

## NOTA TÉCNICA NÚMERO 134

**Solicitante:** Exma. Sra. Juíza Dra. Nadia Maria Frota  
Pereira, da 12a Vara da Fazenda Pública da Comarca de  
Fortaleza.

**Número do processo:** 0111321-68.2018.8.06.0001

**Data:** 24/10/2017

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-----	6
8. Considerações finais -----	6
9. Referências-----	7

## **NOTA TÉCNICA**

### **1) Da solicitação**

Trata-se de pedido de esclarecimentos acerca de tratamento e monitoramento de Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 pós-pancreatectomia. A parte interessada é representada por paciente adulto do sexo masculino com diagnóstico de DM tipo 1 que se desenvolveu após a retirada cirúrgica completa do pâncreas (pancreatectomia). 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 pós-pancreatectomia.

### **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 destruição das células beta pancreáticas, determinando 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. Indivíduos pancreatectomizados, com retirada cirúrgica total do pâncreas, torna-se deficiente de insulina e, portanto, diabético dependente do uso diário de insulina.

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.

O tratamento da pessoa com DM 1 envolve cinco componentes principais: educação em diabetes, insulinoterapia, automonitorização glicêmica, orientação nutricional e prática de exercício físico. É um tratamento complexo em sua prescrição e execução e exige a participação intensiva do paciente devidamente capacitado e motivado.

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 insulinoterapia é obrigatória no tratamento do DM tipo 1 devido à deficiência absoluta de insulina endógena. O tratamento do DM tipo 1 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.

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 e degluteca, objeto deste processo, são análogos de insulina de longa duração. Estão indicadas 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.

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, inclusive as submetidas a pancreatectomia total, 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, inclusive em pacientes submetidos a pancreatectomia total, é uma doença incurável até o momento e demanda tratamento para toda a vida. Inúmeros estudos comprovam a eficácia da insulina no tratamento de DM tipo 1.

#### **5) Evidências científicas**

A ação judicial envolve essencialmente um aspecto que exige análise de evidências científicas disponíveis na literatura sobre tratamento com análogo de insulina de longa duração (insulina glargina ou insulina degluteca) para paciente com DM tipo 1 previamente submetido a pancreatectomia total.

Em relação ao uso de análogos de insulina de longa duração (glargina ou degluteca), objeto deste processo, estes foram aprovados 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. Todavia, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)

para DM tipo 1 do Ministério da Saúde, de 15 de março de 2018, não recomenda o uso de análogos de insulina de longa duração ao invés da insulina NPH para pacientes com DM 1 com o objetivo de atingir melhor controle glicêmico ou prevenção de hipoglicemias, visto que não há evidência qualificada de segurança ou efetividade que justifique sua recomendação mesmo em subgrupos específicos de pacientes com DM tipo 1.

A comparação da insulina NPH com as insulinas análogas de longa duração no tratamento de pacientes com DM tipo 1 já foi alvo de pelo menos cinco metanálises. Os estudos incluídos nessas metanálises eram, em sua maioria, de baixa qualidade metodológica e não cegos. Praticamente todos os estudos foram patrocinados pela indústria farmacêutica, o que pode levar à superestimativa dos benefícios do produto/intervenção avaliado. Além disso, os resultados dos estudos, quando condensados, apresentaram importante heterogeneidade e não foi possível excluir viés de publicação para vários e importantes desfechos avaliados. Para o desfecho de controle glicêmico, as metanálises mostraram, em média, uma pequena redução (0,08%) no nível de HbA1c a favor das insulinas análogas de longa duração, que não apresenta relevância clínica. O risco de hipoglicemias enquanto desfecho também foi analisado. As referidas metanálises demonstraram redução no risco de episódios de hipoglicemia noturna e de hipoglicemia grave na ordem de 30%, em média, a favor dos análogos de insulina de longa duração. Apesar de relevante, este resultado tem sido visto com cautela, não só pelos motivos já expostos, mas também porque não houve redução do risco de episódios de hipoglicemia totais, afrontando a plausibilidade biológica dos resultados sem justificativa aceitável, o que também questiona a validade destes resultados. Também é de se destacar que não foram encontrados na literatura médica estudos de longo prazo ou que avaliassem desfechos ditos primordiais (mortalidade, eventos cardiovasculares) de insulinas análogas de longa duração comparativamente à insulina NPH em 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, inclusive os submetidos previamente a pancreatocomia total.

## **6) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS**

O Ministério da Saúde dispõe de linha de cuidado para DM 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. Não estão disponíveis no SUS os análogos de insulina de longa duração (insulina glargina ou insulina degludeca) para paciente com DM tipo 1 previamente submetido a pancreatectomia total.

## **7) Sobre a incorporação pela CONITEC**

A CONITEC recomendou e o Ministério da Saúde aprovou recentemente (15 de março de 2018) 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 insulinas análogas de longa duração ao invés da insulina NPH para pacientes com DM 1 com o objetivo de atingir melhor controle glicêmico ou prevenção de hipoglicemias, visto que não há evidência qualificada de segurança ou efetividade que justifique sua recomendação mesmo em subgrupos específicos de pacientes com DM tipo 1.

## **8) Considerações finais**

Analisando o caso específico, pode-se afirmar que não há evidências científicas consistentes no momento que demonstre superioridade (maior eficácia, maior segurança) do uso de insulinas análogas de longa duração ao invés de insulina NPH para pacientes com DM tipo 1 com o objetivo de atingir melhor controle glicêmico ou prevenção de hipoglicemias, visto que não há evidência qualificada de segurança ou efetividade que justifique sua recomendação mesmo em subgrupos específicos de pacientes com DM tipo 1.

## 9) Referências

- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Diabetes Tipo 1. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Ministério da Saúde. Março de 2018.
- 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 Andreína)

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