populations or cultivations, a voucher specimen must be deposited in a public herbarium or other public collection providing access to deposited material. Voucher specimens should include details on the site of collection (GPS coordinates), date of collection, and document the part(s) used in the study where appropriate. Information on the voucher specimen and who identified it must be included in the manuscript.

Other data

If no field-specific repository exists authors may deposit other relevant raw data in [Dryad](#), [FigShare](#), or [LabArchives](#). Please see [here](#) for further information on repositories.

SOFTWARE

Any software application or tool described in the manuscript should be available for testing by reviewers in a way that preserves their anonymity. Your manuscript should include a description in the 'availability and requirements' section of how the reviewers can access the software. The software should be available through a website (e.g. [GitHub](#) or [Sourceforge](#)) or be included with the manuscript as an additional file. If published, the software application/tool should be readily available to any scientist wishing to use it for non-commercial purposes, without restrictions, such as the need for a material transfer agreement. If the implementation is not made freely available, then the manuscript should focus clearly on the development of the underlying method and not discuss the tool in any detail.

DESCRIBING NEW TAXA

Algal, fungal, and botanical names

From January 2012, electronic publication of algal, fungal, and botanical names is a valid form of publication. Manuscripts containing new taxon names or other nomenclatural acts

must follow guidelines set by the International Code of Nomenclature for algae, fungi, and plants. Further helpful information by Sandra Knapp et al. is available here.

Authors describing new fungal taxa should register the names with a recognized repository such as Mycobank, and request a unique digital identifier which should be included in the published article.

Zoological names

From January 2012 electronic publication of zoological names is a valid form of publication if certain conditions are met. Manuscripts containing new taxon names or other nomenclatural acts must follow guidelines set by the International Commission on Zoological Nomenclature. We require the new taxon name and the article it is published in to be registered with ZooBank. The unique identifier provided by ZooBank should be included in the published article. Authors will be able to update ZooBank with the final citation following publication. Further helpful information by Frank-T. Krell is available here.

Bacterial names

In accordance with the International Code of Nomenclature of Prokaryotes (ICNP) effective publication of new prokaryotic names in electronic journals is possible. In order to comply with rules of the International Committee on Systematics of Prokaryotes (ICSP) for valid publication authors must submit a copy of the published article in its final form, together with certificates of deposition of the type strain (for unrestricted distribution) in at least two internationally recognized, publicly accessible culture collections located in different countries, to the International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology (IJSEM) editorial office. Following review by the List Editor, effectively published names that conform to all of the rules of the ICNP will appear on a subsequent Validation List, in the order received, thereby becoming validly published.

Virus names

The proposal of new virus names must follow guidelines established by the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) in the International Code of Virus Classification and Nomenclature. Proposals for new virus taxa should be forwarded to the relevant Study Group of the ICTV for consideration.

DUPLICATE PUBLICATION

Any manuscript submitted to a BioMed Central journal must be original and the manuscript, or substantial parts of it, must not be under consideration by any other journal. In any case where there is the potential for overlap or duplication we require that authors are transparent. Authors should declare any potentially overlapping publications on submission and, where possible, upload these as additional files with the manuscript. Any overlapping publications should be cited. Any 'in press' or unpublished manuscript cited, or relevant to Editors' and reviewers' assessment of the manuscript, should be made available if requested by the

Editors. BioMed Central reserves the right to judge potentially overlapping or redundant publications on a case-by-case basis.

In general, the manuscript should not already have been formally published in any journal or in any other citable form. If justified and made clear upon submission, there are exceptions to this rule. Details of these exceptions follow below and are also summarized in Table 1.

BioMed Central is a member of CrossCheck's plagiarism detection initiative and takes seriously all cases of publication misconduct. Any suspected cases of covert duplicate manuscript submission will be handled as per the COPE guidelines and the Editor may contact the authors' institution (see Misconduct policy for more information). BioMed Central endorses the policies of the ICMJE in relation to overlapping publications.

Complete manuscripts

Cochrane systematic reviews

BioMed Central does not currently have a co-publication agreement with the Cochrane Library for its systematic reviews. BioMed Central will therefore only consider publishing novel Cochrane systematic reviews, or updated versions of articles in the Cochrane Library if they provide substantial new information.

Co-publication in multiple journals

If transparent, with prior agreement of the relevant journals and under the conditions specified in the ICMJE guidelines, co-publication in multiple journals will be considered at the Editor(s)' discretion.

Health technology assessment

The reports of the NHS Health Technology Assessment (HTA) programme are freely accessible in full online. At the Editor(s)' discretion, some BioMed Central journals will consider full or shortened versions of these articles for peer review. See here for more information on the HTA policy on duplicate publication.

Pre-print servers and author/institutional repositories

Posting a manuscript on a pre-print server such as ArXiv, BioRxiv, Peer J Preprints or similar platforms (both commercial and non-commercial) is not considered to be duplicate publication. BioMed Central will also consider peer reviewing manuscripts that have been posted on an author's personal or institutional website. Material that has formed part of an academic thesis and been placed in the public domain, as per the awarding institution's guidelines, will also be considered by BioMed Central's journals.

BioMed Central also encourages self-archiving by authors of manuscripts accepted for publication in its journals.

Translations

Authors should comply with the [ICMJE guidelines](#) and seek approval from the original publisher to check that they do not breach the copyright terms of the original publication and that they agree to publication of the translation under the Creative Commons Attribution License 4.0.

Incomplete manuscripts

Abridged articles

At the Editor(s)' discretion, some BioMed Central journals will consider manuscripts that are substantially extended versions of articles that have previously been published in another peer reviewed journal. The journal [Trials](#), in particular, actively encourages this activity. In such cases the prior publication of an abridged version of the article would therefore not preclude publication, provided the new manuscript represents a substantially novel contribution to the scientific record. If applicable, the authors should seek approval from the original publisher before submitting the extended version of the manuscript.

Abstracts/posters

Prior abstracts of up to 400 words and posters presented at, or published as part of, academic meetings do not preclude consideration for peer review of a full manuscript as the full manuscript represents a formal advance to the citable scientific record. Published abstracts should be cited. Authors should be aware that many conference proceedings exceed the allowable limit and constitute a citable form.

Datasets

Making scientific data sets publicly available before associated manuscripts are submitted will not preclude consideration by a BioMed Central journal. Because an increasing number of research funding-agencies require that their grant holders share the 'raw data' research outputs; such data sharing is encouraged by BioMed Central, provided appropriate safeguards are in place to protect personal or sensitive information. See policy on [Publication of clinical datasets](#) for more information.

Non-research articles

Authors of non-research articles (usually commissioned reviews and commentaries) can include figures and tables that have been previously published in other journals provided they confirm on submission that permission has been obtained from the original publisher (if applicable) and cite the original article. Documentary evidence to support this permission must be made available to the Editor on request.

In order to avoid the potential for self-plagiarism, inadvertently or otherwise, authors agreeing to write commissioned articles should notify the Editor of any recent publications or invitations to write on a similar topic.

Open science

Articles may be submitted to BioMed Central's journals when data have been previously discussed or posted in such venues as blogs, wikis, social networking websites, or online electronic lab notebooks.

However, given the rapidly evolving nature of these resources, where discussion of data or manuscripts posted to these venues has subsequently been incorporated into the manuscript, the Editors may make their own assessment as to whether there may be duplication in the submitted manuscript.

Study protocol

Publication of study protocols reduces the risk of non-publication of research findings and facilitates methodological discussion and is encouraged by a number of BioMed Central journals. As such prior publication of a study protocol before submission of a manuscript reporting the results should not be considered duplicate publication.

Summary clinical trial results in public registries

Posting of summary clinical trial results in publicly accessible databases is generally not considered duplicate publication. BioMed Central requires authors of manuscripts reporting clinical trials to have registered their trial in a suitably accessible registry (see our [Trial Registration](#) policy for more information). In the US, submission of trial results to [ClinicalTrials.gov](#) is a statutory requirement. More information on this requirement can be found [here](#).

Table 1. Generally permissible and non-permissible forms of duplicate/overlapping publication

Proposed publication	Guidance on permissibility
Abridged articles	At the Editor(s)' discretion, provided there is agreement with the original journal/publisher and the original publication is cited
Abstracts up to 400 words or posters presented at scientific meetings	Yes - published abstracts should be cited
Co-publication in multiple journals	At the Editor(s)' discretion and with conditions, as per ICMJE guidelines
Cochrane systematic reviews	No, unless original or substantially updated
Dataset in public or restricted access repositories	Yes - datasets should be cited in/hyperlinked from the manuscript if possible

Proposed publication	Guidance on permissibility
Figures and tables in non-research articles	Yes, if, where applicable, permission has been obtained from the original publisher by the submitting author
Health Technology Assessment	At the Editor(s)' discretion - contact the Editor for more information
Open science - data posted and discussed on wikis, blogs, online electronic lab notebooks, networking websites incorporated into submitted manuscript	Yes, usually permissible
Pre-print servers including authors' personal and institutional websites	Yes
Study protocol published	Yes - published protocols should be cited
Summary results in clinical trial registries	Yes - accession number should be included in the abstract
Translations	At the Editor(s)' discretion, provided there is agreement with the original journal/publisher, no breach of copyright and the original publication is cited.

TEXT RECYCLING

Authors should be aware that replication of text from their own previous publications is text recycling (also referred to as self-plagiarism), and in some cases is considered unacceptable. Where overlap of text with authors' own previous publications is necessary or unavoidable, duplication must always be reported transparently and be properly attributed and compliant with copyright requirements. In collaboration with COPE, BioMed Central has created [guidelines for Editors on how to deal with text recycling](#) which provide further detailed information on when text recycling is or is not considered acceptable. Where there is the potential for text recycling, authors should notify the Editor of this on submission.

CITATIONS

Research articles and non-research articles (e.g. Opinion, Review and Commentary articles) must cite appropriate and relevant literature in support of the claims made. Excessive and inappropriate self-citation or coordinated efforts among several authors to collectively self-cite is strongly discouraged.

Authors should consider the following guidelines when preparing their manuscript

- Any statement in the manuscript that relies on external sources of information (ie not the authors own new ideas or findings or general knowledge) should use a citation.
- Authors should avoid citing derivations of original work. For example, they should cite the original work rather than a review article that cites an original work.
- Authors should ensure that their citations are accurate (ie they should ensure the citation supports the statement made in their manuscript and should not misrepresent another work by citing it if it does not support the point the authors wish to make).
- Authors should not cite sources that they have not read.
- Authors should not preferentially cite their own or their friends', peers' or institution's publications.
- Authors should avoid citing work solely from one country.
- Authors should not use an excessive number of citations to support one point.
- Ideally, authors should cite sources that have undergone peer review where possible.
- Authors should not cite advertisements or advertorial material.

COPYRIGHT/LIBEL

BioMed Central has a legal responsibility to ensure that its journals do not publish material that infringes copyright or includes libellous or defamatory content. If a manuscript is perceived to contain potentially libellous content the Editors, with assistance from the publisher if required, will work with authors to remove the potentially problematic sections. Manuscripts containing material that infringes copyright or is potentially libellous or defamatory may be rejected at the Editor(s)' discretion.

Figures

Authors must have permission from the copyright holder to reproduce any figures that are covered by copyright and cite the original source. Documentary evidence to support this permission must be made available to the Editor on request. Figures reproduced from those published under the Creative Commons Attribution License 4.0 may be reproduced, but only with correct attribution.

MISCONDUCT

BioMed Central takes seriously all allegations of potential misconduct. As members of COPE, all BioMed Central journals will follow COPE guidelines outlining how to deal with cases of suspected misconduct.

In cases of suspected research or publication misconduct, it may be necessary for Editors to contact and share manuscripts with third parties, for example, author(s)' institution(s) and ethics committee(s). BioMed Central may also seek advice from COPE and discuss anonymized cases in the COPE forum. Editors may also involve BioMed Central's independent ombudsman.

Research misconduct

All research involving humans (including human data and human material) and animals must have been carried out within an appropriate ethical framework (see our [Ethics](#) policy for further information). If there is suspicion that research has not taken place within an appropriate ethical framework, Editors may reject a manuscript and may inform third parties, for example, author(s)' institution(s) and ethics committee(s).

In cases of proven research misconduct involving published articles, articles may be retracted. See our [Retraction](#) policy for further information.

Publication misconduct

As members of [COPE](#), all BioMed Central journals will follow [COPE guidelines](#) outlining how to deal with cases of potential publication misconduct.

Image manipulation

We endorse the guidelines given in the [Instructions for Authors of the *Journal of Cell Biology*](#), from where the following is adapted with kind permission of Rockefeller University Press:

All digital images in manuscripts considered for publication will be scrutinized for any indication of manipulation that is inconsistent with the following guidelines. Manipulation that violates these guidelines may result in delays in manuscript processing or rejection, or retraction of a published article.

No specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced.

The grouping of images from different parts of the same gel, or from different gels, fields, or exposures, must be made explicit by the arrangement of the figure (i.e. using dividing lines) and in the text of the figure legend.

Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if they are applied to every pixel in the image and as long as they do not obscure, eliminate, or misrepresent any information present in the original, including the background. Non-linear adjustments (e.g. changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend.

Any questions raised during or after the peer review process will be referred to the Editors, who will request the original data from the author(s) for comparison with the prepared figures. If the original data cannot be produced, the manuscript may be rejected or, in the case of a published article, retracted. Any case in which the manipulation affects the interpretation of the data will result in rejection or retraction. Cases of suspected misconduct will be reported to the author(s)' institution(s).

Plagiarism

BioMed Central is a member of [CrossCheck's](#) plagiarism detection initiative and uses plagiarism detection software. If plagiarism is identified, [COPE guidelines on plagiarism](#) will be followed.

CORRECTION AND RETRACTION ARTICLES

Rarely, it may be necessary for BioMed Central to publish [corrections](#) to, or [retractions](#) of, articles published in its journals, so as to maintain the integrity of the academic record.

In line with Biomed Central's [Permanency policy](#), [corrections](#) to, or [retractions](#) of, published articles will be made by publishing a Correction or Retraction article, without altering the original article in any way other than to add a prominent link to the Correction/Retraction article. The original article remains in the public domain and the subsequent correction or retraction will be widely indexed. In the exceptional event that material is considered to infringe certain rights or is defamatory we may have to remove that material from our site and archive sites.

It may be possible for minor corrections to published articles to be made by the original author(s) posting a comment on the published article. This would only be appropriate where the changes do not affect the results or conclusions of the article. See our [Comments](#) policy for further information on posting comments.

CORRECTIONS

Changes to published articles that affect the interpretation and conclusion of the article, but do not fully invalidate the article, will, at the Editor(s)' discretion, be corrected via a Correction article that is indexed and linked to the original article. Changes in authorship of published articles are corrected via a Correction article. See [Changes in authorship](#) for further information.

RETRACTIONS

On rare occasions, when the scientific information in an article is substantially undermined, it may be necessary for published articles to be retracted. BioMed Central will follow [COPE guidelines](#) in such cases. Retraction articles are indexed and linked to the original article.

COMMENTS POLICY

Readers can comment on all articles published in BioMed Central journals.

BioMed Central reserves the right to decline to post a comment deemed inappropriate and the right to remove a comment at any time.

Comments will not be accepted if they appear to be indecent, offensive, or contain negative content of a personal, racial, ethnic, sexual orientation, or religious character. We will not post comments that appear to be libellous or otherwise legally problematic.

BioMed Central will also not accept comments that present evidence suggestive of the need for changes in practice or thinking in terms of preventive or therapeutic interventions, if that evidence has not previously been published in a peer-reviewed journal. We will not post comments that give information on individual patients.

Comments that may also be refused include those that:

- are irrelevant to the article
- are trivial
- appear to be advertising
- are a repetition of comments posted elsewhere on BioMed Central
- are not in English
- are badly written or incomprehensible

We cannot include figures, tables, or equations within a comment, although hyperlinks may be included. If your response is substantial then you may wish to consider submitting an article; in this case you should discuss this with the Editor.

BioMed Central asks that anyone posting a comment complete a competing interests' declaration. A competing interest exists when your interpretation of data or presentation of information may be influenced by your personal or financial relationship with other people or organizations. Those who post comments should disclose any financial competing interests but also any non-financial competing interests that may cause them embarrassment if they were to become public after the publication of the comments.

APPEALS OR COMPLAINTS

Appeals

Authors have the right to appeal rejection of their manuscript. Appeals should be based on the scientific content of the manuscript and its suitability for publication rather than concerns about the process. Authors wishing to appeal a rejection should contact the Editor of the specific journal. Authors should note that new submissions are prioritized over appeals, so authors may not receive a decision on their appeal immediately. The Editor's decision on the appeal is final.

Complaints

Authors wishing to make a complaint should, in the first instance, contact the Editor of the specific journal who will make them aware of the individual journal's complaints procedure. For complains that cannot be resolved with the Editor (for example, complains about the Editors themselves), the authors should contact BioMed Central, the publisher.

Anexo 5 – Outros anexos específicos de cada pesquisa



ICF
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

www.icf.com.br

Aparecida de Goiânia, 11 de novembro de 2013.

Nome do Projeto: Avaliação da eficácia e segurança do medicamento Insulina Humana Recombinante NPH - Insuneo N° do Laboratório Neo Química em comparação com o Humulin N° do Laboratório Eli Lilly do Brasil Ltda no tratamento de Diabetes mellitus tipo 2.

EMENDA 002 Protocolo Clínico ICF CLI N° 002/06 Data: 22 / 08 / 2007

DECLARAÇÃO DE PARTICIPAÇÃO COMO MÉDICO INVESTIGADOR PRINCIPAL

O ICF – Instituto de Ciências Farmacêuticas de Estudos e Pesquisas Ltda inscrito no Cadastro Nacional das Pessoas Jurídicas sob o nº 04.951.747/0002-67 situada na Av Rio verde c/av v-1 q 06 lt 01 a 07 s/n nº 53, Bairro Cidade Vera Cruz CEP 74935-330 declara para os devidos fins que o coordenador médico, Dr. Nelson Rassi, participou como médico investigador principal do projeto acima descrito realizado nesta unidade.

Atenciosamente,



Leonardo de Souza Teixeira
Investigador Principal



Unidade Clínica:
Av. Rio Verde, qd. 6, lt. 1 a 7
Cidade Vera Cruz
Aparecida de Goiânia - Goiás
74 935-530 | +55 62 3240 1900

Unidade Analítica e Estatística:
Al. Cel. Eugênio Jardim, 53
Setor Marista
Goiânia - Goiás - 74 175-100
+55 62 3240 8700