



Medicamento	X
Material	

## NOTA TÉCNICA DE NÚMERO 64

**Solicitante:** Juiz Carlos Rogério Facundo, da 11<sup>a</sup>. Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza

**Número do processo:** n. ° 0184742-28.2017.8.06.0001

**Data:** sexta-feira, 8 de dezembro de 2017.

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1) Tema -----	02
2) Considerações teóricas sobre a doença -----	02
3) Eficácia do tratamento e evidências científicas-----	02
4) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	03
5) Sobre o registro pela a ANVISA -----	04
6) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC	04
7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	05
8) Custo do tratamento -----	04
9) Conclusões -----	05
10) Referências -----	07

## NOTA TÉCNICA NÚMERO 64

1) **Tema:** O uso do Proglycem® 50mg para tratamento de Hipoglicemia Hiperinsulinêmica de origem autoimune.

### 2) Considerações teóricas sobre a doença.

A síndrome autoimune da insulina (SAI) ou a doença de Hirata é uma causa rara de hipoglicemia hiperinsulinêmica ocasionada pela produção de auto anticorpos direcionados contra a própria insulina endógena.<sup>1</sup>

Foi descrita inicialmente por Hirata et al. em 1970, sendo a terceira causa principal de hipoglicemia espontânea no Japão, logo após o insulinoma e as neoplasias extra pancreáticas.<sup>2</sup> Mais de 380 casos já foram relatados na literatura médica em todo o mundo, a maioria (90%) acometendo a população japonesa. No Brasil a doença é extremamente rara, sendo reportada apenas em publicações esporádicas de casos isolados.

Cerca de metade dos pacientes com SAI relatam exposição recente a alguns medicamentos (que em tese teriam relação causal com esta condição), com mais de 90% dos agentes ofensivos contendo um grupo sulfidril.<sup>3</sup> O metimazol é o fármaco mais comumente implicado; outros incluem o carbimazol, glutationa, tiopronina, tolbutamida, ouro, a tioglucose, o interferon alfa, o captopril, o diltiazem, a hidralazina, a procainamida, a isoniazida, a D-penicilamina, o imipenem e a penicilina.<sup>3</sup> O ácido alfa-lipóico, um suplemento de saúde popular para o tratamento da neuropatia diabética e da obesidade, foi também associado à SAI nos últimos anos.<sup>3</sup>

### 3) Eficácia do medicamento proposto e evidências científicas.

Em 80% dos pacientes, a SAI é uma condição transitória com resolução espontânea dentro de 3 a 6 meses do diagnóstico. Para aqueles com múltiplos episódios de hipoglicemia, a adoção de pequenas refeições frequentes e pobres em carboidratos continua a ser a medida terapêutica mais eficaz e a primeira linha de tratamento a ser adotada.<sup>4</sup>

A terapia com glicocorticoides (por exemplo, prednisona oral na dose de 30-60 mg/dia) pode ser útil como terapia complementar. O uso destes fármacos no longo prazo, entretanto, pode trazer importantes efeitos adversos. Qualquer medicamento potencialmente relacionado à síndrome (vide item 2) deve ser descontinuado.<sup>4</sup>

Outras opções terapêuticas incluem algumas medidas farmacológicas e não farmacológicas. Dentre as medidas farmacológicas, agentes como a acarbose (para diminuir a digestão e absorção de carboidratos), o diazóxido (princípio ativo do fármaco objeto desta ação) e o octreotíde estão entre as opções citadas na literatura. Dentre as medidas não farmacológicas, a pancreatectomia parcial (para restringir a liberação de insulina) e a plasmaférese (para reduzir os títulos de auto anticorpos circulantes de insulina) demonstraram sucesso variável no gerenciamento da SIA.<sup>4</sup>

No que diz respeito ao uso do diazóxido (Proglycem), nesta condição específica, esta droga atua bloqueando os receptores da sulfonilureia nas células beta pancreáticas, resultando na abertura dos canais de potássio e na consequente redução da liberação de insulina, o que em tese reduzia a probabilidade de episódios hipoglicêmicos.<sup>5</sup>

Por se tratar de condição extremamente rara, não existem estudos controlados demonstrando a superioridade do Proglycem frente às demais opções terapêuticas disponíveis. Os artigos revisados durante a elaboração deste parecer, não colocam este fármaco em posição de destaque no êxito do tratamento da patologia em questão. O diazóxido oral parece ter o seu benefício mais inquestionável para o tratamento dos insulinomas, um tipo de tumor pancreático, relativamente mais raro, produtor de insulina.<sup>5</sup> A paciente em questão, entretanto, não é portadora de insulinoma.

#### **4) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS.**

Considerando as possíveis formas de manejo do paciente e tratamento da doença em questão, o SUS disponibiliza para as situações emergenciais a glicose hipertônica solução injetável nas concentrações de 5, 10 e 50%, que deve ser utilizada prioritariamente em ambiente hospitalar para estabilização

dos níveis glicêmicos durante os episódios de hipoglicemia mais graves. Esta, entretanto, não é uma terapia direcionada contra a doença em si, mas para o combate de uma de suas complicações agudas.

Opções como o uso de análogos da somatostatina (octreotide), apesar de possuírem registro na ANVISA e constarem na RENAME, têm o seu uso contemplado em protocolos ministeriais apenas para outras patologias, não havendo dispensação rotineira para o CID de que trata esta nota técnica (até porque a patologia em questão é bastante rara). O SUS disponibiliza glicocorticoides, drogas que em tese poderiam ajudar no tratamento da patologia em questão, mas cujo uso crônico traz efeitos colaterais bastante indesejáveis.

A acarbose, droga que não consta na lista da RENAME, mas cujo uso é aprovado pela ANVISA no país, é citada na literatura internacional como uma opção terapêutica. Não consta no processo que tenha sido utilizada como opção terapêutica no caso em questão.

O SUS disponibiliza a pancreatectomia parcial e a plasmaférese. Estas opções, por serem mais agressivas e dispendiosas, devem permanecer restritas aos casos de mais difícil manuseio e refratários ao tratamento com fármacos orais.

#### **5) Sobre o registro pela ANVISA.**

Este fármaco – PROGLYCEM 50MG (diazóxido) CÁPSULA DE USO ORAL - não possui registro na ANVISA/MS. Logo, não pode constar na lista da RENAME.

#### **6) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC.**

Não existem registros de processos feitos junto à CONITEC para a incorporação desta tecnologia ao SUS.

## **7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público.**

Não existe um PCDT específico para o tratamento da Hipoglicemia Hiperinsulinêmica.

## **8) Custo do tratamento**

Por se tratar de um medicamento importado, sem registro na ANVISA/MS e sem preço registrado na tabela CMED, não possuímos fonte de dados oficiais de preço máximo de venda ao governo (PMVG).

De acordo com a RDC N°8, de 28 de fevereiro de 2014, o medicamento apesar de não ter registro no país pode ser importado em caráter de excepcionalidade, destinado unicamente ao uso hospitalar ou sob prescrição médica.

A defensoria pública, entretanto, estimou que o custo anualizado do tratamento seja da ordem de R\$ 2.161,36/ano.

## **9) Conclusões**

- A doença de Hirata é uma condição bastante rara e que provoca episódios de hipoglicemia de repetição.
- A adoção de pequenas refeições frequentes e pobres em carboidratos continua a ser a medida terapêutica mais eficaz e a primeira linha de tratamento a ser adotada para a prevenção dos episódios hipoglicêmicos relacionados à doença de Hirata.
- O Proglycem, fármaco em questão, é um dos recursos terapêuticos citados pela literatura internacional destinado para a prevenção de eventos hipoglicêmicos.

- Até por ser uma patologia bastante rara, não existem estudos clínicos controlados que comprovem a superioridade (ou a inferioridade) do Proglycem frente às demais opções terapêuticas disponíveis.
- O Proglycem oral de 50 mg não é um fármaco produzido no país e não tem seu uso aprovado para esta finalidade liberado pela ANVISA no Brasil.
- Não há nenhum pedido de incorporação deste medicamento feito à CONITEC.
- Apesar de não ter o seu uso liberado pela ANVISA para esta finalidade no país, a literatura internacional respalda, sem maiores destaques, o uso deste fármaco como umas das opções terapêuticas a serem consideradas no contexto do caso clínico em questão.
- Existem outras opções terapêuticas (medicamentosas ou não) disponíveis para o tratamento desta patologia no Brasil. A maioria destas opções medicamentosas, entretanto, não são disponibilizadas pelo SUS (é o caso da acarbose, por exemplo). Os glicocorticoides, opção disponibilizada pelo SUS, têm muitos efeitos adversos quando utilizados no longo prazo.
- O SUS disponibiliza a pancreatectomia parcial e a plasmaférese para o tratamento da patologia em questão. Estas opções, por serem mais agressivas e dispendiosas, devem ser restritas aos casos de mais difícil manuseio e refratários ao tratamento com fármacos orais.
- O custo anualizado do tratamento encontra-se expresso no item 8.

## 10) Referências

1. Uchigata, Y. & Hirata, Y. Insulin autoimmune syndrome (IAS, Hirata disease). *Ann. Med. Interne (Paris)*. **150**, 245–53 (1999).
2. Takayama-Hasumi, S., Eguchi, Y., Sato, A., Morita, C. & Hirata, Y. Insulin autoimmune syndrome is the third leading cause of spontaneous hypoglycemic attacks in Japan. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **10**, 211–4
3. Uchigata, Y., Hirata, Y. & Iwamoto, Y. Drug-induced insulin autoimmune syndrome. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **83**, e19–e20 (2009).
4. Wong, S. L., Priestman, A. & Holmes, D. T. Recurrent Hypoglycemia from Insulin Autoimmune Syndrome. *J. Gen. Intern. Med.* **29**, 250–254 (2014).
5. Treatment and complications of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy - UpToDate. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-complications-of-persistent-hyperinsulinemic-hypoglycemia-of-infancy?source=search\\_result&search=diazoxido&selectedTitle=5~28](https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-complications-of-persistent-hyperinsulinemic-hypoglycemia-of-infancy?source=search_result&search=diazoxido&selectedTitle=5~28). (Acessado: 7º dezembro 2017)