



NOTA TÉCNICA NÚMERO 52

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Fernando Teles de Paula
Lima, da 8ª Vara da Fazenda Pública da Comarca de
Fortaleza.

Número do processo: 0165954-63.2017.8.06.0001

Data: 08/10/2017

Medicamento	X
Material	X
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	1
2. Tema -----	1
3. Considerações teóricas-----	1
4. Eficácia do medicamento-----	4
5. Evidências científicas-----	4
6. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	5
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	6
8. Dos esclarecimentos -----	6
9. Referências-----	11



NOTA TÉCNICA

1) Da solicitação

Trata-se de pedido de esclarecimentos acerca de tratamento de Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 e seu monitoramento. A parte interessada é representada por paciente do sexo feminino, 8 anos, com diagnóstico de DM tipo 1 em abril 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



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 degludeca (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

Mais recentemente foram desenvolvidas novas tecnologias de administração de insulina 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 um estudo em que os pacientes apresentavam médias mais elevadas de HbA1c basal em relação aos demais estudos. Portanto, não há evidências científicas consistentes no momento que demonstre superioridade do uso de BISI em relação ao esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina no tratamento de pacientes com DM tipo 1.

Com relação ao monitoramento da insulinoterapia, 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%) (70-74). 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. 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 (lispro, asparte, glulisina).



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.

8) Dos esclarecimentos

1) *Qual o tratamento disponibilizado pelo sistema público para a doença que acomete o autor?*

Resposta: 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. 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 (lispro, asparte, glulisina).

2) *As substancias listadas na ação são aprovadas pela ANVISA e incorporadas ao SUS?*

Resposta: É importante ressaltar que a ação demanda análise de dois itens distintos: (a) medicamento (insulina) e (b) equipamentos médicos. No que diz respeito a medicamento, as seguintes insulinas estão aprovadas e incorporadas ao SUS: (1) Insulina NPH: suspensão injetável 100 UI/ml; (2) Insulina Regular: solução injetável 100 UI/ml; (3) Análogos de ação ultrarrápida (lispro, asparte, glulisina): solução injetável 100 UI/ml. A insulina que está sendo demandada pela ação (análogo de insulina de ação rápida), portanto, está incorporada ao SUS. Com relação aos equipamentos demandados pela ação, apesar de estarem aprovados pela ANVISA, 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.

3) Existem estudos que comprovam a eficácia das referidas drogas, e qual o índice de cura, assim como há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Caso positivo, aplica-se a situação do demandante?

Resposta: O DM tipo 1 é uma doença incurável até o momento e demanda tratamento para toda a vida. Mais uma vez, é importante ressaltar que a ação demanda análise de dois itens distintos: (a) medicamento (análogo de insulina) e (b) equipamentos médicos. No que diz respeito a medicamento, inúmeros estudos comprovam a eficácia de análogos de insulina de ação rápida no tratamento de DM tipo 1. Todavia, não há evidência científica consistente que demonstrem superioridade do uso de bombas de infusão subcutânea de insulina (BISI) em relação ao esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina no tratamento de pacientes com DM tipo 1. Também não há evidência científica consistente que demonstre superioridade do uso da monitorização contínua da glicemia em relação à monitorização da glicemia capilar para pacientes com DM tipo 1.

4) Existem outras drogas similares que sirvam de forma igualmente eficaz? (Em caso positivo, indicar um comparativo de preços, se aprovada pela ANVISA e se incorporado ao SUS?)

Resposta: Segue tabela.



Tabela 1. Insulinas para tratamento de DM tipo 1 aprovadas pela ANVISA e incorporadas ao SUS:

Nome da insulina	Tipo	Preço (Valor Unitário e Valor Mensal)*	Aprovada ANVISA	Incorporada ao SUS
Regular	Insulina humana; Curta duração Apresentação: 100 UI/ML SUS INJ CT 2 CARP VD INC X 3 ML	VU: 38,10/CARP VM: 114,30	Sim	Sim
NPH	Insulina humana; Duração intermediária Apresentação: 100 UI/ML SOL INJ CT 2 CARP VD INC X 3 ML	VU: 38,10/CARP VM: 114,30	Sim	Sim
Lispro	Análogo de insulina; Rápida duração Apresentação: 100 UI/ML SUS INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML	VU: 32,71/CARP VM: 228,97	Sim	Sim
Asparte	Análogo de insulina; Rápida duração Apresentação: 100U/ML SOL INJ CT 5 CARP VD INC X 3ML	VU: 26,79/CARP VM: 187,53	Sim	Sim
Glulisina	Análogo de insulina; Rápida duração Apresentação: 100 UI/ML SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML	VU: 19,55/CARP VM: 136,85	Sim	Sim
Glargina	Análogo de insulina; Longa	VU: 78,93/CARP	Sim	Não

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

nat.ceara@tjce.jus.br



	duração Apresentação: 100 UI/ML SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML	VM: 394,65		
Determir	Análogo de insulina; Longa duração Apresentação: 100 U/ML SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML	VU: 56,65/CARP VM: 283,25	Sim	Não
Degluteca	Análogo de insulina; Longa duração Apresentação: 100 U/ML SOL INJ CT 1 CARP VD INC X 3 ML	VU: 91,76/CARP VM: 458,80	Sim	Não

* Valores extraídos da tabela CMED/ANVISA de Preço Máximo ao Governo (ICMS 0%), em 21/09/2017. VU = Valor unitário. VM = Valor do tratamento mensal.

5) *Os medicamentos são produzidos-fornecidos por empresa sediada no País ou depende de importação?*

Resposta: Não há, no momento, produção de insulina humana no Brasil. A produção de insulina humana consumida em nosso país é feita no exterior. Todos os tipos de insulina aprovadas pela ANVISA são fornecidos por empresas multinacionais sediadas no Brasil.

6) *Qual o prazo necessário para seu fornecimento?*

Resposta: O prazo de compra e aquisição de medicamentos registrados na ANVISA em geral depende das circunstâncias envolvidas nos processos de compra realizados pelos órgãos responsáveis, em geral licitação. No estado do Ceará se dá pela COASF (Coordenadoria de Assistência Farmacêutica, da Secretaria de Saúde



do Estado). No município de Fortaleza se dá pela CELAF (Célula de Assistência Farmacêutica). Os respectivos órgãos devem ser consultados acerca de processos licitatórios, se existem e qual a previsão de finalização.

7) Existe alguma outra observação a ser feita?

Resposta: Sim. Analisando o caso específico, observando os dados clínicos e laboratoriais disponíveis nos autos, pode-se afirmar que (1) a criança eventualmente beneficiária desta ação, a depender da decisão do Magistrado, já encontra-se em uso dos medicamentos e equipamentos demandados e envolvidos no tratamento de sua doença (DM tipo 1) desde março de 2017; (2) entre 26 de março e 11 de maio de 2017, a criança teve monitoramento de sua glicemia realizado através de sistema de monitorização contínua (equipamento e sensor FreeStyle Libre, Abbot); (3) em 11 de maio de 2017 foi instalado sistema de infusão subcutânea de insulina; (4) conforme dados clínicos disponibilizados, a melhora no controle glicêmico da criança após a instalação da bomba de insulina foi ínfima e sem significado clínico (A1c de 11,7% entre 26/03 e 11/05/17 contra A1c de 10,9% entre 01/06 e 29/07/17); (5) também conforme dados clínicos disponibilizados nos autos do processo, o número de episódios de hipoglicemia observados na criança após a instalação da bomba de insulina (10 episódios entre 01/06 e 29/07/17) foi maior do que o número de episódios de hipoglicemia registrados antes (6 episódios), o que traz à tona a preocupação com relação aos riscos que a insulino terapia por bomba de infusão subcutânea pode acarretar à criança; (6) não há evidências científicas consistentes no momento que demonstre superioridade 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; (7) 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; (8) os custos relacionados ao uso de bomba de insulina subcutânea e sensor de monitorização contínua da glicemia são elevados e



não 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.
- 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.
- Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S64-S74.
- Standards of medical care in diabetes - 2017. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 40, Supp 1, Jan/2017.
- Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group. The Cochrane Library, Jun/2016.
- 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 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.