UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Camila Guimarães

**Avaliação das preferências dos pacientes por atributos de
risco/benefício do tratamento insulínico no diabetes: um modelo de
escolha discreta**

Ribeirão Preto
2009

CAMILA GUIMARÃES

**Avaliação das preferências dos pacientes por atributos de
risco/benefício do tratamento insulínico no diabetes: um modelo de
escolha discreta**

**Tese de Doutorado apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Toxicologia, área de
concentração: Toxicologia, para obtenção do
título de Doutor em Toxicologia.**

Orientada: Camila Guimarães

Orientadora: Regina Helena Costa Queiroz

Ribeirão Preto

2009

FICHA CATALOGRÁFICA

Guimarães, Camila

Avaliação das preferências dos pacientes por atributos de risco/benefício do tratamento insulínico no diabetes: um modelo de escolha discreta. Ribeirão Preto, 2009.

202 p. : il. ; 30cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Toxicologia.

Orientadora: Queiroz, Regina Helena Costa.

1. Diabetes Mellitus (DM). 2. Modelo de Escolha Discreta (MED) 3. Preferências. 4. Disposição a Pagar (DAP). 5. Insulina.

Camila Guimarães

Avaliação das preferências dos pacientes por atributos de risco/benefício do tratamento insulínico no diabetes: um modelo de escolha discreta

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Toxicologia, para obtenção do título de Doutor em Toxicologia

Área de concentração: Toxicologia

Orientadora: Regina Helena Costa Queiroz

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura: _____

*Que Deus não permita que eu perca o romantismo,
mesmo eu sabendo que as rosas não falam;*

*Que eu não perca o otimismo, mesmo sabendo que o futuro
que nos espera não é assim tão alegre;*

*Que eu não perca a vontade de viver, mesmo sabendo que a vida é,
em muitos momentos, dolorosa;*

*Que eu não perca a vontade de ter grandes amigos,
mesmo sabendo que com as voltas do mundo, eles acabam
indo embora de nossas vidas*

*Que eu não perca a vontade de ajudar as pessoas, mesmo sabendo
que muitas delas são incapazes de ver,
reconhecer e retribuir esta ajuda;*

*Que eu não perca o equilíbrio, mesmo sabendo que inúmeras forças
querem que eu caia;*

*Que eu não perca a vontade de amar, mesmo sabendo
que a pessoa que eu mais amo pode não sentir
o mesmo sentimento por mim;*

*Que eu não perca a luz e o brilho no olhar, mesmo sabendo que
muitas coisas que verei no mundo escurecerão meus olhos/*

*Que eu não perca a garra, mesmo sabendo que a derrota e a perda
são dois adversários extremamente poderosos;*

*Que eu não perca a razão, mesmo sabendo que
as tentações da vida
são inúmeras e deliciosas;*

*Que eu não perca o sentimento de justiça, mesmo sabendo que
o prejudicado possa ser eu;*

*Que eu não perca o meu forte abraço, mesmo sabendo que
um dia meus braços estarão fracos;*

*Que eu não perca a beleza e a alegria de ver, mesmo sabendo que muitas lágrimas
brotarão dos meus olhos e escorrerão por minha alma;*

*Que eu não perca o amor por minha família, mesmo sabendo que
ela muitas vezes me exigirá esforços incriveis
para manter sua harmonia;*

*Que eu não perca a vontade de doar este enorme amor
que existe em meu coração, mesmo sabendo que muitas vezes ele será subestimado
e até rejeitado;*

*Que eu não perca a vontade de ser grande, mesmo sabendo que
o mundo é pequeno.*

E acima de tudo...

*Que eu jamais esqueça de que Deus me ama infinitamente,
de que um pequeno grão de alegria e esperança dentro de cada um
é capaz de mudar e transformar qualquer coisa, pois...*

*“A VIDA É CONSTRUÍDA NOS SONHOS
E CONCRETIZADA
NO AMOR!”*

(Chico Xavier)

Dedicatória

À Deus, por me guiar durante a realização de todo este trabalho, e por me sustentar nos momentos difíceis.

Agradecimientos

*Aos meus pais, Luiz e Marlene,
com amor e gratidão pelo amparo nos momentos difíceis, pelo carinho e apoio
durante todo o estudo, e pelo amor incondicional.*

*À minha orientadora, Profa. Dra. Regina Helena Costa Queiroz, pelos
ensinamentos, confiança, amizade e, principalmente, pelo respeito desde o
primeiro momento.*

*Aos meus professores canadenses Prof. Dr. Larry Lynd e Prof. Dr. Carlo Marra,
pela oportunidade de realização deste trabalho em Vancouver, e pela confiança e
constantes ensinamentos durante a realização desta pesquisa.*

*Às amigas Ana Leonor, Estela e Gilda, por todo o auxílio durante o trabalho e
pelo carinho e amizade.*

*Aos pacientes, por viabilizarem a realização deste trabalho, pela atenção e
confiança conquistados, a minha gratidão.*

*Às amigas Salma, Kristin e Lindsey, pelo carinho, amizade, e por todo o auxílio
durante a realização deste trabalho.*

*Aos que não foram citados, mas que de alguma maneira contribuíram para a
realização deste estudo, os meus sinceros agradecimentos.*

*À CAPES, pela concessão da bolsa de Doutorado e pelo apoio financeiro para a
realização desta pesquisa.*

RESUMO

GUIMARÃES, C. **Avaliação das preferências dos pacientes por atributos de risco/benefício do tratamento insulínico no diabetes: um modelo de escolha discreta.** 2009. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

Utilizou-se um modelo de escolha discreta (MED) para avaliar as preferências e disposição-a-pagar (DAP) dos pacientes por diferentes atributos de risco-benefício do tratamento insulínico, entre eles a via de administração da insulina. Através de uma revisão da literatura, consulta com especialistas, e do desenvolvimento de um estudo qualitativo utilizando as técnicas de entrevistas individuais e grupos focais, os atributos (e níveis) mais importantes do tratamento insulínico foram identificados, sob o ponto de vista dos pacientes. Os atributos incluídos no MED foram: controle da glicemia de jejum, número de episódios de hipoglicemia, ganho de peso, via de administração para as insulinas de ação longa e rápida, e custo do tratamento. Pares de opções de tratamentos insulínicos hipotéticos contendo diferentes níveis dos atributos foram apresentados aos pacientes com DM1 ou DM2, e lhes foi solicitado que, para cada cenário, eles escolhessem a alternativa de sua preferência. Dados demográficos, nível sócio-econômico (NSE) e informações relacionadas ao diabetes também foram coletados. Para a análise dos dados utilizou-se um modelo *logit* condicional de regressão e modelos segmentados foram posteriormente utilizados para a análise das sub-populações. Um total de 274 questionários foram incluídos na análise final dos dados. A idade média ($\pm$ DP) dos participantes foi de 56.7 ± 12.98 anos, e 53% eram homens. Quarenta e nove por cento dos participantes eram usuários de insulina e 47 eram portadores de DM1. O tratamento insulínico ideal, sob o ponto de vista dos pacientes, resultaria em um melhor controle glicêmico, menos reações adversas, menor custo, e seria administrado por via oral. Houve uma forte preferência e uma DAP mais elevada por um melhor controle glicêmico, seguido pelos atributos de risco ganho de peso e episódios de hipoglicemia. Surpreendentemente, a via de administração da insulina foi o atributo menos valorizado. A estratificação social revelou que pacientes com alta renda anual familiar apresentaram uma DAP mais elevada por um melhor controle glicêmico e por menos reações adversas em relação aos grupos com rendas inferiores. Ainda, quanto mais alto o nível de renda, maior o desejo por uma insulina oral, enquanto a via inalada torna-se menos importante para os pacientes. A estratificação da amostra pelo uso de insulina e tipo de diabetes revelaram uma forte aversão pela via subcutânea pelos não-usuários de insulina e pacientes com DM2. Tais resultados sugerem a existência de uma importante barreira psicológica em se iniciar uso da insulina; no entanto, os resultados também revelam que os pacientes tendem a se acomodar com a via subcutânea uma vez iniciado o tratamento insulínico. Este estudo demonstra a importância que os pacientes com DM atribuem ao atributo controle glicêmico, e como suas preferências e DAP pelo tratamento insulínico variam entre as sub-populações. Especificamente, esforços devem ser realizados no sentido de vencer a barreira psicológica em se iniciar o uso da insulina, o que contribuirá para que se alcance um melhor controle glicêmico, através da melhor aderência do paciente ao tratamento, resultando em uma redução dos custos do DM e melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus (DM), Modelo de Escolha Discreta (MED), Preferências, Disposição-a-Pagar (DAP), Insulina.

ABSTRACT

GUIMARÃES, C. **Patients' preferences for risk/benefit attributes of insulin therapy in diabetes: a discrete choice experiment.** 2009. Thesis (Doctoral) – Faculty of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

We used a discrete choice experiment (DCE) to evaluate patients' preferences for various attributes of insulin treatment, including route of insulin delivery. Through a review of the literature, expert consultation, and a qualitative descriptive study using individual interviews and focus group techniques, the attributes (and levels) of diabetes treatment most important to patients were identified. The attributes included in the DCE were: glucose control, frequency of hypoglycaemic events, weight gain, route of administration for the long-acting and the short-acting insulin, and out-of-pocket cost. Patients with type 1 or type 2 diabetes were presented with pairs of hypothetical insulin therapy profiles (i.e. choice sets) with different levels of the attributes and were asked to choose the treatment option they preferred. Sociodemographic data and diabetes medication were also collected. Data were analysed using conditional *logit* regression and segmented models were also developed for the analysis of subgroups. A Two hundred and seventy four questionnaires were completed. The mean age ($\pm$ SD) of participants was 56.7 ± 12.98 years, and 53% were men. Forty-nine percent of participants were insulin users, and 47 had type 1 diabetes. Overall, patients' ideal insulin treatment would provide better glucose control, result in fewer adverse reactions, have the lowest cost, and be administered orally. There was a strong preference and highest mean WTP for glucose control followed by the risk attributes weight gain and hypoglycaemic events. Surprisingly, route of insulin administration was the least valued attribute. Stratification of the sample revealed that patients with higher incomes had a significant higher WTP for better glucose control and less adverse reactions compared to lower income groups. Moreover, the highest the income, the stronger the preference for an oral insulin, while inhaled insulin becomes less important for patients. Segmented models by insulin use and type of diabetes indicated that insulin naïve and type 2 diabetics had a greater aversion to the subcutaneous route. These findings suggest that there may be an important mental barrier to initiating insulin therapy; however, patients tend to accommodate to subcutaneous administration once they initiate therapy. This study illustrates the importance that patients with diabetes place on glucose control and how preferences for insulin therapy vary between subgroups. Specifically, efforts need to be made to overcome the mental barrier to initiating insulin therapy, which may lead to improved control, through improved compliance and ultimately reduce the financial burden of the disease and improve patients' quality of life.

Key-words: Diabetes Mellitus (DM), Discrete Choice Experiment (DCE), Preferences, Willingness-to-Pay (WTP), Insulin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplo de uma questão do questionário MED.....	52
Figura 2. Níveis de preferências para o modelo <i>logit</i> condicional incluindo toda a amostra.....	66
Figura 3. Níveis de preferência para o modelo <i>logit</i> condicional estratificado pelo uso da insulina.....	68
Figura 4. Estimativas da disposição-a-pagar pela insulina de ação rápida para o modelo estratificado pelo uso de insulina.....	71
Figura 5. Níveis de preferências para o modelo <i>logit</i> condicional estratificado pelo tipo de diabetes.....	72
Figura 6. Estimativas da disposição-a-pagar pela insulina de ação rápida para o modelo estratificado pelo tipo de diabetes.....	75
Figura 7. Níveis de preferência para o modelo <i>logit</i> condicional estratificado pela renda anual familiar.....	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Atributos e níveis incorporados no questionário MED.....	51
Tabela 2 - Características sócio-econômicas e demográficas dos pacientes.....	62
Tabela 3 - Características dos pacientes relacionadas ao DM.....	63
Tabela 4 - Preferências relativas derivadas do modelo <i>logit</i> condicional incluindo toda a amostra (n=274).....	65
Tabela 5 - Disposição-a-pagar para o modelo <i>logit</i> condicional incluindo toda a amostra (n=274).....	67
Tabela 6 - Comparação entre as preferências relativas para o modelo estratificado pelo uso de insulina.....	69
Tabela 7 - Estimativas da disposição-a-pagar para o modelo estratificado pelo uso de insulina.....	70
Tabela 8 - Comparação entre as preferências relativas para o modelo estratificado pelo tipo de diabetes.....	73
Tabela 9 - Estimativas da disposição-a-pagar para o modelo estratificado pelo tipo de diabetes.....	74
Tabela 10 - Comparações entre as preferências relativas para o modelo estratificado pela renda anual familiar.....	77
Tabela 11 - Disposição-a-pagar para o modelo estratificado pela renda anual familiar.....	79
Tabela 12 - Comparações entre as preferências relativas para o modelo estratificado pelo nível de escolaridade.....	80
Tabela 13 - Disposição-a-pagar para o modelo estratificado pelo nível de escolaridade.....	81

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DAP – Disposição-a-pagar

DCE – *Discrete Choice Experiment*

DM – Diabetes Mellitus

DM1 – Diabetes Mellitus tipo 1

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

HbA1c – Hemoglobina Glicada

HIM2 – Hexil-insulina Monoconjugada 2

IAL – Insulina de Ação Longa

IAR – Insulina de Ação Rápida

LMN – *Logit Multinomial*

MED – Modelo de Escolha Discreta

NSE – Nível Sócio-econômico

Subc. – Subcutânea

WTP – *Willingness-to-pay*

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas e siglas

1. INTRODUÇÃO.....	17
1.1. Conceito e Classificação do Diabetes Mellitus.....	18
1.2. Epidemiologia do Diabetes Mellitus.....	18
1.3. Economia do Diabetes Mellitus.....	19
1.4. Insulina e suas Potencias Vias Alternativas de Administração.....	20
1.5. Importância da Relação Profissionais da Saúde - Paciente.....	25
1.6. Importância da Economia em Saúde.....	26
1.7. Modelo de Escolha Discreta – MED.....	27
1.7.1. Revisão da Teoria.....	28
1.7.2. Design do Experimento.....	30
1.7.2.1. Identificando os Atributos de Interesse.....	30
1.7.2.2. Determinando Níveis aos Atributos de Interesse.....	32
1.7.2.3. Apresentação dos Cenários e Números de Cenários.....	33
1.7.2.4. Características Fundamentais no Design do MED.....	35
1.7.2.5. Estimando os Parâmetros.....	36
1.7.3. Desafios Metodológicos.....	36
1.7.3.1. Respostas Inflexíveis.....	36
1.7.3.2. Interações.....	37

1.7.3.3. Validação do Questionário.....	37
1.8. Campo de Trabalho na Área de Interesse.....	39
2. OBJETIVOS.....	40
2.1. Objetivo geral.....	41
2.2. Objetivos específicos.....	41
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	42
3.1. Metodologia do Estudo Qualitativo (Grupos Focais e Entrevistas Individuais).....	43
3.1.1. Desenho do Estudo e Pacientes.....	43
3.1.2. Coleta de Dados.....	44
3.1.3. Análise Estatística dos Dados.....	45
3.2. Metodologia do Estudo Quantitativo (Modelo de Escolha Discreta – MED).....	47
3.2.1. Desenho do Estudo e Pacientes.....	47
3.2.2. Coleta de Dados.....	48
3.2.2.1. Dados Demográficos, Nível Sócio-econômico e Uso de Medicamentos Antidiabéticos.....	48
3.2.3. Desenvolvimento do Questionário MED.....	49
3.2.4. Análise Estatística dos Dados.....	52
4. RESULTADOS.....	55
4.1. Resultados dos Grupos Focais e Entrevistas Individuais.....	56
4.2. Resultados da Análise do Questionário MED.....	60
4.2.1. Características da Amostra.....	61
4.2.2. Modelo Logit Condicional.....	64
4.2.3. Análise das Sub-populações.....	67

4.2.3.1. Estratificação da Amostra pelo Uso de Insulina.....	67
4.2.3.2. Estratificação da Amostra pelo Tipo de Diabetes.....	71
4.2.3.3. Estratificação da Amostra pelo Nível Sócio-econômico (NSE).....	75
5. DISCUSSÃO.....	82
5.1. Grupos Focais e Entrevistas Individuais.....	83
5.2. Questionário MED.....	85
6. CONCLUSÕES.....	95
REFERÊNCIAS.....	98
APÊNDICES.....	107
ANEXOS.....	198

1. Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1. Conceito e Classificação do Diabetes Mellitus

O Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla, resultante da inabilidade do organismo em produzir insulina em quantidade suficiente e/ou utilizá-la de forma eficiente. A insulina é um hormônio produzido pelas células β do pâncreas e sem ela as células do organismo não conseguem absorver a glicose proveniente da circulação sanguínea de forma adequada (1).

Existem, basicamente, três tipos de DM: DM1, DM2 e DM gestacional. O DM1 é caracterizado por uma destruição das células β pancreáticas e geralmente é o resultado de doença auto-imune. Sem a administração diária de insulina, o DM1 é rapidamente fatal. O DM2 caracteriza-se pela incapacidade do organismo em utilizar adequadamente a insulina ou por uma deficiência na sua secreção e geralmente está intimamente associado à obesidade (2). O DM1 representa cerca de 5-15% enquanto o DM2 representa aproximadamente 85-95% do total de casos de DM (3). Embora o DM seja, primariamente, uma doença endócrina, o tratamento das complicações não-endócrinas requer vários serviços de saúde, entre eles o serviço básico de atendimento, hospitalização, serviço de emergência e serviços de reabilitação (1).

1.2. Epidemiologia do Diabetes Mellitus

Estima-se que, no mundo, aproximadamente 30 milhões de pessoas eram portadoras de DM em 1985. Uma década mais tarde, esse número foi estimado em 135 milhões (4). Atualmente, 194 milhões de pessoas, ou 5.1% da população adulta mundial, são portadoras da

doença. Se nada for feito para retardar a epidemia, esse número deve exceder 333 milhões, ou 6.3% da população mundial, em 2025 (5).

No Canadá, aproximadamente 1 milhão de pessoas, ou 4.8% da população com idade igual ou superior a 20 anos, eram portadoras de DM em 1998/99 (1). Entretanto, esse número pode estar subestimado uma vez que cerca de um terço dos casos de DM não são diagnosticados. Conseqüentemente, o número total de canadenses portadores da doença é estimado em 1.7 milhões de pessoas, o que representa aproximadamente 7% da população canadense.

Para o Brasil, a estimativa atual é de 4,6 milhões de pessoas com DM, e espera-se atingir 11,3 milhões de pessoas diagnosticadas em 2030 (6).

1.3. Economia do Diabetes Mellitus

O DM é uma doença crônica que apresenta um alto custo tanto para o paciente portador da doença como para a sociedade. O paciente diabético tem um custo com saúde aproximadamente 2,4 vezes maior do que ele teria se não fosse portador da doença (7), uma vez que o DM requer uma variedade de serviços de saúde tanto para o controle da doença como para o diagnóstico e tratamento das comorbidades (1).

Estima-se que, no mundo, o custo anual direto do tratamento do DM seja de 153 bilhões de dólares, podendo, no entanto, exceder 286 bilhões de dólares, o que representa aproximadamente 6% dos gastos com saúde nos países economicamente desenvolvidos. Espera-se, ainda, que essa excepcional carga nos orçamentos em saúde aumente de forma substancial, uma vez que o número de casos de DM continua a elevar-se (5).

As estimativas de custo do DM para o sistema de saúde canadense variam muito entre os estudos, porém, um estudo recente estimou que o custo do DM em 1998 variou entre \$C

4,76 e \$C 5,23 bilhões; desses, \$C 573 milhões em custos diretos para pacientes portadores somente de DM, sem considerar a presença de comorbidades. Entre as complicações relacionadas ao DM, a doença cardiovascular foi a que apresentou o maior custo, \$C 637 milhões, evidenciando a importância da prevenção da doença cardiovascular em pacientes diabéticos (8).

1.4. Insulina e suas Potenciais Vias Alternativas de Administração

O controle glicêmico permanece o principal objetivo do tratamento do DM a fim de retardar o desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares e reduzir, dessa forma, a morbidade e mortalidade relacionadas à doença (9). Os pacientes com DM1 necessitam obrigatoriamente do uso da insulina para manter um nível glicêmico adequado. Já os pacientes com DM2 são tratados inicialmente através do uso de medicamentos antidiabéticos orais quando níveis glicêmicos desejáveis não são alcançados após a implementação de medidas como dieta e atividade física. Entretanto, é reconhecido que os pacientes com DM2 atravessam vários estágios de tratamento à medida que a disfunção das células β pancreáticas progride e a secreção de insulina diminui, e que o uso de uma combinação de agentes antidiabéticos orais torna-se necessário na busca de um melhor controle glicêmico (10). Porém, como o DM é uma doença progressiva, mesmo a combinação de medicamentos antidiabéticos orais pode apresentar-se ineficiente em manter níveis glicêmicos adequados e muitos pacientes com DM2 necessitam, a longo prazo, do uso da insulina exógena como uma medida mais eficaz de se alcançar o controle glicêmico desejável (11).

Um dos grandes avanços da Medicina do último século foi a descoberta da insulina em 1921. Tal descoberta proporcionou aos pacientes com DM1 sobreviverem aos efeitos agudos da doença. Vários estudos têm demonstrado os benefícios da insulina no controle glicêmico a

longo prazo e, conseqüentemente, na redução do risco de complicações em pacientes com DM. Diversos análogos da insulina e formulações com diferentes propriedades farmacocinéticas aumentaram de forma substancial a eficácia clínica do tratamento insulínico, de tal forma que níveis glicêmicos próximos da normalidade podem ser alcançados através da administração subcutânea adequada e do monitoramento glicêmico.

No entanto, tanto os educadores em diabetes como os próprios pacientes apresentam uma resistência em iniciar o tratamento insulínico principalmente devido a fatores relacionados às injeções, e o controle glicêmico permanece inadequado (12). Um estudo envolvendo 2.520 pacientes com DM2 observou que 676 pacientes (27%) indicados para o uso da insulina recusaram o tratamento (9). Ainda, um recente estudo canadense demonstrou que o nível médio de hemoglobina glicada dos pacientes era 7,3%, e que 49% dos pacientes apresentavam valores acima dos desejáveis (13). Outro estudo envolvendo pacientes com DM1 e DM2 demonstrou que aproximadamente 65% dos pacientes não se apresentavam confiantes em suas habilidades de lidar com a doença, e cerca de 25% deles reportaram algum grau de ansiedade em relação às aplicações (14). Assim sendo, apesar dos benefícios comprovados das injeções de insulina no controle glicêmico, o controle do DM permanece insatisfatório em muitos pacientes que requerem o uso da insulina, resultando em complicações agudas e crônicas da doença como retinopatia, neuropatia, nefropatia e doenças cardiovasculares (9). Uma importante barreira para que se alcance o controle glicêmico desejável é a inconveniência da necessidade de aplicações diárias de insulina, o que resulta, muitas vezes, na falta de aderência do paciente ao tratamento (15). Além disso, muitos pacientes apresentam ansiedade relacionada às injeções e, ocasionalmente, são incapazes de aplicá-las corretamente. Alguns pacientes chegam a retardar o início do tratamento para evitar as injeções (12, 16). Outros fatores que contribuem para a relutância dos clínicos e pacientes em iniciar o tratamento insulínico incluem ganho de peso, percepção de progressão da doença,

estigma social, hipoglicemia, e problemas emocionais como sentimento de fracasso em relação à doença (17). Tais fatores não deveriam desencorajar o início do tratamento com a insulina, porém, acabam contribuindo para um estado de deficiente controle glicêmico. Essa situação, especialmente em países em desenvolvimento, desafia os educadores em diabetes a procurarem soluções a longo prazo para o problema (13), uma vez que tais observações contribuem para um controle glicêmico ineficaz e para o desenvolvimento de comorbidades relacionadas tanto aos efeitos agudos como crônicos do DM (5). Nesse contexto, sugere-se que os pacientes estejam mais dispostos a iniciar e aderir ao tratamento insulínico se uma alternativa ao tratamento subcutâneo, que necessita de injeções diárias, estivesse disponível e acessível no mercado (15).

Um aspecto importante da administração subcutânea é que ela não reflete a dinâmica da liberação endógena de insulina, o que resulta em um controle glicêmico menos eficiente. Quando a insulina é administrada pela via subcutânea, a concentração plasmática na circulação portal e periférica é muito semelhante (18), o que resulta em uma exposição dos tecidos muscular e adiposo a níveis mais elevados de insulina, quando comparados ao fígado. Sugere-se que essa hiperinsulinemia periférica esteja relacionada ao ganho de peso e a outras anormalidades metabólicas macro e microvasculares associadas ao DM (19). Nesse sentido, o desenvolvimento de um sistema oral de liberação de insulina eliminaria o aumento desproporcional dos níveis de insulina na circulação periférica enquanto manteria níveis adequados no tecido hepático, mimetizando, assim, o comportamento fisiológico de liberação de insulina e proporcionando um melhor controle glicêmico e uma menor incidência de hiperinsulinemia periférica (18).

Nesse contexto, a busca por sistemas alternativos de liberação de insulina é quase tão antiga quanto a própria descoberta da insulina (15). Diversas vias alternativas à insulina subcutânea têm sido investigadas tais como a via nasal, dérmica, bucal, retal, uterina, vaginal

e ocular. Entretanto, a administração subcutânea ainda permanece a alternativa de escolha, apesar das limitações que apresenta (20). Até recentemente, acreditava-se que a baixa biodisponibilidade e as limitações tecnológicas fariam com que os sistemas não-invasivos de administração de insulina apresentassem pouco interesse na prática clínica. Porém, vários sistemas de liberação estão atualmente em desenvolvimento e poderão resultar em um controle glicêmico mais eficaz para muitos pacientes (17). Dois sistemas promissores, não-invasivos e alternativos à via subcutânea são a insulina oral e o sistema pulmonar de liberação de insulina.

O desenvolvimento de um sistema pulmonar aquoso ou liofilizado de liberação de insulina têm-se mostrado uma alternativa eficaz no tratamento do DM (21). Essa via de administração é possível dada a grande área de superfície e a elevada permeabilidade pulmonar, possibilitando que a insulina seja absorvida de forma eficiente, através dos alvéolos (20, 22). Estudos em pacientes diabéticos têm demonstrado que a insulina inalada é eficaz no controle glicêmico (23). Entretanto, devido a uma deposição de insulina nas vias aéreas superiores levando a uma redução na sua absorção e conseqüente biodisponibilidade, doses mais elevadas de insulina são requeridas pela via pulmonar em relação à via subcutânea. Esse fato, somado ao custo mais elevado do sistema inalatório quando comparado ao sistema de aplicações diárias, significa que o sistema pulmonar como um todo apresenta um maior custo em relação ao sistema subcutâneo.

Quando a primeira insulina inalada, Exubera[®], foi aprovada para uso (24) em janeiro de 2006, muitos anteciparam que o produto iria revolucionar o tratamento do DM por oferecer uma alternativa às injeções diárias de insulina. Porém, menos de dois anos depois, o produto foi retirado do mercado. As autoridades justificaram que a decisão foi resultado de uma baixa aceitação do volumoso e inconveniente sistema de inalação, e conseqüente baixa demanda do produto por parte dos clínicos e usuários. Sugere-se, ainda, que outros fatores que

contribuíram para a baixa aceitação possam estar relacionados à segurança do produto, uma vez que a insulina inalada causa uma leve diminuição na função pulmonar durante os três primeiros meses de uso, necessitando de exames de função pulmonar antes e após seis meses de tratamento, o que representa uma inconveniência e um custo adicional ao tratamento. Além disso, pelo fato de que a Exubera[®] é uma insulina de ação rápida, os indivíduos que fazem uso de insulina de ação longa não ficariam livres das injeções como parte do tratamento. No entanto, atualmente outras indústrias estão desenvolvendo suas próprias versões da insulina inalada e não se sabe se a retirada da Exubera[®] do mercado terá algum efeito na continuidade do desenvolvimento desses novos produtos, que estão atualmente em estudos clínicos de fase III. Entretanto, fica comprovada a necessidade de um sistema portátil discreto para que se alcance a tão almejada conveniência e conseqüente adesão dos pacientes à insulina inalada (25).

Pelo fato de que a insulina é um peptídeo, ela é suscetível ao metabolismo gastrointestinal (26) onde se torna inativa pela ação de enzimas proteolíticas e apresenta uma baixa permeabilidade através da membrana intestinal (27). Assim sendo, o sucesso da administração da insulina por via oral envolve superar as barreiras de degradação enzimática, alcançar permeabilidade epitelial e conservar bioatividade durante o processo de formulação. Nesse contexto, o uso de inibidores enzimáticos, potencializadores de permeabilidade e sistemas de polímeros estão sendo desenvolvidos para vencer tais obstáculos e viabilizar a insulina oral (18).

Entretanto, o exemplo mais promissor é a hexil-insulina monoconjugada 2 (HIM2), uma forma recombinante da insulina humana com alterações em suas características físico-químicas que permitem uma maior estabilidade e resistência à degradação intestinal da insulina ingerida (21). Estudos realizados em pacientes com DM1 e DM2 mostraram que a HIM2 é absorvida no trato gastrointestinal em quantidades significativas e possui ação

hipoglicemiante (19). Sendo a HIM2 absorvida diretamente na circulação portal, é possível que ela possa suprimir de forma mais eficiente a secreção hepática de glicose sem produzir um estado de hiperinsulinemia periférica. Além disso, um estudo revelou também que a HIM2 demonstrou-se eficaz no controle glicêmico pós-prandial em pacientes diabéticos (21).

1.5. Importância da Relação Profissionais da Saúde - Paciente

A tradicional relação profissionais da saúde - paciente, que enfatiza a doença ao invés do paciente, é geralmente ineficaz em contribuir para que os pacientes controlem, de maneira eficiente, as suas doenças. Os profissionais da saúde frequentemente dizem aos pacientes o que fazer, e não se espera que esses participem no processo de decisão a respeito do tratamento. Atualmente, no entanto, os pacientes estão cada vez mais informados, mais ativos nas suas decisões de saúde, e esperam que opções de tratamento lhes sejam apresentadas (28). Assim, o objetivo principal é estabelecer uma relação que promova colaboração e parceria (28, 29). A participação dos pacientes no processo de tomada de decisão têm demonstrado aumentar a aderência aos planos de tratamento, reduzir morbidade, e melhorar a qualidade de vida de pacientes com doenças crônicas (30). Um estudo revelou que pacientes com DM apresentaram resultados mais satisfatórios quando a eles foram oferecidas opções de tratamento, informações sobre a doença, quando os seus sentimentos e opiniões foram levados em consideração, e quando recebiam mínima pressão para fazerem as mudanças necessárias (28).

Pelo fato de que o DM é uma doença em que grande parte do controle está baseado nas habilidades do paciente em realizar os seus próprios cuidados diários, para que os cuidados com o DM sejam eficazes, os pacientes devem ser capazes de tomar decisões sobre como irão conviver com a doença (28). Assim, para que os educadores em diabetes possam

facilitar a aderência dos pacientes ao tratamento, o que, por sua vez, pode resultar em uma maior eficácia do mesmo, menor carga da doença, e melhores resultados aos pacientes, eles necessitam incorporar as preferências individuais dos pacientes em suas decisões a respeito do delineamento do plano de tratamento do DM (31, 32). Embora a importância desse modelo de concordância esteja bem estabelecida na literatura (33) e estudos estejam emergindo a respeito da percepção dos pacientes em relação ao tratamento insulínico (31, 34) existe, ainda, uma escassa literatura envolvendo a avaliação e quantificação das preferências dos pacientes pelo tratamento com a insulina. Especificamente, um estudo canadense investigou a disposição-a-pagar (DAP) dos pacientes pela insulina inalada (35). Nesse contexto, seria de extrema importância o desenvolvimento de um estudo com o propósito principal de melhor entender quais atributos do tratamento insulínico influenciam as preferências dos pacientes, quantificar tais preferências para cada atributo em particular, e determinar a DAP por eles (por exemplo, o valor que os pacientes estariam dispostos a pagar pela insulina oral e inalada, em relação à insulina subcutânea).

1.6. Importância da Economia em Saúde

Economia em saúde é o campo de conhecimento voltado ao desenvolvimento e uso de ferramentas de economia na análise, formulação e implementação de políticas de saúde. A economia em saúde disponibiliza várias ferramentas para avaliar os riscos e benefícios das diferentes alternativas para a distribuição de recursos públicos, e a melhor forma de seleção entre tais alternativas buscando o aumento da eficiência no uso dos recursos públicos e a equidade na distribuição dos benefícios de saúde por eles propiciados. Como a saúde possui diferentes conceitos e aplicações, a abrangência da economia em saúde depende tanto da questão a ser investigada, como do pesquisador. Os resultados podem ser, então, utilizados

para a escolha da opção que representa a melhor relação custo-benefício entre as diversas alternativas. Decisões envolvendo o cuidado em saúde tradicionalmente têm sido baseadas somente em resultados provenientes de estudos clínicos, porém, é fundamental que se incorpore a opinião dos pacientes e profissionais de saúde para otimizar o processo de decisão em saúde (36). Considerar a preferência dos pacientes no processo de tomada de decisão em relação a um tratamento ou serviço em particular tem mostrado contribuir para um melhor controle e qualidade de vida dos pacientes portadores de doenças crônicas (37). Os pacientes usualmente fazem suas escolhas baseados no entendimento das opções disponíveis, levando em consideração suas preferências pessoais, vantagens e desvantagens em relação às diversas alternativas. O método mais simples para a avaliação das preferências dos pacientes é apresentar a eles várias opções de tratamentos e solicitar que eles escolham a alternativa da sua preferência (38). Métodos mais complexos derivam de teorias psicológicas como o modelo de escolha discreta (MED) (39). MEDs, cada vez mais utilizados em estudos na área da saúde, são capazes de investigar as preferências dos pacientes em relação a diferentes atributos relacionados à saúde e prover uma estimativa da importância relativa de cada atributo em particular (39). Uma das vantagens do MED é a sua capacidade em reproduzir situações do dia-a-dia envolvendo processos de tomadas de decisões.

1.7. Modelo de Escolha Discreta – MED

Um componente fundamental para o sucesso do tratamento é assegurar que ele esteja de acordo com as preferências dos pacientes. Apesar de que várias técnicas podem ser utilizadas para quantificar preferências, um dos métodos mais eficientes é o MED. MEDs derivam da técnica de análise conjunta, originalmente desenvolvida por Luce e Tukey na década de 1960, e que se utiliza de delineamentos experimentais para gerar as opções a serem avaliadas pelos participantes (40). A técnica de análise conjunta era tradicionalmente utilizada

para avaliar as escolhas feitas por consumidores entre marca, preço e outros atributos de produtos em pesquisas de mercado. Entretanto, o termo análise conjunta é atualmente considerado obsoleto e têm sido substituído por nomes mais específicos como “*random utility choice*” ou “*discrete choice modelling*” para descreverem as diversas maneiras de se modelar escolhas e preferências (41). Tais termos diferenciam os experimentos baseados em escolha de outras formas de análise conjunta que não derivam da “*economic random utility theory*”. Dada a forte influência da teoria econômica, MEDs exploram preferências, avaliação monetária e viabilidade de novos programas (36, 39). No MED, as preferências são obtidas através de questionários onde os participantes indicam qual opção eles preferem dentro de uma série de opções hipotéticas descritas em termos dos atributos de interesse (42). Assim sendo, a importância relativa dos diferentes atributos e as trocas compensatórias entre eles podem ser estimadas para cada participante, obedecendo a uma escala subjetiva de valor para cada atributo em relação ao seu custo. Assim, o participante busca um produto ou intervenção cuja combinação dos atributos mais se aproxime de suas preferências pessoais e do valor que ele esteja disposto e apto a pagar. Através de uma amostra representativa da população de interesse, inferências podem ser feitas em relação às preferências daquela determinada população.

1.7.1. Revisão da Teoria

O MED assume que os indivíduos amostrados pertencem a uma população homogênea e agem de forma racional durante o processo de tomada de decisão, onde sempre selecionam a opção que maximiza suas preferências pessoais. O MED assume, ainda, que o produto ou intervenção de interesse pode ser descrito por suas características (atributos), e que uma equação de preferência pode ser desenvolvida para cada indivíduo baseada em tais

atributos (43). O processo de tomada de decisão é modelado como a diferença entre duas equações de preferência, onde cada uma está associada a uma escolha diferente. Os indivíduos fazem uma série de “pares de escolhas” e escolhem a alternativa que resulta em uma maior preferência. Assim sendo, o indivíduo escolheria o tratamento A sobre o B se:

$$U(A_A, Z) > U(A_B, Z),$$

onde U representa a função de preferência do indivíduo, A_A e A_B os atributos dos tratamentos A e B , respectivamente, e Z as características do indivíduo que influenciam em suas preferências.

Enquanto se assume que os indivíduos implicitamente saibam a natureza de suas preferências, os pesquisadores não a saberão. Por isso, um termo conhecido como componente aleatório (erro) é incluído no modelo a fim de refletir os fatores não-controláveis no processo de escolha. Assim sendo, o indivíduo escolherá o tratamento A sobre o B se:

$$V(A_A, Z) + \varepsilon_A > V(A_B, Z) + \varepsilon_B,$$

onde o componente determinístico da utilidade (V) é uma função linear aditiva representada pelo conjunto de atributos que influenciaram a escolha e pelo ε_j ($j = A$ ou B), que representa os fatores não-determinísticos na função de preferência do indivíduo.

Assumindo uma função de preferência linear, a mudança na preferência (ΔV) de um indivíduo, i , pode ser estimada através de escolhas entre pares de alternativas mudando do cenário A para o B por:

$$\Delta V = (\alpha_{0A} + \sum \alpha_{iA} A_{iA} + Z + \varepsilon_A) - (\alpha_{0B} + \sum \alpha_{iB} A_{iB} + Z + \varepsilon_B),$$

onde essa função pode ser simplificada por:

$$\Delta V = (\alpha_{0A} - \alpha_{0B}) + \sum \beta_i A_n + \varepsilon,$$

onde $(\alpha_{0A} - \alpha_{0B})$ é o termo independente no modelo, refletindo a preferência por A sobre B quando não exista diferença entre os níveis dos atributos entre A e B , $\sum \beta_i A_n$ são os parâmetros do modelo a serem estimados por n tratamentos ($n = A$ ou B) e que representa a contribuição

de cada atributo, e ε representa os fatores não-determinísticos na equação de preferência do indivíduo.

Existem três suposições fundamentais associadas ao MED. A primeira suposição assume que cada opção de tratamento pode ser descrita em termos dos atributos específicos mais importantes, e que cada atributo pode ser definido por dois ou mais níveis. A segunda suposição é a de que os indivíduos possuem preferências específicas para cada nível de cada atributo. A última suposição é a de que as preferências podem ser combinadas através dos atributos; ou seja, a somatória das preferências é função das preferências relativas dos indivíduos para cada um dos atributos. Uma preferência maior para um tratamento específico indica uma maior preferência para os níveis dos atributos daquele tratamento. Os níveis dos atributos influenciam de forma direta a preferência dos indivíduos pelo fato de que o tratamento pode se tornar mais ou menos atrativo de acordo com mudanças específicas nos níveis de seus atributos.

1.7.2. Design do Experimento

Os objetivos a serem alcançados no desenvolvimento de um questionário MED são: *identificação dos atributos*, garantindo que os parâmetros da equação de preferência possam ser estimados; *precisão*, garantindo que a estatística do modelo permita que os parâmetros sejam estimados de maneira precisa; *simplicidade cognitiva*, garantindo que o questionário não exija um excessivo esforço cognitivo do indivíduo; e *realismo de mercado*, garantindo que o modelo se assemelhe ao máximo o processo real de escolha (44).

1.7.2.1. Identificando os Atributos de Interesse

Define-se por atributos as características de um produto ou intervenção que se deseja investigar, como a cor de um produto, por exemplo. Baseando-se em resultados de estudos anteriores e/ou através de consulta com clínicos especialistas e com os próprios pacientes, os atributos do tratamento a ser investigado podem ser determinados e incorporados na construção do questionário MED. De acordo com a literatura, o número de atributos pode variar de 2 a 24; entretanto, 6 atributos têm sido o número mais comumente utilizado (39). Sugere-se que no máximo 6 atributos sejam incorporados no questionário MED a fim de evitar uma excessiva complexidade cognitiva para o indivíduo que irá completá-lo, o que pode levar o participante a desenvolver estratégias de modo a simplificar as respostas das questões que ele considere mais difíceis, como respondê-las baseando-se em apenas parte dos atributos apresentados, ou respondê-las de modo superficial, sem analisar devidamente as opções apresentadas (45, 46).

Quando atributos importantes para o processo de escolha não são identificados, os indivíduos podem designar uma determinada preferência a eles. Se, contudo, a preferência por um atributo que não esteja presente no questionário MED for maior do que a preferência pelos atributos que estejam no MED, os parâmetros do modelo não serão estimados de forma correta. Portanto, para que o modelo seja eficiente, existe a necessidade de se identificar e incluir no MED os atributos mais importantes do tratamento a ser investigado. Nesse contexto, técnicas qualitativas como entrevistas individuais e grupos focais apresentam-se os métodos de escolha para a identificação dos atributos a serem incorporados no questionário MED, uma vez que se baseiam na opinião dos próprios pacientes.

Ainda, os atributos identificados devem ser independentes (não relacionados), para que se evitem problemas na análise dos dados e estimativas do modelo. A inclusão de atributos relacionados pode levar a respostas incorretas por parte dos participantes (47).

1.7.2.2. Determinando Níveis aos Atributos de Interesse

Identificados os atributos, o próximo passo no design do MED é a determinação dos níveis, bem como do número de níveis, para cada atributo. Considerando o atributo cor previamente exemplificado, pode-se estabelecer vários níveis para tal atributo (azul, amarelo, verde, etc). Embora as alternativas apresentadas aos indivíduos sejam hipotéticas, elas devem ser as mais reais possíveis a fim de gerar respostas consistentes (36). Além disso, os níveis dos atributos devem ser selecionados de forma a incentivar diferentes trocas compensatórias entre eles. Respostas dominantes e inflexíveis poderão ser encontradas se os indivíduos não estiverem dispostos a fazerem trocas entre os atributos, escolhendo sempre o mesmo nível de um determinado atributo, independente dos outros níveis (48). Se a combinação dos níveis do atributo apresentado no cenário sugerir que algumas alternativas não são viáveis, uma maior variação nas respostas é esperada. Ainda, outros fatores que aumentam a variabilidade, como complexidade cognitiva, também pode resultar em estimativas distorcidas dos parâmetros da análise. Tudo isso fundamenta a importância tanto da correta identificação dos atributos quanto de se assegurar que os níveis dos atributos em questão sejam os mais reais possíveis (49).

Os níveis dos atributos devem abranger todas as reais possibilidades para os produtos já existentes, bem como para produtos que ainda não estejam disponíveis no mercado, mas que se pretendam investigar. O número de níveis de um atributo pode influenciar de forma significativa os resultados. A primeira preocupação é conhecida como "efeito do número de níveis", onde considerando todas as demais influências como constantes, os atributos definidos com mais níveis tendem a apresentar maior importância. Assim sendo, sugere-se que se equilibre, sempre que possível, o número de níveis para todos os atributos (45, 47).

Um outro aspecto importante é que se limite o número de níveis para atributos quantitativos. Sugere-se não incluir mais de cerca de cinco níveis para descrever atributos como o custo, por exemplo, uma vez que a mensuração de muitos pontos pode resultar em resultados menos confiáveis. Ainda, abrangendo todas as possibilidades com menos níveis, pode-se, posteriormente, fazer extrapolações para que se obtenham resultados a respeito de outros pontos, quando necessário (45, 47).

1.7.2.3. Apresentação dos Cenários e Números de Cenários

No MED, cada cenário deve ser composto por, no mínimo, duas alternativas (opções). Cada alternativa contém diferentes níveis para cada um dos atributos de interesse, e todos os cenários apresentam todos os atributos incorporados. Evidências sugerem que múltiplas observações para cada indivíduo (múltiplos cenários) permitem modelar a heterogeneidade das preferências, levando a resultados mais confiáveis. Sugere-se que os participantes sejam capazes de comparar entre 9 e 16 cenários antes que se tornem desinteressados e cansados (46). Outros estudos sugerem que os participantes respondam, de maneira confiável, a aproximadamente 20 questões e às vezes, até mais (47).

O número total de possíveis alternativas aumenta conforme o número de atributos e níveis aumentam, e até mesmo para um pequeno número de atributos e níveis, o número de possíveis combinações pode ser grande. Por exemplo, se um MED contém 6 atributos, dos quais 5 contém 4 níveis e 1 contém 3 níveis, um total de 3072 alternativas são possíveis ($4^5 \times 3^1$). A vantagem em se usar um modelo contendo todas as alternativas possíveis é a sua capacidade em mensurar as respostas de todas as possíveis combinações de atributos e níveis. Entretanto, quando o número de possíveis alternativas torna-se demasiadamente elevado, como exemplificado acima, a complexidade cognitiva apresenta-se como um problema que

inviabiliza o uso de tal modelo. Nesse caso, o uso de um modelo que permita a redução do número de alternativas a uma quantidade cognitivamente suportável pelo indivíduo apresente-se como uma alternativa viável e que proporciona que um subconjunto representativo de alternativas seja desenvolvido e viabilizado.

Uma estratégia comumente utilizada para a avaliação da consistência interna é a incorporação de cenários fixos no questionário MED. Define-se como cenário fixo o fato de que todos os indivíduos encontrarão tais cenários em seus questionários, onde uma das alternativas é dominante e seus níveis são considerados “mais atrativos” para todos os atributos. No presente estudo, incluem-se 2 cenários fixos em cada uma das 6 versões dos questionários desenvolvidos. Dessa forma, esperamos que todos os indivíduos os respondam da mesma forma, indicando suas preferências a favor da alternativa dominante. A presença de cenários fixos permite a identificação e possível remoção dos dados dos indivíduos que responderam o questionário de forma inconsistente. Tais cenários são estabelecidos pelos pesquisadores, e são descartados para a análise dos dados (47).

Normalmente, MEDs exigem que os indivíduos escolham apenas uma das alternativas apresentadas. Entretanto, no processo real de tomada de decisão, é possível que os indivíduos não estejam dispostos a escolher nenhuma das alternativas apresentadas, sendo classificados, então, como inflexíveis. Tais indivíduos podem preferir não usar determinado fármaco ou tratamento, o que torna aceitável e pertinente a presença de “nenhuma das alternativas” entre as alternativas apresentadas, a fim de garantir a simulação de um processo real de tomada de decisão. Atualmente, poucos estudos MED na área da saúde incluem a opção “nenhuma das alternativas” (39), e uma inconveniência da inclusão dessa opção no questionário MED é a de que os indivíduos a selecionem como uma forma de evitarem difíceis decisões (50). Assim sendo, para evitar a probabilidade de que os indivíduos frequentemente selecionem tal opção é fundamental que os níveis dos atributos sejam claramente especificados. No caso do

presente estudo, decidiu-se por não incluir a opção “nenhuma das alternativas”, uma vez que o DM é uma patologia que exige tratamento, portanto, o indivíduo torna-se obrigado a escolher entre as opções de tratamento disponíveis, ou estará colocando a sua vida em risco.

Uma breve introdução é geralmente incluída no início do questionário MED com o propósito de explicar os objetivos do questionário, fornecer instruções sobre como preenchê-lo e apresentar uma descrição dos atributos e níveis incorporados. Informa-se ao indivíduo que o questionário é inteiramente hipotético e desenvolvido de forma a avaliar o processo de tomada de decisão entre as alternativas disponíveis para cada indivíduo em particular. Apresentar e descrever cada atributo e níveis ao indivíduo garante que todos tenham o mesmo nível de entendimento em relação ao questionário, que não exista nenhuma ambigüidade na interpretação dos atributos e seus níveis, bem como nas diferenças entre as alternativas apresentadas.

1.7.2.4. Características Fundamentais no Design do MED

De acordo com a literatura, as características fundamentais a serem consideradas durante o design do questionário MED são: ortogonalidade, equilíbrio entre os níveis e mínima interação (49). A ortogonalidade deve ser avaliada utilizando-se testes específicos (51), e é alcançada quando o mínimo de correlação entre os atributos é atingida, no entanto, tal correlação não é mais garantida quando as alternativas são pareadas em cenários (52). Apesar dessa característica ser desejável no design do MED, a necessidade de realismo geralmente resulta em uma flexibilidade em relação à ortogonalidade. O equilíbrio entre os níveis é obtido quando os níveis de cada atributo aparecem com a mesma frequência. Já a mínima interação objetiva minimizar a frequência com que um atributo apresente os mesmos

níveis em todas as alternativas de um mesmo cenário. Entretanto, sugere-se que alguma interação contribui para diminuir a complexidade do exercício aos indivíduos (39).

1.7.2.5. Estimando os Parâmetros

O *logit* multinomial (LMN) é o mais utilizado entre os modelos disponíveis para a análise de dados de escolha, no entanto, existem situações que exigem a aplicação de outros tipos de modelos (39). Para o presente estudo, especificou-se um modelo do tipo *logit* condicional de escolha binária, que reflete a escolha entre duas alternativas, e onde a estimação do modelo dá-se através do método da máxima verossimilhança. O modelo *logit* condicional é utilizado quando a probabilidade do indivíduo escolher uma das alternativas depende de um vetor que contém atributos associados às características das alternativas, e onde o indivíduo faz suas escolhas condicionalmente a estas características (53). Assim sendo, a preferência dos pacientes, no presente estudo, foi definida em função de um conjunto de variáveis explicativas constituído pelos atributos controle glicêmico, número de eventos de hipoglicemia, ganho de peso, via de administração para as insulinas de ação rápida e longa, e custo do tratamento.

1.7.3. Desafios Metodológicos

1.7.3.1. Respostas Inflexíveis

As respostas de alguns indivíduos podem não seguir as regras convencionais. Por exemplo, se o processo de tomada de decisão de um indivíduo aparenta ser guiado apenas por um dos atributos, então a equação de preferência para aquele indivíduo não será estimada de

forma correta. Tais indivíduos apresentam fortes preferências por um determinado atributo e não estão dispostos a fazerem trocas compensatórias entre os demais atributos apresentados (54). Nesse caso, recomenda-se cautela na inclusão das respostas desses indivíduos durante o processo de análise dos dados, pois elas poderão superestimar as estimativas de regressão em favor dos atributos dominantes. Entretanto, um estudo recente sugere que a exclusão de tais respostas não se justifica, uma vez que esse fato poderá resultar na remoção de preferências reais (55).

O comportamento inflexível de alguns indivíduos pode ter várias razões: preferências dominantes, desenvolvimento deficiente do questionário, ou ainda inadequada compreensão do mesmo. Entretanto, a única maneira de identificar qual desses fatores é a causa fundamental do comportamento inflexível de tais indivíduos é através de entrevistas individuais (52).

1.7.3.2. Interações

Uma suposição comum dos MEDs é a de que a interação entre os atributos é insignificante. Tal suposição deve-se às limitações do modelo. Portanto, na presença de interações no estudo a ser investigado, uma estimativa confiável somente se torna possível quando tais interações são consideradas durante o desenvolvimento do questionário. Ainda, quando interações existem e não são estimadas, elas podem reduzir o poder do modelo uma vez que as estimativas de regressão possam estar comprometidas. Porém, estudos adicionais são necessários na utilização de outros modelos na tentativa de se considerar tais interações (56).

1.7.3.3. Validação do Questionário

Apesar das vantagens em se utilizar MEDs na avaliação e quantificação de preferências, informações a respeito da confiabilidade e validação do questionário MED são limitadas devido a uma escassa literatura na área. Uma possível desvantagem é que os resultados do MED não podem ser extrapolados para diferentes populações. A consistência interna é freqüentemente utilizada para validar o MED. A consistência interna assume que um indivíduo deve preferir sempre mais de um benefício, ao invés de menos. Essa característica pode ser avaliada incluindo cenários fixos, previamente descritos, onde uma das alternativas é claramente dominante e seus níveis são considerados “mais atrativos” para todos os atributos. Além disso, a consistência interna pode ser avaliada apresentando aos indivíduos o mesmo cenário mais de uma vez dentro do mesmo questionário a fim de avaliar a racionalidade das escolhas realizadas. Por exemplo, se um cenário é claramente “superior” a outro, espera-se que os indivíduos escolham o “melhor” cenário, assim como se espera que os indivíduos façam a mesma escolha quando um cenário lhes é apresentado duas vezes dentro de um mesmo MED.

Embora a maioria dos estudos utilizem cenários fixos a fim de avaliar a consistência interna do questionário MED, não existe consenso na literatura a respeito de como lidar com respostas inconsistentes. Em alguns estudos, os resultados inconsistentes foram removidos pressupondo que os indivíduos não entenderam o questionário ou não o levaram a sério (36, 46). Entretanto, outros estudos relatam que não há justificativa para a remoção das respostas inconsistentes uma vez que não existe indicação de que a não remoção resulte em resultados distorcidos (55, 57, 58). Em ambos os casos, no entanto, é necessária a remoção dos cenários fixos da análise de regressão uma vez que eles são utilizados somente para testar a consistência interna e, portanto, não fazem parte do questionário MED (51).

Apesar dos desafios metodológicos como o comportamento inflexível, interação e validação do questionário, os MEDs têm demonstrado sua utilidade e têm sido cada vez mais utilizados em estudos na área da saúde durante a última década (36, 39). Sua popularidade deve-se principalmente à sua semelhança a processos reais de tomada de decisão. Particular importância na avaliação da preferência dos pacientes em relação ao tratamento insulínico é a habilidade do MED em incorporar vários atributos do tratamento. Eles podem variar de benefícios a riscos, porém todos os atributos incorporados devem ser representativos e importantes para o tratamento com a insulina.

1.8. Campo de Trabalho na Área de Interesse

Uma cuidadosa e atualizada revisão da literatura específica da área revelou que o campo de trabalho está aberto, especialmente para duas áreas específicas do tratamento do DM. Embora já esteja bem estabelecido que a prevalência e o tratamento inadequado da doença permaneçam elevados, existem, ainda, poucos estudos avaliando especificamente as causas do controle inadequado do DM. Especificamente, o desenvolvimento promissor de sistemas alternativos de administração de insulina que dispensam a necessidade de injeções diárias, porém mais onerosos e que possuem diferenças específicas inerentes à eficácia e possíveis reações adversas, requer que se quantifique a importância relativa dos vários aspectos do tratamento insulínico (i.e., via de administração, custo, risco de reações adversas, benefícios) para os pacientes. Além disso, existe atualmente uma carência de estudos que avaliam a disposição do paciente em aceitar um risco ou em investir um valor monetário extra a fim de receber um benefício ou evitar a necessidade de injeções diárias de insulina.

2. Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Determinar as preferências dos pacientes com DM1 e DM2 em relação a diversos atributos de risco-benefício do tratamento insulínico e a DAP dos pacientes por tais atributos, através de um questionário estruturado de acordo com o MED.

2.2. Objetivos Específicos

- Identificar os atributos de risco-benefício mais importantes do tratamento insulínico, sob o ponto de vista dos pacientes, através do desenvolvimento de um estudo qualitativo utilizando-se das técnicas de entrevistas individuais e grupos focais.
- Determinar as preferências dos pacientes em relação aos diferentes atributos de risco-benefício incorporados no questionário MED.
- Estimar, através da incorporação de um atributo monetário (custo), a disposição dos pacientes em pagar um valor extra ao seu plano de saúde a fim de evitar um risco (reação adversa), receber um benefício (melhor controle glicêmico), ou evitar a necessidade do uso de injeções.
- Estratificar a amostra em sub-populações pré-definidas a fim de avaliar possíveis diferenças nas preferências e DAP pelo tratamento insulínico. Especificamente, investigar se diferentes características dos pacientes resultam em preferências e DAP diferentes. As características investigadas incluíram: nível sócio-econômico (NSE), uso da insulina (usuário ou não-usuário) e tipo de DM (DM1 ou DM2).

3. Casuística e Métodos

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Metodologia do Estudo Qualitativo (Grupos Focais e Entrevistas Individuais)

3.1.1. Desenho do Estudo e Pacientes

A primeira fase do presente estudo envolveu o desenvolvimento de um estudo qualitativo utilizando-se as técnicas de grupos focais e entrevistas individuais com a finalidade de identificar os atributos mais importantes do tratamento insulínico a serem incorporados no questionário MED, sob o ponto de vista de pacientes com DM. Tanto as entrevistas individuais quanto os grupos focais são métodos qualitativos que permitem uma coleta rica e detalhada de informações de caráter qualitativo em profundidade. São técnicas rápidas e de baixo custo para obtenção de informações relacionadas às experiências de vida, sentimentos, percepções, preferências, opiniões e necessidades dos participantes em relação a uma área definida de interesse. Especificamente, a técnica de grupos focais envolve um grupo de discussão informal composto por um número reduzido de participantes. A análise de um estudo qualitativo baseia-se em dois pressupostos. O primeiro pressuposto assume que o pesquisador "acredita que um fenômeno deveria ser visto no seu contexto", o que significa que o pesquisador deveria reunir conhecimentos e experiências dos participantes baseados em suas próprias palavras. A segunda hipótese sugere que "não há uma única realidade além das nossas percepções", sugerindo que, para que se compreenda a percepção do uso da insulina entre os pacientes com DM, é importante que se reúnam palavras e idéias por eles relatadas (59). Em relação ao presente estudo, a importância destes pressupostos exigiu entrevistar diretamente pacientes com DM a fim de compreender suas opiniões e percepções em relação ao tratamento com a insulina. Para tanto, pacientes canadenses portadores de DM foram

selecionados e participaram deste estudo. Os critérios de inclusão incluíram idade igual ou superior a 18 anos, ser portador de DM, e estar fazendo uso de medicamentos orais antidiabéticos e/ou insulina. Os pacientes incluíram homens e mulheres selecionados através da Clínica de Educação em Diabetes situada no *St. Paul's Hospital*, Vancouver, Canadá. A estratégia de seleção incluiu abordagem pessoal e explicação do estudo pelo pesquisador principal, que forneceu a cada potencial participante uma carta de informação a respeito do estudo e também o termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes foram, ainda, orientados a lerem atentamente os documentos enquanto aguardavam a consulta médica e informarem ao pesquisador possível interesse em participar do estudo. O estudo contou com a aprovação do Comitê de Ética da *University of British Columbia-Providence Health Care Research Ethics Board*.

3.1.2. Coleta de Dados

Um guia inicial de discussão foi desenvolvido pelos pesquisadores com o objetivo de orientar as entrevistas e os tópicos de interesse, criar um ambiente agradável e facilitar a coleta do máximo de informações possível em relação às percepções dos pacientes com DM no que diz respeito ao tratamento com a insulina. O moderador utilizou o mesmo guia de discussão em todas as sessões, tanto nos grupos focais quanto nas entrevistas individuais. Inicialmente, o moderador tentou incentivar a discussão do maior número possível de atributos associados ao tratamento insulínico utilizando-se de questões abertas, e após, através de questões baseadas nos comentários dos próprios pacientes. Nos grupos focais, o moderador incentivou a participação de todos, evitando que um participante tivesse o predomínio da palavra em relação aos demais, e sempre conduzindo a discussão de modo que esta se mantivesse dentro dos tópicos de interesse. Tanto os grupos focais quanto as entrevistas

individuais foram realizadas no mesmo local em que os pacientes foram selecionados, e tiveram duração de aproximadamente 50 e 30 minutos, respectivamente. Todas as sessões foram audio-gravadas, transcritas e analisadas.

Em todas as sessões, os participantes receberam breve informação a respeito das diferentes vias de administração da insulina, tanto a via atualmente disponível (subcutânea), quanto as vias em desenvolvimento (oral e inalada). No final de cada sessão foi solicitado para que cada participante escrevesse uma lista, em ordem de importância e levando em consideração tudo o que foi discutido durante a sessão, relacionando os mais importantes atributos do tratamento com a insulina. O objetivo do estudo foi o de determinar quais atributos do tratamento insulínico são os mais importantes, sob o ponto de vista dos pacientes. Os resultados desse estudo foram posteriormente utilizados no desenvolvimento do questionário MED. Questões de interesse abordadas pelo moderador incluíram potenciais reações adversas dos medicamentos antidiabéticos orais e da insulina, fatores emocionais associados à utilização da insulina ou à possibilidade do início do tratamento com a mesma, custo do tratamento, conveniência da via de administração da insulina, preocupações em relação à necessidade de se iniciar o uso da insulina, inconveniência dos medicamentos antidiabéticos orais e insulina, vias alternativas para a administração da insulina, e os atributos mais importantes do tratamento com a mesma. Os grupos incluíram ou pacientes usuários, ou pacientes não-usuários de insulina; devido a essa diferença, nem todas as questões foram discutidas em cada grupo. Procedeu-se com a coleta de dados até que nenhuma nova informação resultasse das entrevistas, onde se considerou, então, que todos os principais tópicos apresentavam-se saturados (60).

3.1.3. Análise Estatística dos Dados

O método conhecido como *framework analysis* foi utilizado para a análise de todos os dados (61). O material de análise incluiu as anotações tanto do moderador quanto dos pacientes, os arquivos de áudio e as transcrições de todas as sessões. O processo de análise começou durante a coleta dos dados, através da promoção de uma discussão detalhada das questões de interesse, enquanto o moderador fazia as anotações pertinentes ao longo de cada sessão. Isso possibilitou um registro completo das entrevistas e facilitou a análise e interpretação dos dados (62). Após a coleta, a familiarização dos dados deu-se através da audição atenta e repetida das gravações e leitura das transcrições e das anotações feitas tanto pelo moderador quanto pelos participantes no decorrer de cada sessão. Idéias e pequenas frases que surgiram da leitura das transcrições foram escritas nas margens das mesmas e, assim, os atributos de interesse começaram a surgir. Citações relevantes também foram realçadas nas transcrições. Todas as informações relevantes, citações e anotações provenientes da análise das transcrições foram reunidas a fim de se reduzir a quantidade de dados e informações irrelevantes. Os dados foram analisados a fim de se identificar a relação entre as citações relevantes por questão, para cada indivíduo e grupo de discussão e, posteriormente, os dados foram comparados entre os indivíduos e grupos. Além disso, pediu-se aos participantes que respondessem a uma questão final onde eles deveriam listar os atributos mais importantes do tratamento insulínico, em ordem de importância e levando em consideração tudo o que foi discutido durante a sessão. Tais respostas também foram analisadas, principalmente em termos da consistência e especificidade das mesmas. Finalmente, a interpretação requereu a integração de todos os dados coletados por meio das transcrições e anotações, somada a uma visão crítica e analítica dos pesquisadores em relação aos dados como um todo. O contexto, a consistência interna, a frequência e a extensão dos comentários também foram considerados durante a interpretação dos resultados (63). A análise dos dados foi conduzida principalmente pelo moderador, enquanto os co-

pesquisadores forneciam contribuições e comentários sobre o processo de análise, temas emergentes e interpretação dos resultados.

3.2. Metodologia do Estudo Quantitativo (Modelo de Escolha Discreta – MED)

3.2.1. Desenho do Estudo e Pacientes

A segunda fase do presente estudo envolveu o desenvolvimento de um estudo transversal envolvendo 378 pacientes portadores de DM. Os participantes foram selecionados por meio de duas clínicas de educação em diabetes, uma situada no *Vancouver General Hospital* (n= 153) e a outra situada no *St. Paul's Hospital* (n=121), Vancouver, Canadá. Os pacientes diabéticos são encaminhados para essas clínicas para a avaliação e tratamento do DM, e cerca de 30 a 50 pacientes com DM1 e DM2, de todas as idades e níveis sócio-econômico visitam ambas as clínicas, diariamente. Devido ao elevado número de pacientes que visitam as clínicas, e considerando que o preenchimento do questionário levou aproximadamente 20 minutos, nenhum problema foi encontrado em relação à seleção e participação dos pacientes no estudo. Assim sendo, considerou-se que o estudo foi capaz de selecionar uma amostra representativa da população de pacientes com DM.

Os critérios de inclusão para esse estudo incluíram: idade igual ou superior a 18 anos, ser portador de DM1 ou DM2, estar fazendo uso de medicamentos orais antidiabéticos e/ou insulina, e fornecer consentimento livre e esclarecido previamente à participação no estudo.

A aprovação do Comitê de Ética da *University of British Columbia Behavioural Research Ethics Boards* foi obtida, e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de participarem do estudo. Cada paciente recebeu \$C 20 dólares como incentivo, e para despesas com transporte e estacionamento.

3.2.2. Coleta de Dados

A estratégia de seleção incluiu abordagem pessoal e explicação do estudo pelo pesquisador principal. Os pacientes que demonstraram interesse em participar foram orientados que seriam necessários aproximadamente 20 minutos para que eles completassem o questionário para o estudo. Eles também foram informados que poderiam preencher o questionário enquanto aguardavam a consulta médica, ou poderiam preenchê-lo na privacidade de suas residências e posteriormente enviá-los ao pesquisador, via correio. O questionário MED, a carta de informação e o termo de consentimento foram fornecidos a todos os pacientes que demonstraram interesse em participar do estudo. Cada paciente recebeu, de forma aleatória, uma das seis versões do questionário e o pesquisador estava disponível para esclarecer possíveis dúvidas.

3.2.2.1. Dados Demográficos, Nível Sócio-econômico e Uso de Medicamentos Antidiabéticos

Os pacientes forneceram os dados solicitados utilizando-se de um questionário auto-administrado, que representa uma adaptação do questionário previamente utilizado pelo grupo de pesquisa dos Profs. Larry Lynd e Carlo Marra para asma e artrite reumatóide (64). Os dados demográficos e sócio-econômicos coletados incluíram idade, sexo, nível de escolaridade e renda anual familiar. Informações relacionadas ao diabetes foram coletadas com base na data de diagnóstico e na atual utilização de medicamentos antidiabéticos. O controle do diabetes foi avaliado com base nos níveis mais recentes de hemoglobina glicada (HbA1c) . O número de episódios mensais de hipoglicemia e a auto-avaliação dos pacientes

em relação ao controle do diabetes também foram coletados. A validação dos dados reportados pelos pacientes foi realizada através da confirmação das informações nos registros do clínico responsável.

3.2.3. Desenvolvimento do Questionário MED

O questionário MED foi desenvolvido, como previamente descrito, por meio dos resultados do estudo qualitativo realizado utilizando as técnicas de grupos focais e entrevistas individuais e com a finalidade de identificar os atributos mais importantes do tratamento insulínico sob a perspectiva de pacientes com DM. A partir de uma combinação dos resultados desse estudo qualitativo, informações na literatura da área e consulta com especialistas e educadores em DM, os 6 atributos identificados e incluídos no questionário MED foram: controle glicêmico; número de episódios de hipoglicemia (por mês); ganho de peso (no primeiro ano); via de administração para as insulinas de ação longa e rápida, e custo do tratamento.

Os atributos e níveis descritos na Tabela 1 deram origem a 648 ($2^1 \times 3^4 \times 4^1$) possíveis alternativas de tratamento. Essas alternativas tiveram que ser reduzidas a fim de que os pacientes pudessem preencher o questionário sem se cansarem e se tornarem desinteressados. O tamanho amostral para o presente estudo foi estabelecido através do software Sawtooth® (65) e foi baseado no fato de que 6 diferentes versões do questionário MED, cada uma contendo 15 pares de cenários, seriam utilizadas. Portanto, o número mínimo requerido foi de 130 participantes. No entanto, a presença de questionários incompletos e respostas inconsistentes também foi levada em consideração. Por conseguinte, decidiu-se que 200 questionários seriam necessários para assegurar dados suficientes. Um estudo prévio da equipe dos Profs. Larry Lynd e Carlo Marra com 157 pacientes asmáticos, demonstrou que

esse número foi suficiente para quantificar as preferências dos pacientes utilizando-se um MED (66).

Utilizando-se do programa *Choice-Based Conjoint* - *CBC/Web* programado no software Sawtooth® (65) 6 diferentes designs ortogonais compostos de 15 pares de cenários foram criados. Uma das vantagens do programa é a sua habilidade em desenvolver várias versões do questionário, o que aumenta de forma significativa a eficiência estatística do estudo. Os pacientes foram apresentados com os pares de opções hipotéticas de tratamento onde, para cada par, eles deveriam escolher entre a opção 1 ou 2, de acordo com suas preferências pessoais. A Figura 1 ilustra, em detalhes, uma das questões do questionário MED.

Um teste de consistência das respostas dos participantes foi utilizado através da inclusão, em todas as versões dos questionários, de duas questões fixas contendo pares de cenários dominantes (onde uma das opções apresentava-se claramente "mais atrativa" em relação à opção alternativa). Esperou-se, assim, que os pacientes escolhessem a opção "mais atrativa". Para aqueles que "erraram" uma das questões, assumiu-se que eles o fizeram devido a um erro aleatório, enquanto os que "erraram" ambas as questões foram considerados "inconsistentes"; trata-se dos que não compreenderam o questionário ou não o levaram a sério (47). As respostas inconsistentes foram excluídas da análise de regressão. Ainda, uma vez que as questões fixas não exigiram que os pacientes fizessem trocas compensatórias entre os atributos, elas também não foram incluídas na análise final dos dados.

O questionário MED desenvolvido para este estudo incluiu as seguintes sessões: i) informações básicas a respeito do DM e do tratamento com a insulina e uma descrição detalhada de cada atributo e níveis incorporados; ii) 17 questões compostas por pares de cenários hipotéticos de tratamento; e iii) um conjunto de questões destinadas a coletar

informações a respeito das características demográficas e sócio-econômicas dos participantes, bem como informações relacionadas ao DM.

O questionário MED foi distribuído para 30 voluntários saudáveis a fim de testar a complexidade cognitiva do mesmo. Os voluntários incluíram funcionários do *St. Paul's Hospital*, um dos hospitais onde o estudo seria posteriormente conduzido. Os voluntários classificaram o questionário como sendo de fácil compreensão e relataram, ainda, que apesar de ser um questionário extenso, o mesmo não apresentou-se cansativo.

Tabela 1 - Atributos e níveis incorporados no questionário MED

Atributos	Níveis	Descrição	Código para Análise	
Controle da glicemia de jejum				
	70 - 125 mg/dl	Ótimo	-1	-1
	126-170 mg/dl	Moderado	1	0
	> 170 mg/dl	Ruim	0	1
Número de episódios de hipoglicemia por mês				
	Nenhum		-1	-1
	4		1	0
	8		0	1
Ganho de peso no primeiro ano				
	2 Kg	Baixo	-1	-1
	6 Kg	Moderado	1	0
	10 Kg	Alto	0	1
Via de administração para a insulina de ação longa				
	Oral	(tomar 1 vez/dia)	-1	
	Subcutânea	(injetar 1 vez/dia)	1	
Via de administração para a insulina de ação rápida				
	Subcutânea	(injetar 3 vezes/dia)	-1	-1
	Inalada	(inalar 3 vezes/dia)	1	0
	Oral	(tomar 3 vezes/dia)	0	1
Custo				
	0	\$C	0	
	50	\$C	50	
	100	\$C	100	
	200	\$C	200	

	Opção 1	Opção 2
Controle Glicêmico (açúcar no sangue)	Ótimo (70 – 125 mg/dl)	Ruim (superior a 170 mg/dl)
Hipoglicemia (por mês)	8	4
Ganho de Peso (no primeiro ano)	Alto (10 Kg)	Moderado (6 Kg)
Insulina de Ação LONGA	Subcutânea (injetar 1 vez/dia)	Oral (tomar 1 vez/dia)
Insulina de Ação RÁPIDA	Inalada (inalar 3 vezes/dia)	Subcutânea (injetar 3 vezes/dia)
Custo em \$C (por mês)	\$0	\$50
Escolha:	☐	☐

Figura 1. Exemplo de uma questão do questionário MED

3.2.4. Análise Estatística dos Dados

As análises estatísticas descritivas foram realizadas utilizando-se o software estatístico SAS, versão 9.1 (SAS Institute, Cary, NC) (67). Todas as variáveis contínuas foram reportadas como média e desvio padrão, enquanto as variáveis categóricas foram apresentadas pela proporção da amostra dentro de cada grupo. Já as análises do MED foram realizadas utilizando-se ambos os softwares SAS e Sawtooth® v.6.4.4 (Sawtooth Software, Inc., Sequin, WA, USA) (65, 67).

Utilizou-se o modelo *logit* condicional de escolha binária com estimação baseada no método de máxima verossimilhança para regredir as preferências para cada cenário contra os níveis do atributo custo e dos outros atributos do tratamento identificados como importantes, com a finalidade de determinar a preferência relativa para os atributos e níveis, o que permitiu, por sua vez, o cálculo da taxa marginal de substituição para o atributo custo – DAP.

A disposição média a pagar para evitar uma reação adversa, receber um benefício ou evitar o uso da insulina injetável foi calculada com base na razão dos coeficientes de regressão [β_i/β_j , onde β_i é o coeficiente para o atributo 'i' e β_j é o coeficiente para o atributo monetário (custo)]. Dessa maneira, o resultado equivale a DAP pelo atributo 'i'.

Os coeficientes de regressão provenientes do modelo *logit* permitiram avaliar dois diferentes tipos de informações a respeito dos atributos. Primeiro, eles representaram a utilidade relativa, ou preferência, para cada atributo. Tanto o sinal como a magnitude do coeficiente de regressão revela informações a respeito da preferência relativa para aquele específico atributo. Mais especificamente, um coeficiente de regressão positivo sugere que, em média, os pacientes preferem receber mais daquele atributo (ex: um atributo de benefício), enquanto um coeficiente negativo sugere que os pacientes preferem obter menos daquele atributo (ex.: uma reação adversa). Segundo, a DAP pelos atributos e níveis foi calculada com base na razão entre os coeficientes de regressão. Especificamente, foi possível determinar quanto os pacientes estariam dispostos a pagar por uma via alternativa às injeções de insulina.

Primeiramente, um modelo geral incluindo toda a amostra foi utilizado, o que facilitou a determinação das preferências relativas para a amostra como um todo. Após, a amostra foi estratificada em sub-populações pré-definidas a fim de avaliar se a preferência dos pacientes seria diferente para pacientes com diferentes características. Especificamente, a amostra foi estratificada pelo uso de insulina, tipo de DM e NSE. Considerando que altas incidências de reações adversas, um controle glicêmico ruim, a via de administração subcutânea e custos elevados sejam improváveis de serem preferidos, coeficientes negativos na equação de regressão foram esperados para esses níveis.

Para a análise dos dados de escolha discreta do presente estudo, um conjunto de variáveis indicadoras (*effect-coded*) foram criadas para compor o vetor das variáveis independentes; entretanto, como uma relação linear foi observada entre os níveis do atributo

custo, essa variável foi analisada como uma variável contínua. Assim sendo, a equação de utilidade (preferência) para o indivíduo i e a alternativa j (U_{ij}) pôde ser representada como:

$$U_{ij} = \beta_{Moderado}x_1 + \beta_{Ruim}x_2 + \beta_{Hipo(4\text{ episódios})}x_3 + \beta_{Hipo(8\text{ episódios})}x_4 + \beta_{Ganho\ de\ peso(moderado)}x_5 + \beta_{Ganho\ de\ peso(alto)}x_6 + \beta_{IAL(subcutânea)}x_7 + \beta_{IAR(inalada)}x_8 + \beta_{IAR(oral)}x_9 + \beta_{Custo}x_{10} + \varepsilon_{ij}$$

Os coeficientes β_1 à β_{10} demonstram a preferência relativa para os diferentes níveis dos atributos e ε é o erro da estimação. A equação de preferência revela informações a respeito da importância relativa dos atributos, de como os pacientes fazem trocas compensatórias entre os atributos e da preferência geral para qualquer combinação de atributos e níveis.

4. Resultados

4. RESULTADOS

4.1. Resultados dos Grupos Focais e Entrevistas Individuais

Um total de 15 pacientes diabéticos participaram deste estudo. Dois grupos focais contendo 4 participantes em cada grupo e 7 entrevistas individuais foram conduzidas em Vancouver, Canadá. Todos os participantes, tanto os usuários como os não-usuários de insulina, mencionaram semelhantes atributos como sendo fundamentais no tratamento insulínico. De forma geral, os pacientes canadenses definiram as suas preferências em relação ao tratamento insulínico principalmente pelos atributos eficácia, reações adversas e custo do tratamento com a insulina. Os pacientes relataram, ainda, que prefeririam tratamentos que apresentassem maior conveniência e que permitissem a eliminação das injeções. Além disso, muitos pacientes relataram problemas emocionais relacionados ao tratamento insulínico.

Eficácia

Quando questionados a respeito das características mais importantes relacionadas ao tratamento insulínico, a maioria dos pacientes responderam que a eficácia é um dos atributos que mais contribuem para as suas preferências pessoais. *“A coisa mais importante é abaixar a glicose do sangue para níveis ideais”*. JSP, homem canadense (53 anos). Apesar das reações adversas e da inconveniência das injeções, o atributo eficácia reflete uma melhora em relação ao bem estar dos pacientes com o uso da insulina, bem como a consciência dos mesmos em relação aos benefícios do tratamento insulínico. *“Eu acho que a coisa mais importante para mim é o controle da minha glicose e as consequências deste controle. Você se sentir melhor,*

não ter que correr ao banheiro para urinar. E tudo isso também melhora a sua qualidade de vida". GHT, homem canadense (50 anos).

Reações Adversas

As reações adversas surgiram nas entrevistas como um importante atributo e refletiram o desejo dos pacientes em ter menos ganho de peso e menos eventos de hipoglicemia relacionados ao tratamento com a insulina. Contudo, os resultados sugerem que o ganho de peso apresentou-se mais preocupante para os pacientes em relação aos eventos de hipoglicemia. Os comentários de alguns participantes ilustram o problema: *"Eu tenho tido um ganho de peso devido ao uso da insulina, e isso é muito desconfortável, eu não gosto! Eu preferiria tomar apenas os medicamentos orais e não a insulina, só por causa do ganho de peso"*. SEMB, mulher canadense (46 anos). Outro participante disse: *"Eu tenho que concordar que o ganho de peso é um dos fatores que eu não gostei na insulina. O ganho de peso é realmente um problema"*. JSP, homem canadense (53 anos). Outro participante comentou: *"O ganho de peso é, sem dúvidas, a pior reação adversa. Além disso, o ganho de peso também tem sido um problema emocional para mim"*. GHT, homem canadense (50 anos). Além do ganho de peso, a hipoglicemia também emergiu como uma reação adversa bastante desagradável, conforme o comentário de uma paciente não-usuária de insulina: *"O maior medo que eu tenho em relação ao diabetes é a hipoglicemia!"*. MAP, mulher canadense (69 anos). Outro paciente comentou: *"Eu tenho hipoglicemias aproximadamente uma ou duas vezes ao mês, e elas são extremamente desconfortáveis!"*. SEMB, mulher canadense (46 anos).

Evitar as Injeções

Uma série de questões relacionadas às injeções surgiram das entrevistas quando os pacientes foram questionados sobre as principais características e desagradados relacionados com o tratamento insulínico. Muitos pacientes, tanto usuários como não-usuários de insulina, falaram sobre o medo das injeções. *“Eu não quero usar insulina principalmente porque eu tenho um pouco de medo das agulhas”*. VZ, mulher canadense (70 anos). Além disso, muitos usuários de insulina também falaram a respeito da dor e das lesões corporais associadas às injeções. *“A parte do meu tratamento com a insulina que eu não gosto, é claro, é ter que me furar com as agulhas. As injeções muitas vezes machucam”*. MS, homem canadense (59 anos). Outro participante comentou: *“Uma coisa que eu não gosto são os hematomas. Todo mundo fica perguntando o que são aquelas marcas em você!”*. GHT, homem canadense (50 anos). Ainda, um intenso desejo por uma alternativa para a via de administração subcutânea, a fim de tornar o tratamento mais conveniente e permitir a eliminação das injeções freqüentemente emergiram das entrevistas. *“Se eu ficar descontrolado e for obrigado a usar a insulina, aí sim eu vou me informar sobre as alternativas existentes. O que eu quero dizer é que eu não quero as injeções sendo que existe algo que eu possa simplesmente inalar”*. RAY, homem canadense (48 anos). Um participante usuário de insulina disse: *“Se eles pudessem encontrar algo que substituísse as injeções, seria ótimo uma insulina oral, que você tivesse apenas que engolir, isso seria maravilhoso!”*. JM, homem canadense (63 anos). Outro usuário de insulina comentou: *“Eu nunca gostei das agulhas, elas me causam um pouco de dor. Eu realmente não gosto delas! Bem, eu espero que algo possa substituir a insulina no futuro para que eu não tenha que fazer mais as aplicações. Uma via oral seria ainda melhor, pois ao menos eu não teria que sentir mais a dor das agulhas”*. JK, homem canadense (72 anos).

Conveniência

Muitos usuários de insulina levantaram a inconveniência da utilização da mesma quando questionados a respeito do que lhes desagradava em relação ao tratamento insulínico. Muitos pacientes falaram sobre a inconveniência das aplicações em locais públicos, o calendário rigoroso, a inconveniência durante viagens e a frequência das injeções: *“Bem, eu uso insulina 5 vezes por dia. Então, é inconveniente se eu estou fora de casa, fazendo compras por exemplo. E às vezes eu me canso de fazer as aplicações. É muito trabalhoso!”*. MAG, mulher canadense (55 anos). Outro paciente comentou: *“O que eu não gosto é ter que seguir ao rigoroso regime de ter que aplicar a insulina de manhã e tomar café logo depois, e aí ter que aplicar às 5 da tarde e lanchar. Mais conveniência, e um calendário menos rigoroso seria muito bom!”*. SEMB, mulher canadense (46 anos). Outro paciente comentou: *“Eu estou fazendo o máximo para aplicar a minha insulina nos horários corretos, mas às vezes eu esqueço, e às vezes eu não estou em casa no horário em que eu deveria fazer a aplicação. Isso é inconveniente, especialmente quando eu viajo. Até o transporte da insulina às vezes torna-se um problema”*. JK, homem canadense (72 anos). Outro participante disse: *“Por exemplo, quando eu vou a uma festa ou reunião, às vezes eu tenho que levantar a minha blusa e aplicar a insulina, eu não gosto disso, é muito inconveniente ter que fazer isso em público, mas às vezes eu não tenho alternativa, pois não há nenhum lugar que eu possa ficar sozinho para aplicar a minha insulina”*. JM, homem canadense (63 anos).

Custo

Muitos pacientes não tinham qualquer despesas relacionadas aos seus medicamentos antidiabéticos no momento do estudo. Curiosamente, o custo emergiu como um dos atributos mais importantes relacionados ao tratamento insulínico. Muitos canadenses disseram que

estariam dispostos a pagar por uma via alternativa de administração da insulina, por mais conveniência e para eliminar as injeções. Um participante usuário de insulina comentou: *“Se alguma coisa que fizesse a administração da insulina mais conveniente estivesse disponível no mercado, eu estaria disposto a pagar mais por ela”*. GHT, homem canadense (50 anos). Outro participante usuário de insulina disse: *“Eu acho que a única coisa que justificaria pagar mais pela insulina seria, com certeza, por mais conveniência”*. SEMB, mulher canadense (46 anos). Entre os não-usuários de insulina, alguns deles disseram que não teriam problema em iniciar o uso da insulina; porém, eles escolheriam a opção mais conveniente possível: *“Para ser uma pessoa mais saudável, se eu tiver que usar insulina eu uso, mas eu vou procurar a maneira mais prática e menos invasiva possível. O custo não importa, pode custar metade do meu salário”*. RAY, homem canadense (48 anos).

4.2. Resultados da Análise do Questionário MED

A coleta de dados do estudo quantitativo foi realizada durante um período de 8 semanas, entre 21 de abril e 13 de junho de 2008. Do total de 378 questionários distribuídos, 291 (77%) foram devolvidos pelos pacientes. Desses, 7 questionários retornaram incompletos e 10 participantes "erraram" ambos os testes de consistência; tais dados foram, então, excluídos da análise final. Portanto, 274 participantes completaram o questionário de forma consistente e foram incluídos na análise dos dados. Um total de 23 cenários não foram preenchidos nos questionários, resultando em 4087 observações incluídas na análise final. As versões 1, 2, 3, 4, 5 e 6 dos questionários foram preenchidas por 44, 50, 48, 45, 47 e 43 pacientes, respectivamente. Dessa forma, um número semelhante de cada versão do questionário foi preenchido pelos pacientes.

4.2.1. Características da Amostra

As Tabelas 2 e 3 apresentam informações detalhadas a respeito das variáveis sócio-econômicas e demográficas, e das variáveis relacionadas ao DM, respectivamente. A idade média ($\pm$ DP) dos pacientes foi de $56,7 \pm 12,98$ anos, e 53% eram homens. Duzentos e vinte e sete pacientes eram portadores de DM2, enquanto 62% dos pacientes apresentavam um alto nível de escolaridade. Quarenta e quatro por cento dos pacientes apresentavam renda anual familiar acima de 50.000,00 dólares canadenses e 92% dos pacientes possuíam algum tipo de plano de saúde. Trinta e oito por cento dos pacientes foram considerados controlados em relação ao DM (níveis de HbA1c de 4 - 7%) e 71% dos pacientes faziam uso de algum medicamento antidiabético oral no momento do estudo, sendo os três mais comuns a metformina, a gliburida e a gliclazida. Quarenta e nove por cento dos pacientes eram usuários de insulina e 34% descreveram o seu DM como adequadamente controlado.

Tabela 2 - Características sócio-econômicas e demográficas dos pacientes

Característica	Número (%)
<i>Idade</i>	
Idade média ($\pm$ DP)	56,7 (12,98)
Idade mínima	18
Idade máxima	84
18-30 anos	12 (4,38)
31-54 anos	92 (33,58)
55-65 anos	102 (37,23)
> 65 anos	68 (24,82)
<i>Gênero</i>	
Masculino	144 (52,55)
Feminino	130 (47,45)
<i>Nível de Escolaridade</i>	
Segundo Grau Incompleto	30 (10,95)
Segundo Grau Completo	66 (24,09)
Curso Técnico	92 (33,58)
Universidade	60 (21,89)
Mestrado e/ou Doutorado	18 (6,57)
<i>Renda Anual Familiar (\$C):</i>	
Baixa (inferior a 20.000,00)	33 (12,04)
Média (20.001,00 - 50.000,00)	74 (27,01)
Alta (acima de 50.000,00)	120 (43,80)
<i>Plano de Saúde</i>	
Sim	253 (92,34)
Não	14 (5,11)

Tabela 3 - Características dos pacientes relacionadas ao DM

Característica	Número (%)
<i>Hospital</i>	
SPH	121 (44,16)
VGH	153 (55,84)
<i>Duração do Diabetes (anos)</i>	
0-5	59 (21,53)
6-10	56 (20,44)
11-15	43 (15,69)
16-20	36 (13,14)
21-30	27 (9,85)
> 30	20 (7,29)
<i>Nível da HbA1c</i>	
4 - 7 %	103 (37,59)
7.1 - 10 %	125 (45,62)
> 10 %	24 (8,76)
Eu não sei	18 (6,57)
<i>Número de Episódios de Hipoglicemia (por mês)</i>	
Nenhum	113 (41,24)
1-2	64 (23,36)
3-4	48 (17,52)
5-6	23 (8,39)
7-8	13 (4,74)
Superior a 8	9 (3,28)
<i>Tipo de Diabetes</i>	
DM1	47 (17,15)
DM2	227 (82,85)
<i>Uso de Insulina</i>	
Usuários de Insulina	134 (48,91)
Não-usuários de Insulina	139 (50,73)
<i>Fármacos Antidiabéticos Orais mais Utilizados</i>	
Metformina	177 (64,6)
Gliburida	54 (20,80)
Gliclazida	22 (8,02)
Pioglitazona	19 (6,93)
Rosiglitazona	10 (3,65)
<i>Usuários de 1 Fármaco Oral</i>	73 (26,6)
<i>Usuários de 2 Fármacos Orais</i>	49 (17,88)
<i>Usuários de 3 ou mais Fármacos Orais</i>	18 (6,57)
<i>Usuários de Fármacos Orais e Insulina</i>	54 (19,66)
<i>Auto-percepção do Controle do DM</i>	
Muito Bem Controlado	33 (12,04)
Bem Controlado	87 (31,75)
Adequadamente Controlado	92 (33,58)
Não Muito Controlado	51 (18,61)
Totalmente Descontrolado	2 (0,73)

4.2.2. Modelo Logit Condicional

Resultados do modelo *logit* condicional de regressão demonstraram que os sinais dos coeficientes de regressão estão em conformidade com o esperado teoricamente, o que contribui para a validação da construção do modelo. O *p* valor indicou que todos os coeficientes apresentaram um efeito significativo sobre as escolhas, com exceção de 4 episódios de hipoglicemia comparado a nenhum episódio ao mês ($p = 0,0532$), bem como a via inalada para a insulina de ação rápida em comparação com a via subcutânea ($p = 0,6120$). A insignificância desses atributos sugere que os pacientes foram indiferentes em relação a tais níveis. Os coeficientes, os erros-padrão e os *p* valores estimados para a equação de preferência estão apresentados na Tabela 4.

De forma geral, o tratamento insulínico ideal, sob o ponto de vista dos pacientes, resultaria em um maior controle glicêmico, menos reações adversas, menor custo e seria administrado por via oral. Os pacientes apresentaram uma forte preferência pelo atributo controle glicêmico em relação aos demais atributos investigados (Figura 2). Eles apresentaram, ainda, uma maior preferência por uma via oral para a insulina de ação rápida quando comparada tanto à via inalada ($p < 0,001$) quanto à via subcutânea ($p < 0,001$). Eles também preferiram a via inalada em comparação à via subcutânea ($p < 0,001$). Para a insulina de ação longa, os pacientes também preferiram uma via oral em comparação à via subcutânea ($p < 0,001$).

Tabela 4 - Preferências relativas derivadas do modelo *logit* condicional incluindo toda a amostra (n=274)

Atributos do Tratamento	Coefficiente de Regressão (EP) ^{†,‡}
<i>Controle da glicemia de jejum</i>	
<i>Ótimo</i>	0,58075 (0,03248)
<i>Moderado</i>	0,12168 (0,02694)
<i>Ruim</i>	-0,70243 (0,03466)
<i>Número de episódios de hipoglicemia por mês</i>	
<i>Nenhum</i>	0,24300 (0,03077)
<i>4</i>	0,05260 (0,02720) [¶]
<i>8</i>	-0,29561 (0,03145)
<i>Ganho de peso no primeiro ano</i>	
<i>Baixo (2Kg)</i>	0,27226 (0,03013)
<i>Moderado (6 Kg)</i>	0,14347 (0,02791)
<i>Alto (10 Kg)</i>	-0,41573 (0,03097)
<i>Via de administração para a insulina de ação longa</i>	
<i>Oral</i>	0,05390 (0,01729)
<i>Subcutânea</i>	-0,05390 (0,01729)
<i>Via de administração para a insulina de ação rápida</i>	
<i>Subcutânea</i>	-0,17060 (0,03113)
<i>Inalada</i>	0,01478 (0,02915) *
<i>Oral</i>	0,15581 (0,02851)
<i>Custo</i>	-0,00435 (0,00033)

[†]EP: erro padrão.

[‡] p<0,01 para todos os atributos.

[¶] p = 0,0532

*p = 0,6120

Figura 2. Níveis de preferências para o modelo *logit* condicional incluindo toda a amostra. Abreviações: IAL, insulina de ação longa; IAR, insulina de ação rápida; Subc, subcutânea

Os resultados da análise da DAP para o modelo envolvendo toda a amostra estão apresentados na Tabela 5. De maneira geral, os pacientes estavam dispostos a pagar um valor mais elevado por um tratamento que resultasse em um melhor controle glicêmico, seguido por menos ganho de peso e menos episódios de hipoglicemia. É interessante notar, ainda, que o atributo via de administração da insulina foi o menos valorizado pelos pacientes. Especificamente, os pacientes demonstraram estar dispostos a pagar um valor significativamente maior por uma via oral para a insulina de ação rápida de \$C 35,82; IC (23,08; 48,56), em comparação tanto à via inalada [\$C 3,40; CI (-9,34; 16,14); $p < 0,01$] quanto à via subcutânea [\$C -39,22; CI (-24,97; -53,47); $p < 0,01$]. Eles também apresentaram uma DAP significativamente maior pela via inalada em relação à via subcutânea ($p < 0,01$). O sinal negativo na DAP significa que os pacientes estavam dispostos a pagar \$C 39,22 para

evitar a via subcutânea para a insulina de ação rápida. Do mesmo modo, para a insulina de ação longa, os pacientes estavam dispostos a pagar \$C 12,39 para evitar a via subcutânea.

Tabela 5 - Disposição-a-pagar para o modelo *logit* condicional incluindo toda a amostra (n=274)

Atributos do Tratamento	Disposição a Pagar (DAP) (IC) [§] , \$C
Controle da glicemia de jejum	
Ótimo	133,50 (118,56; 148,43)
Moderado	27,97 (16,05; 39,89)
Ruim	-161,48 (-145,88; -177,08)
Número de episódios de hipoglicemia por mês	
Nenhum	55,86 (42,34; 69,38)
4	12,09 (0,17; 24,00)
8	-67,95 (-53,70; -82,20)
Ganho de peso no primeiro ano	
Baixo (2Kg)	62,59 (48,34; 76,84)
Moderado (6 Kg)	32,98 (20,24; 45,72)
Alto (10 Kg)	-95,57 (-81,32; -109,82)
Via de administração para a insulina de ação longa	
Oral	12,39 (4,59; 20,19)
Subcutânea	-12,39 (-4,59; -20,19)
Via de administração para a insulina de ação rápida	
Subcutânea	-39,22 (-24,97; -53,47)
Inalada	3,40 (-9,34; 16,14)
Oral	35,82 (23,08; 48,56)
Custo	Ref.

[§]Intervalo de confiança. A variância foi estimada através da aproximação da série Taylor para a variância de uma variável aleatória: $\text{Var}(DP) = 1/b_j^2 [\text{var}(b_j) - 2DP\text{cov}(b_j, b_i) + DP^2\text{var}(b_i)]$, onde b_j = coeficiente para o atributo custo e b_i = coeficiente para o nível do atributo i.

4.2.3. Análise das Sub-populações

4.2.3.1. Estratificação da Amostra pelo Uso de Insulina

A estratificação da amostra pelo uso de insulina (Figura 3) revelou que os pacientes usuários de insulina apresentaram uma forte preferência por uma insulina oral de ação rápida

em relação à insulina inalada ($p = 0,006$); entretanto, foram insignificantes as diferenças observadas entre as vias oral e subcutânea ($p = 0,192$), assim como entre as vias inalada e subcutânea ($p = 0,167$). Por outro lado, os pacientes não-usuários de insulina demonstraram suas preferências por uma insulina oral ou inalada de ação rápida em relação à via subcutânea ($p < 0,001$); porém, não houve diferença na preferência entre as vias oral e inalada ($p = 0,064$). Além disso, no que diz respeito à insulina de ação longa, eles preferiram uma via oral em relação à via subcutânea ($p < 0,001$). Quando ambos os grupos foram comparados entre si (Tabela 6), os pacientes não-usuários de insulina preferiram uma via oral tanto para a insulina de ação longa ($p < 0,001$) quanto para a de ação rápida ($p = 0,013$), em relação aos pacientes usuários de insulina. Eles também apresentaram uma maior preferência por uma via inalada em relação aos pacientes usuários de insulina ($p < 0,001$). Por outro lado, os usuários de insulina apresentaram uma maior preferência por um tratamento que lhes proporcionasse a ausência de episódios de hipoglicemia ($p = 0,012$) em relação aos pacientes não-usuários de insulina.

Figura 3. Níveis de preferência para o modelo *logit* condicional estratificado pelo uso da insulina. Abreviações: IAL, insulina de ação longa; IAR, insulina de ação rápida; Subc, subcutânea

Tabela 6 - Comparação entre as preferências relativas para o modelo estratificado pelo uso de insulina

Atributos do Tratamento	Usuários de Insulina	Não-usuários de Insulina	teste z (Usuários x Não-usuários)
	Coefficiente de Regressão (EP) [†]	Coefficiente de Regressão (EP) [†]	p valor*
Controle da glicemia de jejum			
<i>Ótimo</i>	0,66221 (0,04905)	0,53465 (0,04474)	0,055
<i>Moderado</i>	0,10966 (0,03908)	0,13562 (0,03823)	0,635
<i>Ruim</i>	-0,77187 (0,05166)	-0,67028 (0,04842)	0,151
Número de episódios de hipoglicemia por mês			
<i>Nenhum</i>	0,34092 (0,04674)	0,18336 (0,04238)	0,012*
<i>4</i>	0,03109 (0,03952)	0,06676 (0,03862)	0,518
<i>8</i>	-0,37201 (0,04682)	-0,25012 (0,04371)	0,057
Ganho de peso no primeiro ano			
<i>Baixo (2Kg)</i>	0,31609 (0,04401)	0,24957 (0,04264)	0,278
<i>Moderado (6 Kg)</i>	0,17033 (0,04146)	0,13015 (0,03890)	0,479
<i>Alto (10 Kg)</i>	-0,48642 (0,04716)	-0,37972 (0,04235)	0,092
Via de administração para a insulina de ação longa			
<i>Oral</i>	-0,04162 (0,02537)	0,14656 (0,02440)	<0,001*
<i>Subcutânea</i>	0,04162 (0,02537)	-0,14656 (0,02440)	<0,001*
Via de administração para a insulina de ação rápida			
<i>Subcutânea</i>	0,00162 (0,04436)	-0,34376 (0,04520)	<0,001*
<i>Inalada</i>	-0,08293 (0,04226)	0,11861 (0,04159)	<0,001*
<i>Oral</i>	0,08131 (0,04198)	0,22515 (0,03991)	0,013*
Custo	-0,00451 (0,00050)	-0,00458 (0,00046)	0,918

*Significativo para $p < 0,05$ [†]EP: erro padrão.

A análise da DAP da amostra estratificada pelo uso de insulina (Tabela 7) revelou que os pacientes usuários de insulina apresentaram uma maior DAP por um melhor controle glicêmico e por menos reações adversas em relação aos pacientes não-usuários de insulina. No entanto, a análise do atributo via de administração revelou resultados diferentes. Os pacientes não-usuários de insulina apresentaram uma DAP significativamente maior pelas vias oral e inalada para a insulina de ação rápida em relação aos pacientes usuários de insulina (\$C 49,16; IC [32,05; 66,28] vs \$C 18,02; CI [-0,42; 36,46]; $p = 0,01$), e (\$C 25,90; IC [8,26; 43,54] vs \$C -18,39; IC [0,05; -36,83]; $p < 0,01$), respectivamente (Figura 4). Surpreendentemente, os pacientes usuários de insulina estavam dispostos a pagar \$C 18,39 para evitar a via inalada para a insulina de ação rápida. Para a insulina de ação longa,

enquanto os pacientes não-usuários de insulina estavam dispostos a pagar \$C 32,00 para evitar a via subcutânea, os pacientes usuários de insulina apresentaram uma DAP de \$C 9,23 pela via subcutânea. Tal diferença na DAP foi considerada estatisticamente significativa ($p < 0,01$).

Tabela 7 - Estimativas da disposição-a-pagar para o modelo estratificado pelo uso de insulina

Atributos do Tratamento	Disposição-a-pagar (DAP) (IC) [§] , *, \$C	
	Usuários de Insulina (n=134)	Não-usuários de Insulina (n=139)
Controle da glicemia de jejum		
<i>Ótimo</i>	146,83 (125,54; 168,11)	116,73 (97,60; 135,86) *
<i>Moderado</i>	24,31 (7,47; 41,15)	29,61 (13,03; 46,19)
<i>Ruim</i>	-171,15 (-148,57; -193,73)	-146,35 (-125,83; -166,87)
Número de episódios de hipoglicemia por mês		
<i>Nenhum</i>	75,59 (55,21; 95,97)	40,03 (21,88; 58,18) *
<i>4</i>	6,89 (-10,49; 24,27)	14,58 (-2,00; 31,16)
<i>8</i>	-82,48 (-62,10; -102,86)	-54,61 (-35,95; -73,26) *
Ganho de peso no primeiro ano		
<i>Baixo (2Kg)</i>	70,09 (51,16; 89,02)	54,49 (35,83; 73,15)
<i>Moderado (6 Kg)</i>	37,77 (19,85; 55,68)	28,42 (11,84; 45,00)
<i>Alto (10 Kg)</i>	-107,85 (-87,47; -128,23)	-82,91 (64,76; 101,06)
Via de administração para a insulina de ação longa		
<i>Oral</i>	-9,23 (-1,41; -19,87)	32,00 (21,51; 42,49) *
<i>Subcutânea</i>	9,23 (1,41; 19,87)	-32,00 (-21,51; -42,49) *
Via de administração para a insulina de ação rápida		
<i>Subcutânea</i>	0,36 (-19,41; 19,48)	-75,06 (-55,46; -94,66) *
<i>Inalada</i>	-18,39 (0,05; -36,83)	25,90 (8,26; 43,54) *
<i>Oral</i>	18,02 (-0,42; 36,46)	49,16 (32,05; 66,28) *
Custo	Ref.	Ref.

[§]Intervalo de confiança. A variância foi estimada através da aproximação da série Taylor para a variância de uma variável aleatória: $\text{Var}(\text{DP}) = 1/b_j^2 [\text{var}(b_j) - 2\text{DPcov}(b_j, b_i) + \text{DP}^2 \text{var}(b_i)]$, onde b_j = coeficiente para o atributo custo e b_i = coeficiente para o nível do atributo i.

*Diferenças significativas ($p < 0,05$) na DAP entre os dois grupos foram encontradas.

Figura 4. Estimativas da disposição a pagar pela insulina de ação rápida para o modelo estratificado pelo uso de insulina. Abreviação: Subc, subcutânea

4.2.3.2. Estratificação da Amostra pelo Tipo de Diabetes

A análise das preferências relativas da amostra estratificada pelo tipo de diabetes (Figura 5) revelou que embora os pacientes com DM1 tenham apresentado uma maior preferência pelas vias oral e subcutânea para a insulina de ação rápida em relação à via inalada, as diferenças nas preferências entre essas três vias não foram estatisticamente significativas. Da mesma forma, não houve uma diferença significativa na preferência entre as vias oral e subcutânea para a insulina de ação longa ($p = 0,083$). Por outro lado, os pacientes com DM2 apresentaram uma maior preferência por uma via oral para a insulina de ação rápida quando comparada às vias inalada ($p = 0,001$) e subcutânea ($p < 0,001$). Eles também preferiram a via inalada em relação à via subcutânea ($p = 0,001$). Ainda, para a insulina de ação longa, os pacientes com DM2 também preferiram uma via oral comparada à via subcutânea ($p < 0,001$).

Quando ambos os grupos foram comparados entre si (Tabela 8), os pacientes com DM2 apresentaram uma maior preferência por uma via oral para a insulina de ação longa ($p =$

0,008); entretanto, para a insulina de ação rápida, embora os pacientes com DM2 apresentassem uma maior preferência pelas vias oral e inalada em relação aos pacientes com DM1, tais diferenças não demonstraram significância estatística. Além disso, os pacientes com DM1 apresentaram uma menor aversão pela via subcutânea ($p = 0,003$) para a insulina de ação rápida quando comparados aos pacientes com DM2. Em relação ao controle glicêmico, os pacientes com DM1 apresentaram uma maior preferência pelos níveis ótimo ($p < 0,001$) e moderado ($p = 0,034$) e uma maior aversão pelo nível ruim ($p < 0,001$) em relação aos pacientes com DM2.

Figura 5. Níveis de preferências para o modelo *logit* condicional estratificado pelo tipo de diabetes. Abreviações: IAL, insulina de ação longa; IAR, insulina de ação rápida; Subc, subcutânea

Tabela 8 - Comparação entre as preferências relativas para o modelo estratificado pelo tipo de diabetes

Atributos do Tratamento	DM1	DM2	teste-z (DM1 x DM2)
	Coefficiente de Regressão (EP) [†]	Coefficiente de Regressão (EP) [†]	p valor*
Controle da glicemia de jejum			
<i>Ótimo</i>	0,93712 (0,09489)	0,52688 (0,03498)	<0,001*
<i>Moderado</i>	0,26235 (0,07038)	0,10029 (0,02958)	0,034*
<i>Ruim</i>	-1,19948 (0,10556)	-0,62717 (0,03713)	<0,001*
Número de episódios de hipoglicemia por mês			
<i>Nenhum</i>	0,40942 (0,08819)	0,22576 (0,03326)	0,051
<i>4</i>	-0,04615 (0,07258)	0,06579 (0,02981)	0,154
<i>8</i>	-0,36327 (0,08851)	-0,29155 (0,03407)	0,449
Ganho de peso no primeiro ano			
<i>Baixo (2Kg)</i>	0,33972 (0,08446)	0,26945 (0,03271)	0,438
<i>Moderado (6 Kg)</i>	0,1973 (0,07653)	0,14238 (0,03040)	0,505
<i>Alto (10 Kg)</i>	-0,53702 (0,09081)	-0,41183 (0,03339)	0,195
Via de administração para a insulina de ação longa			
<i>Oral</i>	-0,05686 (0,04640)	0,07503 (0,01888)	0,008*
<i>Subcutânea</i>	0,05686 (0,04640)	-0,07503 (0,01888)	0,008*
Via de administração para a insulina de ação rápida			
<i>Subcutânea</i>	0,04093 (0,08190)	-0,21914 (0,03413)	0,003*
<i>Inalada</i>	-0,09741 (0,07771)	0,03697 (0,03193)	0,109
<i>Oral</i>	0,05647 (0,07721)	0,18218 (0,03108)	0,131
Custo	-0,00355 (0,00092)	-0,00464 (0,00036)	0,269

*Significativo para $p < 0,05$ [†]EP: erro padrão.

A análise da DAP da amostra estratificada pelo tipo de diabetes revelou que os pacientes com DM1 apresentaram maior DAP por um melhor controle glicêmico e por menos reações adversas em relação aos pacientes com DM2 (Tabela 9). No entanto, em relação à via de administração da insulina, resultados diferentes foram encontrados. Apesar da diferença não ter sido estatisticamente significativa, os pacientes com DM2 estavam dispostos a pagar aproximadamente duas vezes mais por uma via oral para a insulina de ação rápida em relação a pacientes com DM1 (\$C 39,26; IC [25,91; 52,61] vs \$C 15,91; IC [-26,86; 58,68]; $p = 0,31$), respectivamente. É importante notar, ainda, que enquanto os pacientes com DM2 apresentaram uma DAP positiva para a via inalada, o que significa que eles estavam dispostos

a pagar \$C 7,97 pela via inalada, os pacientes com DM1 apresentaram uma DAP negativa por essa via, o que significa que eles estavam dispostos a pagar \$C 27,44 para evitar a via inalada. No entanto, essa diferença não foi considerada estatisticamente significativa ($p = 0,12$) (Figura 6). Para a insulina de ação longa, os pacientes com DM2 apresentaram uma DAP de \$C 16,17 para evitar a via subcutânea em relação à via oral, enquanto os pacientes com DM1 estavam dispostos a pagar \$C 16,02 pela via subcutânea. Tal diferença foi considerada estatisticamente significativa ($p = 0,02$).

Tabela 9 - Estimativas da disposição-a-pagar para o modelo estratificado pelo tipo de diabetes

Atributos do Tratamento	Disposição-a-pagar (DAP) (IC) [§] , *, \$C	
	DM1 (n=47)	DM2 (n=227)
Controle da glicemia de jejum		
<i>Ótimo</i>	263,98 (211,31; 316,64)	113,55 (98,32; 128,78) *
<i>Moderado</i>	73,90 (34,86; 112,94)	21,61 (8,95; 34,27) *
<i>Ruim</i>	-337,88 (-279,71; -396,05)	-135,16 (-119,36; -150,96) *
Número de episódios de hipoglicemia por mês		
<i>Nenhum</i>	115,33 (66,88; 163,78)	48,65 (34,64; 62,66) *
<i>4</i>	-13,00 (-53,20; 27,20)	14,18 (1,52; 26,84)
<i>8</i>	-102,33 (-83,20; -121,46)	-62,83 (-48,21; -77,45) *
Ganho de peso no primeiro ano		
<i>Baixo (2Kg)</i>	95,69 (49,16; 142,22)	58,07 (44,72; 71,42)
<i>Moderado (6 Kg)</i>	55,58 (13,16; 97,99)	30,68 (18,02; 43,34)
<i>Alto (10 Kg)</i>	-151,27 (-101,27; 201,27)	-88,76 (-74,75; -102,77) *
Via de administração para a insulina de ação longa		
<i>Oral</i>	-16,02 (9,87; -41,91)	16,17 (7,72; 24,62) *
<i>Subcutânea</i>	16,02 (-9,87; 41,91)	-16,17 (-7,72; -24,62) *
Via de administração para a insulina de ação rápida		
<i>Subcutânea</i>	11,53 (-34,00; 57,06)	-47,23 (-32,61; -61,85) *
<i>Inalada</i>	-27,44 (15,33; -70,21)	7,97 (-5,38; 21,32)
<i>Oral</i>	15,91 (-26,86; 58,68)	39,26 (25,91; 52,61)
Custo	Ref.	Ref.

[§]Intervalo de confiança. A variância foi estimada através da aproximação da série Taylor para a variância de uma variável aleatória: $\text{Var}(\text{DP}) = 1/b_j^2 [\text{var}(b_j) - 2\text{DPcov}(b_j, b_i) + \text{DP}^2 \text{var}(b_i)]$, onde b_j = coeficiente para o atributo custo e b_i = coeficiente para o nível do atributo i.

*Diferenças significativas ($p < 0,05$) das DAP entre os dois grupos foram encontradas.

Figura 6. Estimativas da disposição a pagar pela insulina de ação rápida para o modelo estratificado pelo tipo de diabetes. Abreviação: Subc., subcutânea

4.2.3.3. Estratificação da Amostra pelo Nível Sócio-econômico (NSE)

A análise do MED através da estratificação da amostra pela renda anual familiar revelou que o atributo controle glicêmico apresentou-se o preferido em todos os três grupos, enquanto o atributo via de administração da insulina foi o menos preferido. Especificamente, embora as diferenças nas preferências entre as três vias de administração para a insulina de ação rápida não tenham demonstrado significância estatística, os pacientes com baixa renda anual familiar (abaixo de \$C 20.000,00) preferiram as vias oral e inalada em relação à via subcutânea. Além disso, para a insulina de ação longa, eles preferiram uma via oral em comparação com a subcutânea, porém a diferença também não foi estatisticamente significativa ($p = 0,36$). Por outro lado, os pacientes com renda anual familiar média (\$C 20.001,00 – 50.000,00) apresentaram uma preferência significativamente maior por uma via oral para a insulina de ação longa ($p < 0,01$), bem como por uma via oral ($p < 0,01$) ou inalada ($p < 0,01$) para a insulina de ação rápida em relação à via subcutânea; no entanto, não houve diferença na preferência entre as vias oral e inalada ($p = 0,11$). Finalmente, os pacientes com

alta renda anual familiar (acima de \$C 50.000,00) apresentaram uma preferência significativamente maior por uma via oral para a insulina de ação longa ($p = 0,01$), assim como por uma via oral para a insulina de ação rápida em relação às vias inalada ($p < 0,01$) e subcutânea ($p < 0,01$). Porém, embora eles preferiram a via inalada em comparação à subcutânea, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,06$). Os níveis de preferência para todos os atributos estão ilustrados na Figura 7.

Figura 7. Níveis de preferência para o modelo *logit* condicional estratificado pela renda anual familiar. Abreviações: IAL, insulina de ação longa; IAR, insulina de ação rápida; Subc, subcutânea

A comparação dos três grupos entre si (Tabela 10) não revelaram diferenças estatisticamente significativas nas preferências pelo atributo via de administração de insulina; porém, os pacientes com alta renda apresentaram uma maior preferência por uma via oral para a insulina de ação rápida em relação aos grupos com rendas inferiores e eles foram o único grupo a demonstrar uma preferência negativa pela via inalada. Em relação ao controle glicêmico, os pacientes com alta renda apresentaram uma preferência significativamente

maior por um controle glicêmico ótimo, e uma forte aversão por um controle ruim em comparação com pacientes de média ($p < 0,01$) e baixa ($p < 0,01$) rendas. Além disso, os pacientes com alta renda apresentaram uma menor aversão pelo atributo custo relativamente àqueles com média ($p < 0,01$) e baixa ($p < 0,01$) rendas.

Tabela 10 - Comparações entre as preferências relativas para o modelo estratificado pela renda anual familiar

Atributos do Tratamento	<\$C20.000,00 (1)	\$C20.001,00 - 50.000,00 (2)	>\$C50.000,00 (3)	teste-z (1 x 2 x 3)
	Coefficiente de Regressão (EP) [†]	Coefficiente de Regressão (EP) [†]	Coefficiente de Regressão (EP) [†]	p valor* (p_{12} ; p_{23} ; p_{13})
Controle da glicemia de jejum				
<i>Ótimo</i>	0,43579 (0,09256)	0,41880 (0,05994)	0,74978 (0,05197)	0,88 <0,01* <0,01*
<i>Moderado</i>	0,05427 (0,07862)	0,12681 (0,05179)	0,15436 (0,04158)	0,44 0,68 0,26
<i>Ruim</i>	-0,49006 (0,09599)	-0,54561 (0,06369)	-0,90414 (0,05701)	0,63 <0,01* <0,01*
Número de episódios de hipoglicemia por mês				
<i>Nenhum</i>	0,27454 (0,09075)	0,18087 (0,05758)	0,26441 (0,04855)	0,38 0,27 0,92
<i>4</i>	-0,03270 (0,07741)	0,05669 (0,05184)	0,06846 (0,04258)	0,34 0,86 0,25
<i>8</i>	-0,24184 (0,08909)	-0,23756 (0,05865)	-0,33286 (0,05054)	0,97 0,22 0,37
Ganho de peso no primeiro ano				
<i>Baixo (2Kg)</i>	0,21437 (0,08555)	0,31359 (0,05679)	0,29966 (0,04802)	0,33 0,85 0,38
<i>Moderado (6 Kg)</i>	0,20044 (0,08193)	0,09718 (0,05258)	0,18439 (0,04377)	0,29 0,20 0,86
<i>Alto (10 Kg)</i>	-0,41481 (0,09242)	-0,41076 (0,05747)	-0,48405 (0,04965)	0,97 0,33 0,51

Continua

Conclusão

Atributos do Tratamento	<\$C20.000,00 (1)	\$C20.001,00 - 50.000,00 (2)	>\$C50.000,00 (3)	teste-z (1 x 2 x 3)
	Coefficiente de Regressão (EP) [†]	Coefficiente de Regressão (EP) [†]	Coefficiente de Regressão (EP) [†]	p valor* (p ₁₂ ; p ₂₃ ; p ₁₃)
Via de administração para a insulina de ação longa				
<i>Oral</i>	0,03204 (0,04991)	0,08062 (0,03279)	0,04888 (0,02702)	0,42 0,45 0,77
<i>Subcutânea</i>	-0,03204 (0,04991)	-0,08062 (0,03279)	-0,04888 (0,02702)	0,41 0,45 0,77
Via de administração para a insulina de ação rápida				
<i>Subcutânea</i>	-0,14352 (0,08898)	-0,21172 (0,05905)	-0,16560 (0,04911)	0,52 0,55 0,82
<i>Inalada</i>	0,08006 (0,08314)	0,04386 (0,05605)	-0,04221 (0,04537)	0,72 0,23 0,20
<i>Oral</i>	0,06346 (0,08099)	0,16786 (0,05391)	0,20780 (0,04532)	0,28 0,57 0,12
Custo	-0,00644 (0,00102)	-0,00506 (0,00063)	-0,00290 (0,00052)	0,25 <0,01* <0,01*

*Significativo se $p < 0,02$ [†]EP: erro padrão.

A avaliação da DAP dos pacientes quando a amostra foi estratificada pela renda anual familiar (Tabela 11) revelou que, em concordância com os resultados da avaliação das preferências dos pacientes, todos os três grupos apresentaram a maior DAP por um melhor controle glicêmico, enquanto o atributo via de administração da insulina foi o menos valorizado pelos pacientes. Os resultados revelaram, ainda, que os pacientes com alta renda apresentaram uma DAP significativamente mais elevada por um melhor controle glicêmico e por menos reações adversas em relação aos grupos com rendas inferiores.

Em relação à via de administração da insulina, os pacientes com alta renda apresentaram uma DAP significativamente maior por uma via oral para a insulina de ação

rápida [SC 71,65 (40,68, 102,62)] em comparação com o grupo de baixa renda [SC 9,85 (-14,86, 34,56; $p < 0,01$)]. Além disso, embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significativas, é interessante notar que enquanto os pacientes com rendas média e baixa apresentaram uma DAP de SC 8,67 e SC 12,43 por uma via inalada, respectivamente, os pacientes com alta renda estavam dispostos pagar SC 14,55 para evitar a via inalada.

Tabela 11 - Disposição-a-pagar para o modelo estratificado pela renda anual familiar

Atributos do Tratamento	Disposição a Pagar (DAP) (IC) [§] , \$C		
	<\$C20.000,00	\$C20.001,00-50.000,00	>\$C50.000,00 [†]
	(1)	(2)	(3)
Controle da glicemia de jejum			
<i>Ótimo</i>	67,67 (39,45; 95,89)	82,77 (59,52; 106,02)	258,54 (223,42; 293,66)*
<i>Moderado</i>	8,43 (-15,54; 32,40)	25,06 (4,93; 45,19)	53,23 (25,36; 81,10)
<i>Ruim</i>	-76,10 (-105,28; -46,91)	-107,83 (-132,62; -83,04)	-311,77 (-350,01; -273,53)*
Número de episódios de hipoglicemia por mês			
<i>Nenhum</i>	42,63 (14,90; 70,36)	35,74 (13,49; 57,99)	91,17 (58,06; 124,27) [‡]
<i>4</i>	-5,08 (18,50; -28,66)	11,20 (-8,93; 31,33)	23,61 (-5,06; 52,28)
<i>8</i>	-37,55 (-64,60; -10,50)	-46,95 (-69,53; -24,37)	-114,78 (-149,24; -80,32)*
Ganho de peso no primeiro ano			
<i>Baixo (2Kg)</i>	33,29 (7,48; 59,10)	61,97 (39,72; 84,22)	103,33 (70,22; 136,43) [†]
<i>Moderado (6 Kg)</i>	31,12 (6,21; 56,03)	19,20 (-1,28; 39,68)	63,58 (34,12; 93,04) [‡]
<i>Alto (10 Kg)</i>	-64,41 (-92,48; -36,34)	-81,18 (-103,42; -58,93)	-166,90 (-133,11; -200,69)*
Via de administração para a insulina de ação longa			
<i>Oral</i>	4,97 (-10,24; 20,18)	15,93 (3,09; 28,77)	16,85 (-1,02; 34,72)
<i>Subcutânea</i>	-4,97 (-20,18; 10,24)	-15,93 (-28,77; -3,09)	-16,85 (-34,72; 1,02)
Via de administração para a insulina de ação rápida			
<i>Subcutânea</i>	-22,28 (-49,33; 4,77)	-41,84 (-64,42; -19,26)	-57,10 (-23,99; -90,20)
<i>Inalada</i>	12,43 (-1,85; 37,71)	8,67 (-12,89; 30,23)	-14,55 (-45,52; 16,42)
<i>Oral</i>	9,85 (-14,86; 34,56)	33,17 (12,31; 54,02)	71,65 (40,68; 102,62) [†]
Custo	Ref.	Ref.	Ref.

[§]Intervalo de confiança. A variância foi estimada através da aproximação da série Taylor para a variância de uma variável aleatória: $\text{Var}(\text{DP}) = 1/b_j^2 [\text{var}(b_j) - 2\text{DPcov}(b_j, b_i) + \text{DP}^2 \text{var}(b_i)]$, onde b_j = coeficiente para o atributo custo e b_i = coeficiente para o nível do atributo i . Significativo para $p < 0,02$

* p_{13} and $p_{23} < 0,01$

[†] $p_{13} < 0,02$

[‡] $p_{23} < 0,02$

A estratificação da amostra pelo nível de escolaridade (Tabela 12) revelou que não houve diferenças significativas nas preferências entre os grupos com alto e baixo nível de escolaridade. Além disso, a avaliação da DAP dos pacientes (Tabela 13) revelou resultados

semelhantes, exceto pelo fato de que os pacientes com alto nível de escolaridade estavam dispostos a pagar um valor mais elevado por um controle glicêmico moderado ($p = 0,03$) e para evitar um controle glicêmico ruim ($p = 0,02$) em relação aos pacientes com baixo nível de escolaridade.

Tabela 12 - Comparações entre as preferências relativas para o modelo estratificado pelo nível de escolaridade

Atributos do Tratamento	Baixo Nível de Escolaridade	Alto Nível de Escolaridade	teste-z (baixo x alto)
	Coefficiente de Regressão (EP) [†]	Coefficiente de Regressão (EP) [†]	<i>p</i> valor*
Controle da glicemia de jejum			
<i>Ótimo</i>	0,59555 (0,03957)	0,53797 (0,05962)	0,42
<i>Moderado</i>	0,09031 (0,03269)	0,19909 (0,05023)	0,07
<i>Ruim</i>	-0,68586 (0,042)	-0,73705 (0,06431)	0,50
Número de episódios de hipoglicemia por mês			
<i>Nenhum</i>	0,23672 (0,03749)	0,22448 (0,05671)	0,86
<i>4</i>	0,04913 (0,03291)	0,07128 (0,05107)	0,71
<i>8</i>	-0,28584 (0,038)	-0,29576 (0,05893)	0,887
Ganho de peso no primeiro ano			
<i>Baixo (2Kg)</i>	0,26989 (0,03663)	0,28855 (0,05603)	0,78
<i>Moderado (6 Kg)</i>	0,16426 (0,03382)	0,09662 (0,05223)	0,28
<i>Alto (10 Kg)</i>	-0,43414 (0,03774)	-0,38517 (0,05702)	0,47
Via de administração para a insulina de ação longa			
<i>Oral</i>	0,06475 (0,02097)	0,01443 (0,03223)	0,19
<i>Subcutânea</i>	-0,06475 (0,02097)	-0,01443 (0,03223)	0,19
Via de administração para a insulina de ação rápida			
<i>Subcutânea</i>	-0,18068 (0,03792)	-0,12775 (0,05742)	0,44
<i>Inalada</i>	0,01529 (0,03531)	0,0004 (0,05429)	0,82
<i>Oral</i>	0,16539 (0,03433)	0,12735 (0,05398)	0,55
Custo	-0,00455 (0,0004)	-0,00373 (0,00062)	0,27

*Significativo se $p < 0,05$

[†]EP: erro padrão.

Tabela 13 - Disposição-a-pagar para o modelo estratificado pelo nível de escolaridade

Atributos do Tratamento	Disposição a Pagar (DAP) (IC) [§] , \$C	
	Baixo Nível de Escolaridade	Alto Nível de Escolaridade
Controle da glicemia de jejum		
<i>Ótimo</i>	130,89 (113,13; 148,65)	144,23 (113,59; 174,86)
<i>Moderado</i>	19,85 (5,56; 34,14)	53,37 (27,11; 79,63)*
<i>Ruim</i>	-150,74 (-169,01; -132,47)	-197,60 (-231,25; -163,95) [‡]
Número de episódios de hipoglicemia por mês		
<i>Nenhum</i>	52,03 (36,51; 67,55)	60,18 (30,00; 90,36)
<i>4</i>	10,80 (-3,49; 25,09)	19,11 (-7,68; 45,90)
<i>8</i>	-62,82 (-78,93; -46,71)	-79,29 (-110,37; -48,20)
Ganho de peso no primeiro ano		
<i>Baixo (2Kg)</i>	59,32 (43,80; 74,84)	77,36 (47,65; 107,07)
<i>Moderado (6 Kg)</i>	36,10 (21,81; 50,39)	25,90 (-1,40; 53,20)
<i>Alto (10 Kg)</i>	-95,41 (-111,52; -79,30)	-103,26 (-133,44; -73,08)
Via de administração para a insulina de ação longa		
<i>Oral</i>	14,23 (5,62; 22,83)	3,87 (-12,75; 20,49)
<i>Subcutânea</i>	-14,23 (-22,83; -5,62)	-3,87 (-20,49; 12,75)
Via de administração para a insulina de ação rápida		
<i>Subcutânea</i>	-39,71 (-55,82; -23,60)	-34,25 (-63,96; -4,54)
<i>Inalada</i>	3,36 (-11,55; 18,27)	0,11 (-28,19; 28,41)
<i>Oral</i>	36,35 (21,43; 51,26)	34,14 (5,84; 62,44)
Custo	Ref.	Ref.

[§]Intervalo de confiança. A variância foi estimada através da aproximação da série Taylor para a variância de uma variável aleatória: $\text{Var}(\text{DP}) = 1/b_j^2 [\text{var}(b_j) - 2\text{DPcov}(b_j, b_i) + \text{DP}^2 \text{var}(b_i)]$, onde b_j = coeficiente para o atributo custo e b_i = coeficiente para o nível do atributo i.

* $p = 0,03$

[‡] $p = 0,02$

5. Discussão

5. DISCUSSÃO

5.1. Grupos Focais e Entrevistas Individuais

Grupos focais e entrevistas individuais foram utilizados a fim de identificar e avaliar as percepções dos pacientes em relação ao tratamento insulínico, onde revelaram-se técnicas eficientes na coleta de informações provenientes de pacientes com DM. Os participantes deste estudo, ao considerarem diferentes tratamentos insulínicos, apresentaram uma maior preferência pelo tratamento que resultaria em menos reações adversas (ganho de peso e hipoglicemia), proporcionasse a eliminação das injeções, tivesse um custo menor, e fosse mais eficaz e conveniente. Tais resultados estão de acordo com estudos anteriores que demonstraram que as preferências em relação ao tratamento insulínico são em grande parte baseadas nas reações adversas, eficácia, conveniência e custo (35, 68, 69).

Curiosamente, no momento das entrevistas, muitos pacientes usuários de insulina apresentavam limitado conhecimento a respeito das vias alternativas de administração de insulina, enquanto a maioria dos pacientes não-usuários de insulina apresentavam escasso conhecimento geral a respeito do tratamento com o fármaco. Assim sendo, informações a respeito das vias alternativas (não-injetáveis) foram fornecidas a todos os participantes antes do início das entrevistas a fim de permitir uma discussão mais detalhada em relação às preferências dos pacientes pelas diferentes vias de administração de insulina.

Muitos pacientes reportaram algum tipo de problema emocional relacionado ao tratamento do DM, tais como sentimento de fracasso, culpa, sentimentos de que a doença tenha progredido, e medo das complicações e comorbidades associadas. Tais resultados suportam a idéia de que o diabetes representa um problema psicológico para muitos pacientes (9, 69, 70).

Muitos pacientes acreditavam, ainda, que a insulina fosse o último recurso para o tratamento do diabetes, e associavam o seu uso com a progressão da doença: *"Com diabetes tipo 2 eu sinto que estou no início da doença e não existe esse sentimento de urgência e de medo. No entanto, se eu começar a usar a insulina, aí sim eu vou perceber que estou chegando mais perto do fim. E eu espero que eu não chegue a este ponto"*. RP, homem canadense (47 anos). Tal observação está em conformidade com estudos anteriores (9, 16), e contribui para melhor compreender os motivos pelos quais muitos pacientes adiam ao máximo e muitas vezes até se recusam a iniciar o tratamento com a insulina, quando possível. Além disso, muitos pacientes desconheciam que o DM é uma doença progressiva e que, em algum momento, a insulina torna-se necessária como uma maneira mais eficiente para o controle da glicemia: *"Se você tiver diabetes tipo 2, quais as chances de que você terá que tomar insulina, eventualmente?"*. MOB, mulher canadense (85 anos).

Alguns pacientes, especialmente os mais idosos, mencionaram preocupações relacionadas com a idade caso necessitassem utilizar a insulina: *"Eu espero que eu não precise da insulina, porque a medida que envelhecemos, e eu tenho 85 anos, as minhas mãos tremem, e eu também perdi a força das minhas mãos"*. MOB, mulher canadense (85 anos). Esse comentário sugere que uma via alternativa de administração de insulina poderá beneficiar muitos pacientes que se sentem incapazes de fazer as aplicações de insulina.

Alguns pacientes, principalmente os não-usuários de insulina, demonstraram um forte desejo de evitar as injeções, enquanto alguns pacientes usuários de insulina relataram já estarem acostumados com as aplicações. Uma possível explicação é o fato de que a maioria dos pacientes canadenses faziam uso de 'canetas' no momento do estudo, que têm-se mostrado menos dolorosas e mais convenientes em relação às seringas (71). Apesar do forte desejo de se evitar as injeções demonstrado por alguns pacientes, é interessante notar que muitos deles concordaram que o tratamento insulínico apresenta-se, atualmente, a melhor

alternativa para que se atinja um controle glicêmico adequado. Essa observação foi reportada em estudos anteriores (33).

De maneira geral, os pacientes descreveram os aspectos negativos do tratamento insulínico principalmente em termos do rígido regime de aplicações, da dor e das lesões associadas às injeções, da inconveniência em locais públicos, do medo de injeções, dos sentimentos de que a doença esteja progredindo, da inconveniência do horário e da frequência das administrações, do ganho de peso, e dos eventos de hipoglicemia relacionados ao tratamento.

5.2. *Questionário MED*

Os resultados do presente estudo contribuem com a literatura da área uma vez que a avaliação formal e quantificação das preferências dos pacientes em relação ao tratamento insulínico, e suas disposições a pagar pelos diferentes atributos do tratamento, incluindo a via de administração da insulina, continua escassa. Especificamente, nenhum dos estudos identificados (72, 73) incluíram uma via oral para administração da insulina e o ganho de peso como um dos atributos de risco. Como a insulina oral têm sido amplamente investigada e pode tornar-se disponível em um futuro próximo, e o ganho de peso foi comumente reportado durante os grupos focais e entrevistas individuais como uma das reações adversas mais freqüentes do tratamento insulínico, a não inclusão de tais atributos no questionário MED poderia reduzir o realismo da simulação do processo de tomada de decisão. De maneira geral, os resultados do presente estudo revelaram que o tratamento insulínico ideal, sob o ponto de vista dos pacientes, resultaria em um melhor controle glicêmico, menos reações adversas, menor custo, e seria administrado por via oral. Além disso, houve uma forte preferência por um melhor controle glicêmico em relação aos demais atributos investigados. A estratificação

da amostra pelo uso de insulina e pelo tipo de diabetes revelaram uma forte aversão pela via subcutânea pelos não-usuários de insulina e pacientes com DM2. Já a estratificação social revelou que a avaliação dos atributos do tratamento insulínico foi influenciada pela renda anual familiar, mas não pelo nível de escolaridade. Especificamente, quanto mais alto o nível de renda, maior o desejo por uma insulina oral, enquanto a via inalada torna-se menos importante para os pacientes. Em relação a DAP, pacientes com DM1 estavam dispostos a pagar menos para evitar a via subcutânea e estavam dispostos a pagar mais por outros atributos do tratamento tais como eficácia e redução de reações adversas, quando comparados a pacientes com DM2. Os usuários de insulina estavam dispostos a pagar mais por um melhor controle glicêmico e menos reações adversas em relação aos não-usuários de insulina, que, por sua vez, estavam dispostos a pagar mais pelas vias oral e inalada para a insulina de ação rápida em relação aos usuários de insulina. Tais resultados sugerem que vias alternativas de administração de insulina não apresentaram-se tão importantes para os pacientes, particularmente para os pacientes com DM1.

Resultados do modelo *logit* condicional envolvendo toda a amostra revelaram que um gradiente linear e proporcional não foi observado entre cada nível de cada atributo, o que significa que os pacientes não interpretaram os atributos de forma linear. De forma geral, os pacientes interpretaram como sendo pior irem de um controle glicêmico ótimo, 4 episódios de hipoglicemia, e moderado ganho de peso para um controle glicêmico ruim, 8 episódios de hipoglicemia, e alto ganho de peso, respectivamente, do que seria ir de um controle glicêmico ótimo, nenhum episódio de hipoglicemia, e baixo ganho de peso para um controle glicêmico moderado, 4 episódios de hipoglicemia, e moderado ganho de peso (Figura 2). Tal observação pode ser explicada devido à consciência dos pacientes em relação ao maior risco do desenvolvimento de complicações e sintomas da doença em pacientes pobremente controlados quando comparados a pacientes bem controlados. Ainda, os pacientes

apresentaram a maior DAP por um melhor controle glicêmico, seguido pelos atributos que refletem as reações adversas do tratamento. Uma explicação para a preferência dos pacientes por um melhor controle glicêmico pode ser a consciência de que um ótimo controle glicêmico é o principal objetivo do tratamento insulínico a fim de impedir o desenvolvimento das complicações decorrentes do diabetes, que pode ter um impacto significativo na qualidade de vida e longevidade dos pacientes.

Uma vez que, até o momento, nenhum estudo publicado tenha avaliado as preferências dos pacientes por uma insulina oral, alguns resultados do presente estudo não podem ser comparados aos de nenhum outro. Como previsto, as vias oral e inalada foram preferidas em relação à via subcutânea para a análise envolvendo toda a amostra. No entanto, a DAP pela insulina oral foi de apenas \$C 35,82 para a insulina de ação rápida, e \$C 12,39 para a insulina de ação longa. Apesar de que essa diferença possa ser explicada baseada na frequência de administração requerida, esperava-se que os pacientes apresentassem uma DAP mais elevada por uma via mais conveniente e não-invasiva em relação à via subcutânea, e também uma via mais conveniente em relação à via inalada, onde os pacientes necessitam ter sempre consigo o dispositivo de inalação. Embora acreditava-se que os pacientes fossem preferir uma via não-invasiva de administração de insulina, o atributo via de administração foi o menos valorizado pelos pacientes. Tal resultado não era esperado uma vez que encontra-se bem estabelecida na literatura a resistência tanto dos profissionais da saúde quanto dos próprios pacientes em relação ao início do tratamento com a insulina principalmente devido a obstáculos relacionados às injeções como o medo de agulhas, a inconveniência das repetidas injeções diárias, e a ansiedade relacionada às aplicações (12, 16, 74, 75). Sendo assim, esperava-se que uma alternativa à insulina injetável fosse mais valorizada pelos pacientes com DM. Uma explicação para a baixa valorização dos pacientes pelo atributo via de administração é o fato de que os pacientes com DM1 e os usuários de insulina possam ter superado a barreira

psicológica relacionada ao início do uso da insulina e se acomodado com a via subcutânea. Outra explicação é o fato de que provavelmente os usuários de insulina e os pacientes com DM1 tenham tido a experiência, ao menos uma vez, de uma reação adversa grave, o que explica a maior importância desses atributos quando comparados ao atributo via de administração para esses pacientes. Especificamente, nove pacientes no presente estudo relataram apresentar mais de 8 eventos de hipoglicemia por mês; destes, apenas 3 apresentavam DM2, e todos os 9 pacientes eram usuários de insulina, o que contribui para um melhor entendimento a respeito da importância dos eventos de hipoglicemia para esses pacientes.

A estratificação da amostra foi de fundamental importância uma vez que possibilitou avaliar se houveram diferenças nas preferências entre as sub-populações, o que não pôde ser observado na análise envolvendo toda a amostra. Diferenças nas preferências dos pacientes são de extremo interesse pois testam a validade das previsões teóricas e permitem a identificação de grupos com preferências particularmente fortes por determinados atributos do tratamento. Como previsto teoricamente, as preferências e DAP pelos atributos do tratamento diferiram entre as sub-populações. Resultados da estratificação da amostra pelo tipo de diabetes revelaram uma tendência semelhante à estratificação da amostra pelo uso de insulina provavelmente devido a uma sobreposição entre os grupos. Especificamente, o grupo de usuários de insulina neste estudo incluiu todos os 47 pacientes com DM1 e 87 pacientes com DM2. Assim sendo, os pacientes com DM1 e usuários de insulina apresentaram uma maior preferência e DAP por um melhor controle glicêmico e por menos reações adversas em relação aos pacientes com DM2 e aos não-usuários de insulina, respectivamente. No entanto, a análise do atributo via de administração revelaram resultados particularmente interessantes. Embora estudos anteriores tenham demonstrado uma maior preferência dos pacientes com DM1 pela insulina inalada em relação à subcutânea (35, 76), o presente estudo revelou

resultados diferentes. Especificamente, pacientes com DM1 no presente estudo foram indiferentes em relação à via de administração da insulina enquanto pacientes com DM2 preferiram uma via oral e, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa, os pacientes com DM2 estavam dispostos a pagar aproximadamente duas vezes mais em relação aos pacientes com DM1 por uma via oral para a insulina de ação rápida. Além disso, os pacientes não-usuários de insulina apresentaram uma forte preferência pelas vias oral e inalada em relação aos pacientes usuários de insulina, demonstrando, assim, um grande desejo em evitar a via subcutânea em relação aos usuários de insulina. Além disso, tanto os pacientes com DM1 quanto os usuários de insulina estavam dispostos a pagar para evitar a via inalada em comparação com a via subcutânea. Por conseguinte, os resultados da estratificação da amostra pelo uso de insulina e tipo de diabetes são de grande importância na medida em que sugerem a existência de uma importante barreira psicológica relacionada ao início do tratamento insulínico; entretanto, os resultados também revelaram que os pacientes tendem a se acomodar e aceitar a via subcutânea como uma opção de tratamento, uma vez iniciado o seu uso. Entretanto, quando essa barreira psicológica é vencida, outros atributos do tratamento se tornam mais importantes.

Alguns resultados do presente estudo podem ser comparados com estudos anteriores de DAP pela insulina. Em um estudo canadense (35), a DAP pela insulina inalada foi de \$C 157. Especificamente, pacientes com DM1 e DM2 estavam dispostos a pagar \$C 154 e \$C 177 por uma insulina inalada, respectivamente. Tais resultados não estão em conformidade com o presente estudo onde a DAP pela insulina inalada foi de \$C 3,40 para toda a amostra, enquanto os pacientes com DM2 apresentaram uma DAP de \$C 7,97 pela via inalada, e os pacientes com DM1 apresentaram uma DAP de \$C 27,44 para evitar a via inalada em relação à subcutânea. Uma possível explicação para a baixa DAP pela insulina inalada no presente estudo pode ser o fato de que como uma via oral foi simultaneamente investigada, o que

representa uma via mais conveniente em relação à via inalada, os pacientes no presente estudo valorizaram mais a insulina oral quando comparada à inalada. Uma segunda explicação é o fato de que foi explicado aos pacientes no questionário MED que poderia haver um maior risco de reações adversas pulmonares com o uso da insulina inalada, o que pode ter levado a uma preferência em se evitar reações adversas adicionais com o uso da insulina inalada que estavam implícitas no atributo via de administração inalada. Assim sendo, a baixa valorização pela via inalada no presente estudo pode representar, em partes, o desejo de evitar potenciais reações adversas e não necessariamente uma falta de preferência pela via inalada. Uma terceira explicação é, como revelado anteriormente, o fato de que os pacientes tendem a se acomodar com a via subcutânea uma vez que iniciam o seu uso. Especificamente, os resultados revelaram que enquanto os pacientes usuários de insulina estavam dispostos a pagar \$C 0,36 pela via subcutânea para a insulina de ação rápida, os pacientes não-usuários de insulina estavam dispostos a pagar \$C 75,06 para evitar a via inalada. Tais resultados são de extrema importância uma vez que contribuem para um melhor entendimento a respeito das razões pela limitada aceitação da insulina inalada Exubera[®], a primeira insulina inalada disponível, e que foi retirada do mercado menos de dois anos após ter sido aprovada para uso em 2006 devido a uma baixa aceitação e demanda (25).

Conforme esperado, a DAP pelos atributos do tratamento insulínico também variou entre os diferentes estratos sociais. Usando a renda anual familiar como uma variável para avaliação do NSE, os resultados do presente estudo revelaram uma associação positiva entre renda anual e DAP, ou seja, pacientes com alta renda apresentaram uma maior DAP por um melhor controle glicêmico e para evitar as reações adversas do tratamento em relação àqueles com rendas inferiores (Tabela 11). Tais resultados estão em conformidade com as previsões teóricas e fornecem suporte para a validação das estimativas das DAP.

Neste estudo, os pacientes com alta renda apresentaram uma DAP de \$C 258,54 por um tratamento que resultasse em um ótimo controle glicêmico, e \$C 311,77 para evitar um controle glicêmico ruim. Pode-se argumentar que tais valores sejam demasiadamente elevados; no entanto, uma possível explicação pode ser o fato de que a maioria dos pacientes canadenses com DM não pagam o custo total de seus medicamentos devido aos vários planos de saúde. Assim sendo, ainda que tal observação possa representar um potencial viés para os valores absolutos das estimativas das DAP, ela não afeta os pesos relativos dos atributos e níveis do tratamento.

Em relação à via de administração da insulina, a análise do MED revelou que os pacientes com baixa renda apresentaram-se indiferentes entre as três vias de administração para a insulina de ação rápida, enquanto pacientes com média renda preferiram uma via oral ou inalada em relação à via subcutânea, e os pacientes com alta renda preferiram uma via oral em relação às vias inalada e subcutânea. Em resumo, os resultados sugerem que quanto maior a renda, maior o desejo por uma insulina oral, enquanto a via inalada torna-se menos importante para os pacientes. Tais resultados são de grande importância uma vez que também contribuem para que se compreendam as razões da limitada aceitação da Exubera®.

Conforme demonstra a Tabela 12, a estratificação da amostra pelo nível de escolaridade não apresentou diferenças significativas nas preferências entre os dois grupos para nenhum dos atributos investigados. Entretanto, pacientes com um baixo nível de escolaridade apresentaram uma maior DAP, embora a diferença não tenha sido significativa, por uma via oral para a insulina de ação longa em relação à pacientes com um alto nível de escolaridade (Tabela 13). Tais resultados não estão de acordo com as predições teóricas, uma vez que esperava-se que os pacientes mais instruídos apresentassem uma maior preferência por um melhor controle glicêmico e para evitar reações adversas em relação aos pacientes com menos escolaridade. Especificamente, esperava-se que os pacientes com mais

escolaridade apresentassem uma maior DAP por uma via alternativa que possibilitasse a eliminação das injeções de insulina. Isso porque espera-se que pacientes mais instruídos possuam uma melhor compreensão a respeito do risco no desenvolvimento de complicações associadas ao DM em pacientes com um controle glicêmico ruim. Contudo, a análise demonstrou que as preferências pelo tratamento insulínico não foram influenciadas de maneira significativa pelo nível de escolaridade dos pacientes.

A avaliação das diferenças sócio-econômicas exploradas neste estudo fornece uma orientação a respeito dos planos de tratamento que seriam mais aceitos pelos pacientes com diferentes NSE. Tal informação é de extrema importância uma vez que a participação dos pacientes no processo de tomada de decisão têm demonstrado aumentar a aderência aos planos de tratamento, reduzir a morbidade e melhorar a qualidade de vida de pacientes com doenças crônicas (30). Os resultados da estratificação social revelaram que o atributo via de administração não foi tão valorizado pelos pacientes como teoricamente previsto. A análise revelou também que a avaliação dos atributos do tratamento insulínico foi influenciada pela renda anual familiar, mas não pelo nível de escolaridade. Especificamente, quanto mais alto o nível de renda, maior o desejo por uma insulina oral.

A tradicional relação profissional da saúde-paciente, que enfatiza a doença ao invés de enfatizar o paciente, é geralmente ineficaz em contribuir para que os pacientes controlem com sucesso as suas doenças. Tradicionalmente, eram os profissionais da saúde os responsáveis pelas decisões a respeito de como os pacientes iriam lidar com as suas doenças, e não esperava-se que estes participassem no processo de decisão a respeito do tratamento. Atualmente, no entanto, os pacientes estão cada vez mais informados, mais ativos nas suas decisões de saúde, e esperam que opções de tratamento lhes sejam apresentadas (28). Assim, o objetivo principal é estabelecer uma relação que promova colaboração e parceria (28, 29). Um estudo revelou que pacientes com DM apresentaram resultados mais satisfatórios quando

a eles foram oferecidas opções de tratamento, informações sobre a doença, quando os seus sentimentos e opiniões foram levados em consideração, e quando recebiam mínima pressão para fazerem as mudanças necessárias (28). Esses resultados reforçam a importância do presente estudo no sentido de que a avaliação das preferências e DAP dos pacientes pelo tratamento insulínico devem contribuir para o delineamento de planos de tratamento que mais atendam as necessidades individuais de cada paciente, contribuindo, assim, para o aumento da aderência do paciente com DM à insulinoterapia e, conseqüentemente, para uma redução no risco do desenvolvimento de comorbidades e melhora na qualidade de vida dos pacientes com DM.

Devido aos limitados recursos financeiros e a uma contínua necessidade pelos cuidados com a saúde, decisões precisam ser tomadas no que diz respeito a aplicação dos escassos recursos entre as diferentes opções de tratamento. Nesse processo, verifica-se uma crescente conscientização de que as preferências dos paciente precisam ser levadas em consideração de forma a estabelecer tais prioridades e aumentar a aderência dos pacientes aos planos de tratamento (77). No entanto, o método utilizado para quantificar as preferências deve ser realista, fornecer informações que refletem a intensidade da preferência, e incorporar a noção de sacrifício (78). O presente estudo utilizou o MED para avaliar as preferências pelo o tratamento insulínico sob a perspectiva de pacientes com DM1 e DM2. Atualmente, o MED é o método que melhor representa o processo real de tomada de decisão, sendo essa uma das razões pelas quais o MED é preferido em comparação a outros métodos de avaliação de preferências (36, 79-81), e tornou-se a técnica derivada da análise conjunta mais amplamente utilizada e preferida no domínio da área da saúde (36, 39, 57, 80, 82-85).

O conceito de questionar os indivíduos a respeito do quanto eles estariam dispostos a pagar por um novo produto em estudos de marketing também está bem estabelecido, e de forma semelhante, o método DAP têm-se tornado cada vez mais aplicado na área da saúde a

fim de avaliar a intensidade das preferências dos pacientes em relação a diferentes planos de tratamento (35, 86, 87). As estimativas da DAP derivadas de um MED são flexíveis uma vez que permitem que os valores possam ser estimados para cada atributo em particular, bem como para qualquer possível combinação dos níveis dos atributos, o que permite estimativa da DAP para um novo tratamento que ainda não esteja disponível no mercado (87). Uma elevada DAP pode indicar que os pacientes estariam mais propensos a aderir ao tratamento caso ele estivesse disponível. Tais informações são muito importantes dentro da área da saúde a fim de decidir se um determinado tratamento deve ou não ser adotado, e indicar se os pacientes estariam dispostos a pagar uma parte significativa dos custos do tratamento (88).

Preocupações que podem surgir em relação a estudos MED referem-se ao percentual e consistência das respostas dos participantes. Estudos MED utilizando-se de questionários impressos e enviados via correio aos participantes têm apresentado um percentual de resposta entre 18-88%. No entanto, sugere-se que este número possa ser superior quando incentivos são oferecidos aos participantes, quando o questionário é entregue ao participante através da abordagem pessoal por um membro do estudo, ou quando é acompanhado de uma carta do clínico (77, 89, 90). No presente estudo, dado que o questionário foi distribuído através da abordagem pessoal (o que reduz a chance de viés através da não-resposta por aqueles que não compreenderam o questionário), bem como devido ao elevado número de participantes idosos, o percentual de resposta de 77% é animador. Além disso, muitos estudos incluindo cenários dominantes para testar a validade interna do questionário têm demonstrado um baixo percentual de respostas inconsistentes (48, 89), enquanto outros têm relatado pouca dificuldade em se completar o questionário (78, 85). O presente estudo está em conformidade com esta literatura uma vez que apresentou um baixo percentual (3,5%) de dados inconsistentes, e apesar da complexidade associada ao MED, a maioria dos pacientes neste estudo mostraram-se dispostos e aptos à completarem o questionário MED.

6. Conclusões

6. CONCLUSÕES

➤ O presente estudo revelou que os pacientes foram capazes de compreender e tomar decisões baseados em informações complexas. Os resultados demonstraram, ainda, que o estudo foi capaz de avaliar e quantificar as preferências e DAP dos pacientes em relação a diversos atributos do tratamento insulínico.

➤ De maneira geral, a análise do MED revelou que os atributos do tratamento insulínico que mais contribuem para as preferências dos pacientes são o controle glicêmico e evitar as reações adversas. Além disso, a via de administração da insulina não foi tão valorizada pelos pacientes como era esperado.

➤ A estratificação da amostra contribuiu para uma melhor compreensão a respeito dos motivos que levaram à limitada aceitação da insulina inalada Exubera[®], e sua posterior retirada do mercado. Especificamente, quanto mais alto o nível de renda, maior o desejo por uma insulina oral, enquanto a via inalada torna-se menos importante para os pacientes. Além disso, esforços precisam ser realizados a fim de vencer a barreira psicológica que existe em se iniciar o tratamento insulínico, pois os pacientes tendem a se acomodar com a via subcutânea e aceitá-la como uma opção de tratamento uma vez iniciado o seu uso.

➤ Os resultados do presente estudo podem, ainda, ser utilizados para orientar o desenvolvimento de novos fármacos, com ênfase para aqueles que promovam um melhor controle glicêmico e reduzam a incidência de reações adversas.

➤ Finalmente, os resultados do presente estudo contribuem para que os educadores em diabetes sejam providos de informações que lhes permita selecionar planos de tratamento que mais se aproximem às preferências de cada paciente, o que contribuirá para que se alcance um melhor controle glicêmico, através de uma melhora na aderência do paciente ao tratamento e,

em última instância, para uma redução dos custos do DM e melhor qualidade de vida dos pacientes.

Referências

-
- 1.Public Health Agency of Canada. Diabetes in Canada. 2nd ed. Ottawa; 2002.
 - 2.Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 1998 Jul;15(7):539-53.
 - 3.Center for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes in the United States. Atlanta: Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention; 1997.
 - 4.World Health Organization (WHO). Fact Sheet N 312 - Diabetes. Geneva: WHO; 2006.
 - 5.International Diabetes Federation (IDF). Diabetes atlas. 3rd ed. Brussels: IDF; 2006.
 - 6.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 May;27(5):1047-53.
 - 7.Hogan P, Dall T, Nikolov P. Economic costs of diabetes in the US in 2002. Diabetes Care. 2003 Mar;26(3):917-32.
 - 8.Dawson KG, Gomes D, Gerstein H, Blanchard JF, Kahler KH. The economic cost of diabetes in Canada, 1998. Diabetes Care. 2002 Aug;25(8):1303-7.
 9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 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 Sep 12;352(9131):837-53.
 - 10.DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med. 1999 Aug 17;131(4):281-303.
 - 11.Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). JAMA. 1999 Jun 2;281(21):2005-12.
 - 12.Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002 Sep;26 Suppl 3:S18-24.

-
- 13.Harris SB, Ekoe JM, Zdanowicz Y, Webster-Bogaert S. Glycemic control and morbidity in the Canadian primary care setting (results of the diabetes in Canada evaluation study). *Diabetes Res Clin Pract.* 2005 Oct;70(1):90-7.
 - 14.Korytkowski M, Niskanen L, Asakura T. FlexPen: addressing issues of confidence and convenience in insulin delivery. *Clin Ther.* 2005;27 Suppl B:S89-100.
 - 15.Cappelleri JC, Gerber RA, Kourides IA, Gelfand RA. Development and factor analysis of a questionnaire to measure patient satisfaction with injected and inhaled insulin for type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000 Dec;23(12):1799-803.
 - 16.Zambanini A, Newson RB, Maisey M, Feher MD. Injection related anxiety in insulin-treated diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999 Dec;46(3):239-46.
 - 17.Cefalu WT. Concept, strategies, and feasibility of noninvasive insulin delivery. *Diabetes Care.* 2004 Jan;27(1):239-46.
 - 18.Agarwal VK, Khan MA. Current status of the oral delivery of insulin. *Pharm Technol.* 2001;(10):76-90.
 - 19.Kipnes M, Dandona P, Tripathy D, Still JG, Kosutic G. Control of postprandial plasma glucose by an oral insulin product (HIM2) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003 Feb;26(2):421-6.
 - 20.Cefalu WT, Skyler JS, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng S, et al. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2001 Feb 6;134(3):203-7.
 - 21.Wajcberg E, Miyazaki Y, Triplitt C, Cersosimo E, DeFronzo RA. Dose-response effect of a single administration of oral hexyl-insulin monoconjugate 2 in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 2004 Dec;27(12):2868-73.
 - 22.Klonoff DC. Inhaled insulin. *Diabetes Technol Ther.* 1999 Fall;1(3):307-13.
 - 23.Laube BL. Treating diabetes with aerosolized insulin. *Chest.* 2001 Sep;120(3 Suppl):99S-106S.
 - 24.Goldfarb B. Strategies help overcome Barriers to adherence. *DOC News.* 2007;4(2):8.

-
25. Keegan A. Weak pulls the first pulmonary insulin, but others are in the works. *DOC News*. 2007;4(12):5.
 26. Weingarten C, Moufti A, Desjeux JF, Luong TT, Durand G, Devissaguet JP, et al. Oral ingestion of insulin liposomes: effects of the administration route. *Life Sci*. 1981 Jun 15;28(24):2747-52.
 27. Aoki Y, Morishita M, Asai K, Akikusa B, Hosoda S, Takayama K. Region-dependent role of the mucous/glycocalyx layers in insulin permeation across rat small intestinal membrane. *Pharm Res*. 2005 Nov;22(11):1854-62.
 28. Funnell MM, Anderson RM. *MSJAMA*: the problem with compliance in diabetes. *JAMA*. 2000 Oct 4;284(13):1709.
 29. Glasgow RE, Anderson RM. In diabetes care, moving from compliance to adherence is not enough. Something entirely different is needed. *Diabetes Care*. 1999 Dec;22(12):2090-2.
 30. Bauman AE, Fardy HJ, Harris PG. Getting it right: why bother with patient-centred care? *Med J Aust*. 2003 Sep 1;179(5):253-6.
 31. Hayes RP, Bowman L, Monahan PO, Marrero DG, McHorney CA. Understanding diabetes medications from the perspective of patients with type 2 diabetes: prerequisite to medication concordance. *Diabetes Educ*. 2006 May-Jun;32(3):404-14.
 32. Kruger DF. Tying it all together: matching insulin regimens to individual patient needs. *Diabetes Educ*. 2007 Apr;33 Suppl 4:91S-5S.
 33. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*. 2001 Oct;26(5):331-42.
 34. Cefalu WT, Chantal M, Davidson J, Freemantle N, Gough S, Canovatchel W. Patients' perceptions of subcutaneous insulin in the optimize study: a multicenter follow-up study. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10(1):25-38.
 35. Sadri H, MacKeigan LD, Leiter LA, Einarson TR. Willingness to pay for inhaled insulin: a contingent valuation approach. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(12):1215-27.

-
36. Farrar S, Ryan M, Ross D, Ludbrook A. Using discrete choice modelling in priority setting: an application to clinical service developments. *Soc Sci Med.* 2000 Jan;50(1):63-75.
 37. Guadagnoli E, Ward P. Patient participation in decision-making. *Soc Sci Med.* 1998 Aug;47(3):329-39.
 38. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2001 Apr 17;134(8):663-94.
 39. Ryan M, Gerard K. Using discrete choice experiments to value health care programmes: current practice and future research reflections. *Appl Health Econ Health Policy.* 2003;2(1):55-64.
 40. Luce D, Tukey J. Simultaneous conjoint measurement: a new type of fundamental measurement. *J Math Psychol.* 1964;1:1-27.
 41. Louviere JL. Conjoint analysis modeling for stated preferences. A review of theory, methods, recent developments, and external validity. *J Transport Econ Policy.* 1998;22:93-119.
 42. Sheldon RJ, Steer JK. The use of conjoint analysis in transport research. *Transport Res.* 1982;145-58.
 43. Lancaster K. Consumer demand: a new approach. New York: Columbia University Press; 1991.
 44. Louviere JL, Hensher DA, Swait JD. Stated choice methods: analysis and applications. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
 45. Orme B. Special features of CBC software for packaged goods and beverage research. Technical paper [document on the Internet]. Sequim: Sawtooth Software; 2003 [cited 2008]. Available from: <http://www.sawtoothsoftware/techpap/shtml>.
 46. Ryan M. Using conjoint analysis to take account of patient preferences and go beyond health outcomes: an application to in vitro fertilisation. *Soc Sci Med.* 1999 Feb;48(4):535-46.

-
47. Sawtooth Software Inc. CBC user manual. Sequim: Sawtooth Software; 1999.
 48. Ratcliffe J, Buxton M. Patients' preferences regarding the process and outcomes of life-saving technology. An application of conjoint analysis to liver transplantation. *Int J Technol Assess Health Care*. 1999 Spring;15(2):340-51.
 49. Viney R, Savage E, Louviere J. Empirical investigation of experimental design properties of discrete choice experiments in health care. *Health Econ*. 2005 Apr;14(4):349-62.
 50. Ryan M, Skatun D. Modelling non-demanders in choice experiments. *Health Econ*. 2004 Apr;13(4):397-402.
 51. Lloyd A, McIntosh E, Price M. The importance of drug adverse effects compared with seizure control for people with epilepsy: a discrete choice experiment. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(11):1167-81.
 52. Scott A, Watson MS, Ross S. Eliciting preferences of the community for out of hours care provided by general practitioners: a stated preference discrete choice experiment. *Soc Sci Med*. 2003 Feb;56(4):803-14.
 53. McFadden D. Conditional logit analysis of qualitative choice behavior. In: Zarembka P, editor. *Frontiers in econometrics*. New York: Academic Press; 1973. p. 105-42.
 54. Payne JW, Bettman JR, Johnson EJ. Behavioural decision research: A constructive processing perspective. *Ann Rev Psychol*. 1992;43:87-131.
 55. Lonscar E, Louviere J. Deleting 'irrational' responses from discrete choice experiments: a case of investigating or imposing preferences? *Health Econ*. 2006;15:797-811.
 56. Revelt D, Train K. Mixed Logit with repeated choices: household's choices of appliance efficiency level. *Rev Econ Stat*. 1998;80:1-11.
 57. Phillips KA, Maddala T, Johnson FR. Measuring preferences for health care interventions using conjoint analysis: an application to HIV testing. *Health Serv Res*. 2002 Dec;37(6):1681-705.
 58. Phillips KA, Johnson FR, Maddala T. Measuring what people value: a comparison of "attitude" and "preference" surveys. *Health Serv Res*. 2002 Dec;37(6):1659-79.

-
59. Trochim WMK. The research methods knowledge base. 2nd ed. Cincinnati: Atomic Dog; 2001.
60. Giacomini MK, Cook DJ. Users' guides to the medical literature: XXIII. Qualitative research in health care B. What are the results and how do they help me care for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 2000 Jul 26;284(4):478-82.
61. Krueger R. Focus groups: a practical guide for applied research. Thousand Oaks: Sage; 1994.
62. Lewis M. Focus group interviews in qualitative research: a review of the literature [document on the Internet]. Action Research E-Reports, 2. 2000 [cited 2008]. Available from: <http://www2.fhs.usyd.edu.au/arow/arer/pdf%20e-Report%20version/002.pdf>
63. Rabiee F. Focus-group interview and data analysis. Proc Nutr Soc. 2004 Nov;63(4):655-60.
64. Lynd LD, Sandford AJ, Kelly EM, Pare PD, Bai TR, Fitzgerald JM, et al. Reconcilable differences: a cross-sectional study of the relationship between socioeconomic status and the magnitude of short-acting beta-agonist use in asthma. Chest. 2004 Oct;126(4):1161-8.
65. Sawtooth Software Inc. CBC/SSI Web. 6.4.2 ed. Sequim; 1999.
66. McTaggart-Cowan HM LL, Shi P, Marra CA, Anis AH, Soon JA, Fitzgerald JM, Bai T, Currie G. Evaluating patient's preferences for asthma treatments using a discrete choice experiment [abstract]. Can J Clin Pharmacol. 2006;13:e132.
67. SAS Institute I. SAS Statistical Software 9.1 ed. Cary; 2004.
68. Summers KH, Szeinbach SL, Lenox SM. Preference for insulin delivery systems among current insulin users and nonusers. Clin Ther. 2004 Sep;26(9):1498-505.
69. Freemantle N, Blonde L, Duhot D, Hompesch M, Eggertsen R, Hobbs FD, et al. Availability of inhaled insulin promotes greater perceived acceptance of insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005 Feb;28(2):427-8.
70. Meece J. Dispelling myths and removing barriers about insulin in type 2 diabetes. Diabetes Educ. 2006 Jan-Feb;32(1 Suppl):9S-18S.

-
71. Penckofer S, Ferrans CE, Velsor-Friedrich B, Savoy S. The psychological impact of living with diabetes: women's day-to-day experiences. *Diabetes Educ.* 2007 Jul-Aug;33(4):680-90.
72. Hauber AB, Johnson FR, Sauriol L, Lescrauwaet B. Risking health to avoid injections: preferences of Canadians with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Sep;28(9):2243-5.
73. Aristides M, Weston AR, FitzGerald P, Le Reun C, Maniadakis N. Patient preference and willingness-to-pay for Humalog Mix25 relative to Humulin 30/70: a multicountry application of a discrete choice experiment. *Value Health.* 2004 Jul-Aug;7(4):442-54.
74. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, et al. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care.* 2005 Nov;28(11):2673-9.
75. Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman SV. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes Care.* 2005 Oct;28(10):2543-5.
76. Chancellor J, Aballea S, Lawrence A, Sheldon R, Cure S, Plun-Favreau J, et al. Preferences of patients with diabetes mellitus for inhaled versus injectable insulin regimens. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(3):217-34.
77. Ryan M, Scott DA, Reeves C, Bate A, van Teijlingen ER, Russell EM, et al. Eliciting public preferences for healthcare: a systematic review of techniques. *Health Technol Assess.* 2001;5(5):1-186.
78. Shackley P, Ryan M. Involving consumers in health care decision making. *Health Care Anal.* 1995 Aug;3(3):196-204.
79. Ryan M, McIntosh E, Shackley P. Using conjoint analysis to elicit the views of health service users: an application to the patient health card. *Health Expect.* 1998 Nov;1(2):117-29.
80. Ryan M, McIntosh E, Shackley P. Methodological issues in the application of conjoint analysis in health care. *Health Econ.* 1998 Jun;7(4):373-8.

-
- 81.Smith RD. The discrete-choice willingness-to-pay question format in health economics: should we adopt environmental guidelines? *Med Decis Making*. 2000 Apr-Jun;20(2):194-206.
- 82.Aristides M, Chen J, Schulz M, Williamson E, Clarke S, Grant K. Conjoint analysis of a new Chemotherapy: willingness to pay and preference for the features of raltitrexed versus standard therapy in advanced Colorectal Cancer. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(11):775-84.
- 83.Telser H, Zweifel P. Measuring willingness-to-pay for risk reduction: an application of conjoint analysis. *Health Econ*. 2002 Mar;11(2):129-39.
- 84.Meister H, Lausberg I, Walger M, von Wedel H. Using conjoint analysis to examine the importance of hearing aid attributes. *Ear Hear*. 2001 Apr;22(2):142-50.
- 85.Ryan M, Bate A, Eastmond CJ, Ludbrook A. Use of discrete choice experiments to elicit preferences. *Qual Health Care*. 2001 Sep;10 Suppl 1:i55-60.
- 86.Ryan M, Ratcliffe J, Tucker J. Using willingness to pay to value alternative models of antenatal care. *Soc Sci Med*. 1997 Feb;44(3):371-80.
- 87.Kleinman L, McIntosh E, Ryan M, Schmier J, Crawley J, Locke GR, 3rd, et al. Willingness to pay for complete symptom relief of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med*. 2002 Jun 24;162(12):1361-6.
- 88.Johnson FR, Manjunath R, Mansfield CA, Clayton LJ, Hoerger TJ, Zhang P. High-risk individuals' willingness to pay for diabetes risk-reduction programs. *Diabetes Care*. 2006 Jun;29(6):1351-6.
- 89.Ryan M, Hughes J. Using conjoint analysis to assess women's preferences for miscarriage management. *Health Econ*. 1997 May-Jun;6(3):261-73.
- 90.Ferguson RP, Wetle T, Dubitzky D, Winsemius D. Relative importance to elderly patients of effectiveness, adverse effects, convenience and cost of antihypertensive medications. A pilot study. *Drugs Aging*. 1994 Jan;4(1):56-62.