

NOTA TÉCNICA NÚMERO 44

Solicitante: Exma. Sra. Juíza Dra. Ana Cleyde Viana de Souza, da 14a Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza.

Número do processo: 0114666-76.2017.8.06.0001

Data: 27/10/2017

Medicamento	X
Material	X
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	2
2. Tema -----	2
3. Considerações teóricas-----	2
4. Eficácia do medicamento-----	4
5. Evidências científicas-----	4
6. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	6
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	7
8. Considerações finais -----	7
9. Referências-----	8

NOTA TÉCNICA

1) Da solicitação

Trata-se de pedido de esclarecimentos acerca de tratamento e monitoramento de Diabetes Mellitus (DM) tipo 1. A parte interessada é representada por paciente do sexo feminino, hoje com 4 anos, com diagnóstico de DM tipo 1 desde julho de 2016. Com o objetivo de dar respostas às perguntas formuladas, faz-se necessário esclarecer preliminarmente algumas questões de natureza conceitual, técnica e científica.

2) Tema

Tratamento e monitoramento de Diabetes Mellitus (DM) tipo 1.

3) Considerações teóricas

DM é uma doença endócrino-metabólica de etiologia variada, caracterizada por hiperglicemia crônica, resultante de defeitos da secreção ou da ação da insulina. A doença pode cursar com complicações agudas (hipoglicemia, cetoacidose, etc.) e crônicas (retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença arterial coronariana, arterial periférica e cerebrovascular).

O DM do tipo 1 caracteriza-se pela deficiência absoluta de insulina, o que torna essencial o uso de insulina para seu tratamento. O pico de incidência do DM tipo 1 ocorre em crianças e adolescentes, entre 10 e 14 anos.

No Brasil, estima-se que ocorram 25,6 casos de DM tipo 1 por 100.000 pessoas/ano. Um estudo multicêntrico nacional (Grupo Brasileiro de Estudos em DM tipo 1) analisou dados demográficos, clínicos e socioeconômicos de pacientes com DM tipo 1 recebendo tratamento em centros públicos do Brasil, e mostrou que o controle glicêmico é insatisfatório (hemoglobina glicada - HbA1c > 7%) em aproximadamente 80% dos pacientes, apesar de todos, neste estudo, estarem em tratamento com endocrinologistas em serviços de atendimento secundário ou terciário.

A insulina é um hormônio naturalmente sintetizada nos humanos e em outros mamíferos, dentro das células-beta das ilhotas de Langerhans do pâncreas, para o controle da

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br

glicose no organismo. O pâncreas secreta a insulina de duas maneiras: de forma contínua (basal) e em picos. Como basal entende-se uma secreção constante de insulina que permanece em níveis baixos no sangue o tempo todo. Já a insulina em picos se refere a quantidades maiores de insulina que são liberadas pelo pâncreas na circulação sanguínea em momentos de maior necessidade, como por exemplo às refeições.

A insulina humana é produzida pela indústria farmacêutica há décadas. Inicialmente a insulina utilizada por diabéticos era extraída do pâncreas de bois e porcos, por ser parecida com a humana. Atualmente é produzida através da técnica de DNA recombinante. Havia inicialmente dois tipos de insulina, a de ação rápida (regular) e a de ação intermediária (NPH). Mais recentemente foi desenvolvida nova tecnologia produção de insulina resultando no que se denomina análogos de insulina. Os análogos de insulina são compostos sintéticos, produzidos através da modificação da estrutura química da insulina humana.

Com relação às insulinas glargina, detemir e degluteca (Lantus, Levemir e Tresiba, respectivamente), são análogos de insulina de longa duração. Estão indicadas para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 em adultos e também para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1 em adultos e em crianças com 6 anos de idade ou mais que necessitam de insulina basal (longa duração) para o controle da hiperglicemia.

Com relação às insulinas asparte, glulisina e lispro (Novorapid, Apidra e Humalog, respectivamente), são análogos de insulina de ação ultrarrápida. Estão indicadas para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 em adultos e também para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1 em adultos e em crianças com 6 anos de idade ou mais que necessitam de insulina de ação rápida para o controle da hiperglicemia.

O tratamento do DM com aplicação de insulina visa mimetizar a secreção endógena de insulina com a utilização de uma preparação de insulina de ação intermediária ou longa e uma preparação de ação rápida/ultrarrápida.

As insulinas de ação rápida/ultrarrápida são utilizadas para proporcionar ação semelhante aos picos de insulina, que ocorrem principalmente às refeições. Já as injeções de insulina de ação intermediária e longa atuam de forma semelhante ao fornecimento basal e são aplicadas em 1 ou 2 aplicações diárias a fim de proporcionar o componente “basal” da

insulinização. Com frequência, para um bom tratamento com insulina, seguro e eficaz, minimizando o risco de hipoglicemias, utilizam-se várias aplicações diárias de diferentes insulinas.

Pessoas com DM tipo 1 devem receber invariavelmente insulinoterapia em esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina e com monitorização frequente da glicemia capilar (no mínimo antes das refeições e quando suspeita de hipoglicemia). O esquema de insulinização para DM tipo 1 deve incluir uma insulina de ação intermediária ou lenta (insulina NPH humana ou análogos de longa duração) e uma insulina de liberação rápida ou ultra-rápida (regular humana ou análogos de curta duração), com doses fracionadas em três a quatro aplicações diárias.

4) Eficácia do medicamento

O DM tipo 1 é uma doença incurável até o momento e demanda tratamento para toda a vida. Inúmeros estudos comprovam a eficácia de análogos de insulina de ação rápida no tratamento de DM tipo 1.

5) Evidências científicas

A ação judicial envolve 3 aspectos que exigem análise de evidências científicas disponíveis na literatura sobre tratamento e monitoramento do DM tipo 1, quais sejam: (1) uso desses análogos de insulina de curta duração (no caso, insulina asparte, Novorapid) para tratamento; (2) o uso de bombas de infusão de insulina no tratamento (no caso, bomba Medtronic PARADIGMA VEO MMT 754 e insumos) e (3) o uso da monitorização contínua da glicemia capilar (no caso, Enlite Sensor MMT 7008A)

Em relação ao uso de análogos de insulina de curta duração, pelo menos quatro metanálises os compararam à insulina regular no tratamento de pessoas com DM tipo 1. Os estudos incluídos nestas metanálises se caracterizaram por serem de baixa qualidade metodológica, abertos, patrocinados pela indústria farmacêutica e heterogêneos, o que exige cuidado na interpretação dos resultados. Os análogos de curta duração foram associados à melhora no controle glicêmico (redução média 0,1 a 0,15% na HbA1c), todavia, apesar de

estatisticamente significativo, a melhora foi clinicamente insignificante. Em relação ao desfecho de hipoglicemias graves e noturnas, os estudos que avaliaram este aspecto revelam que a mediana da frequência de hipoglicemia grave em pacientes tratados com análogo de insulina de curta duração foi menor (21,8 episódios/100 pessoas ano) do que a mediana observada em pacientes tratados com insulina regular (46,1 episódios/100 pessoas ano), sem diferença entre os dois grupos na frequência de hipoglicemias totais. Avaliando todos os análogos de insulina de ação rápida comparados à insulina regular, observa-se 32% menor incidência de episódios de hipoglicemia grave a favor dos análogos. Para episódios de hipoglicemia noturna, os análogos de insulina de curta duração se associaram a menos episódios (RR 0,55, IC 95% 0,40 – 0,76), mas com elevada heterogeneidade. Especificamente para o público infantil, as metanálises que avaliaram os desfechos HbA1c e hipoglicemias em crianças e adolescentes não mostraram benefício do uso de análogos de insulina de curta duração em relação à insulina regular, porém o número de indivíduos estudados foi pequeno e a heterogeneidade entre os estudos foi alta.

Com relação a aplicação de insulina, mais recentemente foram desenvolvidas novas tecnologias de administração através de dispositivos mecânicos com comando eletrônico de liberação controlada em tecido subcutâneo, também conhecido como sistema ou bomba de infusão subcutânea de insulina (BISI). As bombas de insulina têm reservatório de insulina, cateter, cânula, conjunto de infusão (cateter + cânula) e baterias. Deve-se trocar o cateter a cada três dias e o conjunto completo de infusão, cateter e cânula, a cada seis dias, a fim de evitar reações alérgicas, infecções no local de inserção ou obstruções. Trata-se de uma tecnologia relativamente recente, mas que ainda não demonstrou superioridade em comparação ao esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina, principalmente no que diz respeito a desfechos clínicos (complicações micro e macrovasculares). O uso de BISI foi comparado ao esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina em uma metanálise envolvendo pacientes com DM tipo 1 com diferentes idades. Sete estudos desta metanálise incluíram pacientes abaixo de 18 anos. A metanálise mostrou que o uso de BISI se associou com redução em torno de 0,3% na HbA1c, o que é uma redução pouco significativa do ponto de vista clínico. Outra revisão sistemática mostrou melhor controle glicêmico (média de

redução de 0,3%) em favor do uso da BISI vs. esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina em adultos com DM tipo 1. Entretanto, este resultado foi fortemente influenciado por outro incluído na mesma revisão em que os pacientes apresentavam médias mais elevadas de HbA1c basal em relação aos demais estudos. Em relação à frequência de hipoglicemias, os resultados dos ensaios clínicos incluídos em metanálise da Cochrane mostraram-se heterogêneos (alguns estudos mostram redução da frequência de hipoglicemias graves, enquanto outros não mostram qualquer redução) e a metanálise não demonstrou benefício em termos de redução de hipoglicemias graves. Portanto, não há evidências científicas consistentes no momento que demonstre superioridade ou maior segurança do uso de bombas de infusão de insulina em relação ao esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina no tratamento de pacientes com DM tipo 1.

Com relação ao monitoramento da insulino terapia, pacientes com DM tipo 1 devem ter monitorização frequente da glicemia capilar (no mínimo antes das refeições e quando suspeita de hipoglicemia). A monitorização da glicemia capilar pelo paciente é indicada para todos os pacientes com DM tipo 1. Mais recentemente vem sendo estudada uma nova tecnologia de monitorização contínua da glicemia, onde medidas de glicose intersticial são realizadas a cada 2 a 5 minutos, com ou sem a visualização em tempo real pelo paciente, e avaliadas posteriormente pelo médico para ajustes de insulina. O uso deste sistema em pessoas com DM tipo 1 se associou a discreta redução de HbA1c em comparação à monitorização da glicemia capilar (-0,2% a -0,3%). Não há evidência científica consistente no momento que demonstre superioridade do uso da monitorização contínua da glicemia em relação à monitorização da glicemia capilar para pacientes com DM tipo 1.

6) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O Ministério da Saúde dispõe de linha de cuidado para diabetes mellitus tipo 1, com o objetivo de controlar a glicemia e desenvolver o autocuidado nos pacientes. Parte da estratégia inclui a prescrição de insulinas em esquema intensivo (esquema basal-bolus com múltiplas doses). As insulinas disponíveis no SUS são: insulina de ação rápida (regular), insulina de ação intermediária (NPH) e análogos de insulina de ação ultrarrápida ou de curta duração,

inclusive asparte (Novorapid). Com relação aos equipamentos demandados pela ação, apesar de estarem aprovados pela ANVISA para uso no Brasil, não estão disponíveis no SUS bombas de infusão subcutânea de insulina (BISI), nem sistemas de monitorização contínua de glicemia. As evidências que justificam a não incorporação destes equipamentos no SUS foram explicitadas acima e estão mais detalhadas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para DM tipo 1, do Ministério da Saúde, de setembro de 2017.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) aprovou recentemente (set/2017) um novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para DM tipo 1. Neste PCDT estão definidas claramente recomendações baseadas nas melhores e mais atuais evidências voltadas para o tratamento do DM tipo 1. Merece destaque a sugestão no PCDT para que os análogos de insulina curta duração sejam usados no tratamento de pacientes com DM tipo 1. Todavia, o mesmo PCDT não recomenda o uso de bomba de infusão de insulina em pacientes com DM tipo 1 com objetivo de melhorar o controle glicêmico ou reduzir a ocorrência de hipoglicemias.

8) Considerações finais

Analisando o caso específico, pode-se afirmar que (1) não há evidências científicas consistentes no momento que demonstre superioridade (maior eficácia, maior segurança) do uso de bombas de insulina em relação ao esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina no tratamento de pacientes com DM tipo 1; (2) não há evidência científica consistente no momento que demonstre superioridade do uso da monitorização contínua da glicemia em relação à monitorização da glicemia capilar para pacientes com DM tipo 1; (3) os custos relacionados ao uso de bomba de insulina subcutânea e sensor de monitorização contínua da glicemia são elevados e não há estudos de custo-efetividade que subsidiem a incorporação destas tecnologias no SUS para tratamento e monitorização do DM tipo 1 em nosso país.

9) Referências

- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Diabetes Tipo 1. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Ministério da Saúde. Setembro de 2017.
- Standards of medical care in diabetes - 2017. American Diabetes Association. Diabetes Care 40, Supp 1, Jan/2017.
- Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group. Cochrane Database Syst Rev. 2016(6):CD012161.
- Gomes MB, Coral M, Cobas RA, Dib SA, Canani LH, Nery M, et al. Prevalence of adults with type 1 diabetes who meet the goals of care in daily clinical practice: a nationwide multicenter study in Brazil. Diabetes Res Clin Pract. 2012;97(1):63-70.
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Mortality in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC versus the general population. Diabetes Care 2016;39:1378–1383.
- Kähler P, Grevstad B, Almdal T, Gluud C, Wetterslev J, Lund SS, et al. Targeting intensive versus conventional glycaemic control for type 1 diabetes mellitus: a systematic review with metaanalyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. BMJ Open. 2014;4(8):e004806.
- Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2014(2):CD009122.
- Vardi M, Jacobson E, Nini A, Bitterman H. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2008(3):CD006297. 43. Frier

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andréina)

nat.ceara@tjce.jus.br

BM, Russell-Jones D, Heise T. A comparison of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(11):978-86.

- Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):CD005103.
- Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(5):336-47. 60.
- DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ, Dutch Insulin Pump Study G. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. *Diabetes Care.* 2002;25(11):2074- 80.
- Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(2):CD003287