



NOTA TÉCNICA NÚMERO 43

Solicitante: Exma. Sra. Juíza Dra. ANA CLEYDE VIANA DE SOUZA

14ª Vara Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza.

Número do processo: 0151531-35.2016.8.06.0001

Data: 18/10/2017

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	2
2. Tema -----	2
3. Considerações teóricas-----	2
4. Eficácia dos medicamentos-----	5
5. Evidências científicas-----	5
6. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	6
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	7
8. Dos esclarecimentos -----	7
9. Referências-----	10

NOTA TÉCNICA

1) Da solicitação

Trata-se de pedido de esclarecimentos acerca de medicamentos prescritos para tratamento de múltiplas doenças. A parte interessada é representada por paciente do sexo feminino, 81 anos, com diagnóstico de várias doenças, entre elas Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica e insuficiência coronariana. 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 de Diabetes Mellitus tipo 2 com análogos de insulina (degluteca e asparte) e anti-diabético oral (sitagliptina); tratamento de hipertensão arterial sistêmica (olmesartana); tratamento de doença arterial coronariana (ácido acetilsalicílico tamponado); tratamento de hipertireoidismo (tiamazol).

3) Considerações teóricas

Diabetes Mellitus (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 diabetes é um problema de saúde pública de abrangência global. Em 2010, o diabetes atingia 6,4% da população adulta mundial (20 a 79 anos); para 2030 a estimativa é de que a cifra atingirá 7,7%. A maior parte deste aumento se dará em países em desenvolvimento. No Brasil, dados de revisão sistemática mostraram prevalência de DM de 11,9%. Além disso, houve aumento na prevalência entre 1980 (7,4%) e 2010 (15,7%), o que pode ter sido resultado de diagnósticos mais frequentes. A maior parte destes dados não

identifica se o indivíduo é portador de DM tipo 1 ou 2, mas sabe-se que aproximadamente 90% destes corresponde a pessoas com DM tipo 2.

O DM do tipo 2 é uma doença multifatorial caracterizada pela hiperglicemia crônica resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina e na regulação da produção hepática de glicose. É causada por uma interação de fatores genéticos e ambientais. Entre os fatores ambientais associados estão sedentarismo, dietas ricas em gorduras e envelhecimento. A maioria dos pacientes com DM tipo 2 apresenta sobrepeso ou obesidade. O DM tipo 2 pode ocorrer em qualquer idade, mas é geralmente diagnosticado após os 40 anos. Os pacientes podem necessitar de tratamento com insulina para obter controle metabólico adequado.

A insulina é um hormônio naturalmente sintetizado em 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. No final da década de 90 e em 2001, foram disponibilizados os primeiros análogos de insulina de ação ultra-rápida (lispro) e de longa ação (glargina e detemir). Na sequência, outros análogos foram lançados: asparte e glulisina (ação ultra-rápida).

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 DM tipo 2 em adultos e também para o tratamento de DM 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 DM tipo 2 em adultos e também para o tratamento de DM 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.

O tratamento voltado ao DM tipo 2 é variável. Algumas pessoas não precisam de injeções de insulina. São os casos em que medicamentos orais aliados à alimentação saudável e à prática regular de exercício físico conseguem prover bom controle glicêmico. Já outros pacientes, por sua vez, precisam de insulina. Alguns pacientes com DM tipo 2 só precisam de insulina basal, já que o pâncreas ainda fornece a insulina necessária para as refeições. Nestes casos, uma aplicação diária de insulina basal costuma ser suficiente. Outros precisam de insulina basal e bolus, com objetivo de controlar a glicemia em diferentes momentos do dia. É fato que qualquer intervenção medicamentosa isolada para o controle do DM tipo 2 não será bem sucedida caso não seja acompanhada de intervenções educacionais contínuas, adesão a estilo de vida saudável e monitoramento glicêmico adequado.

A hipertensão arterial e a doença arterial coronariana, por sua vez, são doenças crônicas, muitas vezes associadas a DM tipo 2, podendo agravar a condição clínica do doente e

resultar em outras complicações como infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, etc. São doenças cujos tratamentos são complexos, requerendo muitas vezes combinação de medicamentos.

4) Eficácia dos medicamentos

O DM tipo 2 é uma doença praticamente incurável até o momento e demanda tratamento para toda a vida. Inúmeros estudos comprovam a eficácia da insulina e de anti-diabéticos orais no tratamento de DM tipo 2. A hipertensão arterial e a doença arterial coronariana também são doenças crônicas incuráveis que demandam tratamento por toda a vida. São inúmeros os estudos que comprovam a eficácia de drogas anti-hipertensivas e no tratamento da hipertensão arterial sistêmica e na prevenção de complicações cardiovasculares.

5) Evidências científicas

De acordo com revisão da literatura, as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança das insulinas análogas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 apontaram que estas não se mostraram superiores à insulina regular e NPH em relação ao controle glicêmico medido pela hemoglobina glicosilada (HbA1c), glicemia em jejum, redução da hipoglicemia severa e presença de efeitos adversos. No que diz respeito à menor ocorrência de hipoglicemia noturna, os resultados favorecem as insulinas análogas, mas deve-se avaliar o real benefício clínico frente à diferença aferida nos estudos. Deve-se, também, considerar as limitações metodológicas dos estudos, como a avaliação subjetiva e as diferentes definições para o episódio de hipoglicemia, o desenho aberto dos estudos, o potencial conflito de interesse de alguns autores e estudos patrocinados pelo produtor farmacêutico. Além disso, o curto período de seguimento impediu a mensuração de efeitos primordiais (morbidade, mortalidade, complicações em longo prazo), impossibilitando a medida da real relevância clínica das insulinas análogas em relação ao tratamento com insulina convencional. Na avaliação de impacto orçamentário, estudo da CONITEC realizado em 2014 levou em consideração a população estimada de DM tipo 2, o percentual estimado deste grupo que faz

uso de insulina, os preços médios de cada insulina obtido do Banco de Preços em saúde e o número frascos utilizados por paciente/ano. Considerando a prevalência da doença e a estimativa de crescimento populacional do IBGE para os próximos 5 anos, tem-se que o custo-incremental com a incorporação das insulinas análogas de longa duração para estes pacientes seria de mais de R\$ 13,5 bilhões ao longo de 5 anos.

Recentemente (janeiro de 2017) a Associação Americana de Diabetes publicou atualização sobre tratamento do diabetes tipo 1 e tipo 2. Para indivíduos com diabetes tipo 1, esta diretriz recomenda o uso de análogos de insulina de ação rápida (asparte, glulisina e lispro). Com relação ao diabetes tipo 2, esta diretriz recomenda o uso de insulina NPH, pois as evidências de superioridade dos análogos de insulina de longa duração são limitadas até o momento.

6) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O Ministério da Saúde dispõe de linha de cuidado para diabetes mellitus tipo 2, 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 para tratamento de DM tipo 2 são: insulina de ação rápida (regular) e insulina de ação intermediária (NPH). Ressalte-se que qualquer intervenção medicamentosa isolada para o controle do DM tipo 2 não será bem sucedida se não for acompanhada de intervenções educacionais contínuas, adesão a dieta adequada e monitoramento glicêmico adequado.

A nível local (município de Fortaleza) há um programa denominado HIPERDIA, que se propõe a fornecer análogos de insulina como medicamento de alto custo. A Secretaria de Saúde do Município de Fortaleza deve ser solicitada a se manifestar quanto a execução deste programa.

O Ministério da Saúde também dispõe de linha de cuidado para hipertensão arterial. Parte desta estratégia inclui a prescrição de medicamentos anti-hipertensivos. São várias as drogas anti-hipertensivas disponíveis no SUS para tratamento de hipertensão arterial, merecendo destaque a losartana.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) emitiu, em setembro de 2014, Relatório de Recomendação sobre insulinas análogas de longa ação para tratamento de DM tipo 2 (Relatório CONITEC 103). O referido Relatório concluiu sugerindo não incorporar ao SUS insulinas análogas de longa ação para o tratamento do DM tipo 2. A decisão baseou-se em revisão da literatura disponível até então e após consulta pública. Atualmente a CONITEC não disponibiliza Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) atualizado para DM tipo 2.

8) Dos esclarecimentos

1) Quanto a eficiência e adequação dos medicamentos prescritos.

Resposta: Quanto a eficácia, sim, os medicamentos todos prescritos para a paciente são eficazes para tratamento das condições apontadas. A eficácia dos medicamentos prescritos foi comprovada por inúmeros estudos e ensaios clínicos. Quanto a adequação dos medicamentos prescritos ao quadro clínico da paciente, parte da prescrição pode ser considerada adequada, outra parte não. Conforme exposto acima, o tratamento do DM tipo 2 com análogos de insulina (degluteca e asparte) não se mostrou superior ao tratamento com insulina regular e NPH, não está aprovado pela CONITEC e não está incorporado ao SUS. Além disso, existem anti-diabéticos orais disponíveis no SUS que podem substituir a sitagliptina. Com relação ao tratamento da hipertensão arterial, a droga olmesartana (Benicar) não está incorporada ao SUS e pode ser substituída pela losartana, anti-hipertensivo eficaz e que está disponível no SUS. Com relação ao uso de ácido acetilsalicílico tamponado (Somalgin) como parte do tratamento de insuficiência arterial coronariana, esta droga não está incorporada ao SUS e pode ser substituída pelo ácido acetilsalicílico comum, sendo este igualmente eficaz e disponível no SUS. Já com relação ao uso de tiamazol (Tapazol) e cloridrato de donepezila + cloridrato de memantina (Donila Duo), não se pode alegar inadequação, uma vez que são drogas eficazes e de escolha para o tratamento das doenças que supostamente

acometem a paciente (hipertireoidismo e demência) e não estão incorporadas ao SUS, nem se dispõe de correlatos ou substitutos. Ressalte-se que todos os medicamentos demandados na ação foram aprovados pela ANVISA. Todavia, os mesmos não foram incorporados ao SUS. O fato de um medicamento ter sido aprovado pela ANVISA não significa que o mesmo esteja disponível no SUS. Para isto, após aprovação pela ANVISA, um medicamento precisará obter parecer favorável da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) para que possa ser incorporado ao SUS. Disso decorre o fato de que, consultando a lista RENAME 2017, não se encontra nenhum dos medicamentos demandados.

2) Quanto a existência de similar fornecido gratuitamente pela rede pública de saúde.

Resposta: Para tratamento de DM tipo 2, estão disponíveis no SUS as insulinas regular e NPH e o anti-diabético oral glibenclamida. Para tratamento de hipertensão arterial, está disponível no SUS a losartana. Como medicamento de ação anti-agregante plaquetária para uso em pacientes com insuficiência arterial coronariana, está disponível no SUS o ácido acetissalicílico. Com relação aos medicamentos prescritos para tratamento de hipertireoidismo (Tapazol; tiamazol) e demência (Donila Duo; cloridrato de donepezila + cloridrato de memantina), estes não estão disponíveis no SUS e não possuem correlatos ou substitutos.

Considerações gerais: Analisando o caso específico e observando as informações clínicas disponíveis nos autos, pode-se afirmar que (1) o paciente possui idade avançada e possui repercussões tardias graves associadas ao DM tipo 2 (nefropatia, doença arterial coronariana grave, com antecedente de infarto do miocárdio e cateterismo prévio); (2) não há evidência científica consistente no momento que demonstre superioridade do uso de análogos de insulina (Tresiba e Novo Rapid) em relação às insulinas regular e NPH no tratamento de pacientes com DM tipo 2; (3) não há evidência científica consistente no momento que

demonstre superioridade do uso de sitagliptina (Januvia) em relação a glibenclamida no tratamento de pacientes com DM tipo 2; (4) não há evidência científica consistente no momento que demonstre superioridade do uso de olmesartan (Benicar) em relação a losartana no tratamento de pacientes com hipertensão arterial; (5) não há evidência científica consistente no momento que demonstre superioridade do uso de ácido acetilsalicílico tamponado (Somalgin) em relação ao ácido acetilsalicílico convencional no tratamento de pacientes com doença arterial coronariana; (6) parcela significativa dos medicamentos utilizados para tratamento da paciente (exceto Tapazol; tiamazol) pode ser substituída por medicamentos disponibilizados no SUS (insulina regular, insulina NPH, glibenclamida, losartana, ácido acetilsalicílico convencional) sem que haja comprometimento da eficácia do tratamento.

9) Referências

- Standards of medical care in diabetes - 2017. American Diabetes Association. Diabetes Care 40, Supp 1, Jan/2017.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes SDB 2015-2016. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SDB-2015-2016.pdf>. Acesso em 15/10/2017.
- Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Insulinas análogas de longa ação Diabetes Mellitus tipo II. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 103. Setembro de 2014.
- Schmidt MI, Hoffmann JF, Diniz MFS et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia – The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Diabetol Metab Syndr. 2014 nov; 6(123):1-9
- IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro, IBGE, 2014, 180p