



NOTA TÉCNICA NÚMERO 210

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Francisco Eduardo Fontenele
Batista

09ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0183971-16.2018.8.06.0001

Data:

Medicamento	X
Material	X
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	2
2. Tema -----	2
3. Considerações iniciais -----	2
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	3
5. Sobre o registro pela ANVISA -----	4
6. Sobre a recomendação da CONITEC -----	5
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	5
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	7
9. Custo do tratamento -----	8
10. Esclarecimentos adicionais -----	8
11. Sobre as perguntas formuladas -----	11
12. Considerações finais -----	12
13. Referências -----	13

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

nat.ceara@tjce.jus.br

NOTA TÉCNICA

1) Da solicitação

Trata-se de pedido de esclarecimentos acerca de tratamento de Diabetes Mellitus tipo 1 (DM-1) (CID E10.1) e seu monitoramento. A parte autora é constituída por paciente de 25 anos, portador de Diabetes Mellitus tipo 1 (DM-1) (CID 10: E10.9), acompanhado em serviço público especializado. Está sendo demandando tratamento com sistema integrado específico de infusão de insulina (bomba de insulina) da marca Paradigm® Veo, modelo Minimed 640G, MMT- 1752, do fabricante Medtronic. Além do sistema integrado (bomba de infusão), está sendo demandado também sistema de monitoramento contínuo da glicemia e insulina. De acordo com a petição, o paciente já iniciou tratamento com esta tecnologia e "... teve importante redução de ocorrência de hipoglicemias e hiperglicemia."

2) Tema

Tratamento e monitoramento de adulto com Diabetes Mellitus tipo 1 (DM-1) utilizando bomba de insulina + monitoramento contínuo de glicemia capilar.

3) Considerações iniciais

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 DM do tipo 1 (DM-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-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-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 produzido e secretado pelo 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, havendo inicialmente dois tipos, a de ação rápida (regular) e a de ação intermediária (NPH). Mais recentemente foi desenvolvida a tecnologia de DNA-recombinante para a 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.

4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

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.

Pessoas com DM-1 devem receber invariavelmente insulino terapia 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-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.

A administração de insulina através de sistema eletrônico de liberação controlada em tecido subcutâneo, também conhecido como bomba de infusão subcutânea de insulina (BISI), é uma tecnologia relativamente recente e que ainda não demonstrou superioridade em comparação ao esquema basal-bolus com múltiplas

doses de insulina. O uso de BISI foi comparado ao esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina em uma metanálise envolvendo pacientes com DM-1 com diferentes idades. 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-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 (maior eficácia e maior segurança) do uso de BISI em relação ao esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina no tratamento de crianças com DM-1.

Com relação ao monitoramento da insulino terapia, pacientes com DM-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-1. Mais recentemente vem sendo estudada uma nova tecnologia de monitorização contínua da glicemia, onde medidas de glicose intersticial são realizadas a cada 5 min, 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-1 se associou a discreta redução de HbA1c em comparação à monitorização da glicemia capilar (-0,2% a -0,3%). Portanto, não há evidência científica consistente no momento que demonstre superioridade (maior eficácia e maior segurança) do uso da monitorização contínua da glicemia em relação à monitorização da glicemia capilar para crianças com DM-1.

5) Sobre o registro pela ANVISA

Insulinas análogas de ação ultrarrápida (lispro, aspart ou glulisina) e os produtos para saúde pleiteados na ação possuem registros vigentes na ANVISA.

Em 2018, a ANVISA emitiu um alerta nº 2502 referente a ocorrência de queixas por problemas com o teclado temporariamente irresponsivo da Bomba de Insulina Minimed 640G (Medtronic). Conforme site da referida Agência, as queixas ocorreram

fora do Brasil e apenas uma dessas queixas levou a um evento hiperglicêmico sem hospitalização. O fabricante alegou que essa condição é rara mas pode acontecer com mais frequência quando a pressão atmosférica ao redor da bomba aumenta ou diminui rapidamente, principalmente ao viajar de avião durante decolagem e aterrissagem. Ainda segundo o fabricante, se isso acontecer, na maioria dos casos o usuário poderá nem perceber o problema, porque a bomba resolverá essa condição sozinha. Ademais, todas as recomendações para os usuários da bomba estão descritas na Carta ao Usuário de Bomba emitida pela empresa.

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Conforme informação disponível no site da CONITEC, insulinas análogas de ação ultrarrápida (lispro, asparte ou glulisina) para pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) foram incorporadas no SUS (Última atualização em 11 de janeiro de 2019, 17h11).

O Relatório de Recomendação N° 375 de Setembro de 2018 intitulado “Bomba de infusão de insulina como adjuvante no tratamento de segunda linha de pacientes com diabetes mellitus tipo 1” emitido pela CONITEC, consta de avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante (Roche Diabetes Care Brasil LTDA), além da expansão de novas buscas na literatura contemplando as demais bombas de insulina disponíveis no mercado e não apenas a marca do demandante. Baseado nos resultados do relatório, a CONITEC decidiu pela não incorporação do sistema de infusão contínua de insulina (BISI) para pacientes com DM-1 no âmbito do Sistema Único de Saúde, conforme Portaria nº 38 de 11 de setembro de 2018, publicada no DOU de 12/09/2018.

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

No site da CONITEC consta disponível a íntegra do PCDT para o tratamento de Diabetes Mellitus tipo 1 (Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 08 - 16/03/2018). Contudo, o referido PCDT não recomenda o uso de BISI em pacientes com DM-1 com objetivo de melhorar o controle glicêmico ou reduzir a ocorrência de hipoglicemias. Tal

decisão baseia-se em dados da literatura que revelam benefícios de pequena magnitude que não justificam os custos da tecnologia em comparação à terapêutica corrente disponível.

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), órgão público do serviço de saúde do Reino Unido, recomenda o uso de BISI para pacientes com DM-1 CONDICIONADO aos seguintes critérios: adultos e crianças acima de 12 anos com hipoglicemia incapacitante ou níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) acima de 8,5% que falharam à terapia com múltiplas doses de insulina (MDI); crianças abaixo de 12 anos nas quais a terapia com MDI é considerada impraticável ou inapropriada, e início de tratamento apenas com equipe multidisciplinar especializada em terapia com BISI (médico, enfermeira e nutricionista). Além disso, a terapia com BISI só deve ser mantida caso os pacientes alcancem melhora sustentada no controle glicêmico, evidenciado por diminuição dos níveis de HbA1c ou por uma diminuição sustentada da taxa de episódios hipoglicêmicos.

A agência de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) da Austrália, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), publicou em 2015 relatório mencionando que as evidências obtidas de ensaios clínicos randomizados não apoiam conclusivamente a superioridade dos benefícios clínicos da terapia com BISI em relação ao método tradicional (MDI) em pacientes com DM-1. Apenas as evidências de estudos observacionais indicaram que a terapia com BISI em crianças e adultos pode alcançar melhor controle glicêmico, melhorar a qualidade de vida e ter um menor risco de hipoglicemia grave. O relatório menciona, entretanto, que estudos observacionais oferecem maior risco de viés, cujos resultados devem ser interpretados com cautela. Para mulheres grávidas, ensaios clínicos e estudos observacionais não mostraram benefício do uso da BISI em comparação com MDI em resultados maternos ou fetais. O uso desse dispositivo pode não ser custo-efetivo para a maioria dos pacientes com DM-1. Embora o relatório não tenha constatado superioridade para benefícios clínicos, o uso da BISI promove melhor qualidade de vida, como maior flexibilidade com as refeições e tempos de sono; maior participação em atividades sociais, escolares e esportivas; e maior participação no emprego. Dessa forma, considera que existem benefícios adicionais ao usar BISI em vez de MDI em

subgrupos de pacientes específicos. Baseado na análise feita pela PBAC, o governo australiano disponibiliza a terapia com BISI para famílias de baixa renda sem seguro de saúde privado que tenham crianças com DM-1 menores de 18 anos que não alcançam controle glicêmico com a terapia tradicional (MDI), através do Programa de Bomba de Insulina de Diabetes Tipo 1. E planejam contemplar mulheres grávidas e que planejam engravidar e adultos com HbA1c inicialmente alta ou hipoglicemia grave e/ou imprevisível.

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), órgão público do serviço de saúde do Canadá, publicou em 2015 relatório sobre eficácia clínica, custo-efetividade e diretrizes clínicas acerca do uso de BISI para adultos com DM-1. Tal relatório concluiu que as evidências são incertas em relação a eficácia clínica e custo-efetividade da BISI versus MDI em pacientes adultos ou em mulheres grávidas com DM1. Conforme orientação das diretrizes canadenses, o controle glicêmico em adultos com DM-1 pode ser alcançado com ambos, BISI ou MDI.

8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O Ministério da Saúde dispõe de linha de cuidado aos portadores de DM-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 - MDI). As insulinas disponíveis pelo SUS são: insulina de ação intermediária ou lenta (insulina NPH humana ou análogas de longa duração) e insulina de liberação rápida ou ultrarrápida (regular humana ou análogas de ação rápida). O SUS disponibiliza aos portadores de DM-1, através do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, seringas com agulha acoplada, lancetas e fitas reagentes para monitorização da glicemia.

Em relação aos produtos para saúde demandados pela ação (bomba de infusão de insulina (BISI) e sistema de monitorização contínua de glicemia), apesar de aprovados pela ANVISA para uso no Brasil, não estão disponíveis no SUS. As evidências que justificam a não incorporação no SUS dos produtos para saúde pleiteados foram explicitadas acima e estão mais detalhadas no Relatório de

Recomendação Nº 375 de Setembro de 2018 e no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Diabetes Mellitus tipo 1, do Ministério da Saúde, de março de 2018.

9) Custo do tratamento

Os custos referentes à terapia já se encontram disponibilizados no corpo do processo.

10) Esclarecimentos adicionais solicitados à parte autora da ação:

Considerando as perguntas formuladas e as informações disponíveis na petição, foram solicitadas informações adicionais para subsidiar este parecer. As informações adicionais solicitadas foram as seguintes:

a. Cópias de exames de hemoglobina glicosilada (Hb Glicada) dos últimos 12 meses. Resultado: As informações foram parcialmente encaminhadas. Observa-se que houve redução da Hb glicada de 9,0% em 10/09/18 para 8,0% em 29/11/18, período em que, segundo informações nos autos, se deu o uso da tecnologia demandada (bomba de infusão de insulina + monitoramento contínuo da glicemia).

Em 20/05/14: Hb glicada 12,0%.

Em 28/09/14: Hb glicada 11,7%

Em 01/10/15: Hb glicada: 10,6%.

Em 10/09/18: Hb glicada 9,0%.

Em 29/11/18: Hb glicada: 8,0%.

De 26 de novembro a 21 de dezembro - Hb glicada estimada: 6,9%

A despeito da redução observada na Hb glicada, esta não tem significado clínico. Considerando a meta de Hb glicada < 7,0%, estabelecida pela Sociedade Brasileira de Diabetes e pela Sociedade Americana de Diabetes, conclui-se que não se obteve controle do diabetes com o uso da tecnologia demandada (bomba de infusão de insulina + monitoramento contínuo da glicemia). Hb glicada persistentemente acima de 7,0% denota descontrole do diabetes e risco de comprometimento de órgãos alvo em longo prazo.

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

nat.ceara@tjce.jus.br

b. Relatório detalhado, de preferência em planilha, demonstrando níveis glicêmicos diários nos meses de agosto, setembro, outubro e novembro de 2018.

Resultado: As informações foram parcialmente encaminhadas. Os registros de monitoramento glicêmico dos meses de setembro, outubro e novembro foram encaminhados de forma incompleta (setembro e novembro/18) ou não foram encaminhados (outubro/18). Por outro lado, foram encaminhados os registros glicêmicos de parte do mês de dezembro (01 a 19 de dezembro). Hipoglicemias nível 2 (< 54 mg/dL) foram evidenciadas nos seguintes dias e horas:

Agosto (01 a 30/08/18 - 30 dias)

(01 episódio de hipoglicemia)

Em 18/08/18: 52 mg/dL as 03:31

Setembro (03 a 19/09 - 17 dias)

(07 episódios de hipoglicemia)

Em 05/09/18: 52 mg/dL as 20:57

Em 06/09/18: 52 mg/dL as 12:12

Em 07/09/18: 51 mg/dL as 12:15

Em 10/09/18: 46 mg/dL as 15:52

Em 11/09/18: 49 mg/dL as 10:15

Em 14/09/18: 44 mg/dL as 09:33

Em 17/09/19: 47 mg/dL as 10:05

Outubro - Dados não fornecidos

Novembro (26 a 29/11 - 4 dias)

(05 episódios de hipoglicemia)

Em 27/11/18: 47 mg/dL as 17:00

Em 27/11/18: 52 mg/dL as 21:00

Em 28/11/18: 48 mg/dL as 18:30

Em 28/11/18: 40 mg/dL as 23:00

Em 29/11/18: 40 mg/dL as 06:30

Dezembro (07 a 21/12 - 15 dias)

(12 episódios de hipoglicemia)

Em 07/12/18: 44 mg/dL as 12:00
Em 08/12/18: 40 mg/dL as 16:00
Em 09/12/18: 49 mg/dL as 14:00
Em 10/12/18: 49 mg/dL as 16:00
Em 10/12/18: 40 mg/dL as 18:00
Em 11/12/18: 51 mg/dL as 17:30
Em 12/12/18: 44 mg/dL as 17:00
Em 12/12/18: 40 mg/dL as 21:00
Em 16/12/18: 40 mg/dL as 17:00
Em 17/12/18: 40 mg/dL as 19:00
Em 18/12/18: 40 mg/dL as 15:00
Em 19/12/18: 40 mg/dL as 09:00

Constata-se que houveram mais episódios de hipoglicemia grau 2 durante o uso da tecnologia demandada (bomba de infusão de insulina + monitoramento contínuo da glicemia) do que anteriormente.

c. Relatório de glicemias e doses de insulina aplicadas emitido pelo sistema Paradigm Veo - MedTronic nos meses de outubro e novembro de 2018.

Resultado: As informações foram encaminhadas.

d. Esclarecimentos sobre diferenças, vantagens e desvantagens entre os equipamentos da Roche e da MedTronic.

Resultado: As informações foram encaminhadas.

e. Referências bibliográficas que subsidiem a afirmação "... a Bomba de Infusão Contínua de Insulina 640G é o tratamento Padrão Ouro ..."

Resultado: De acordo com as informações encaminhadas, não é possível afirmar que a Bomba de Infusão Contínua de Insulina 640G é o tratamento Padrão Ouro para DM-1.

11) Sobre as perguntas formuladas

a) Há protocolos clínicos e terapêuticos, no âmbito do Ministério da Saúde, para o tratamento da enfermidade que acomete a parte autora? Justificar a conclusão à luz da chamada "medicina das evidências";

Resposta: Sim. No site da CONITEC consta disponível a íntegra do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento de Diabetes Mellitus tipo 1 (Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 08 - 16/03/2018). Contudo, o referido PCDT não recomenda o uso de sistemas de infusão de insulina ou sistemas de monitoramento contínuo da glicemia para pacientes com DM-1. Tal decisão baseia-se em dados da literatura que revelam benefícios de pequena magnitude que não justificam os custos da tecnologia em comparação à terapêutica corrente disponível.

b) Quais as diretrizes nacional e internacional quanto ao uso do medicamento/tratamento requerido pela parte autora?

Resposta: Na abordagem do tratamento de DM-1, os principais documentos de referência são: (1) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento de Diabetes Mellitus tipo 1, do Ministério da Saúde, de março de 2018; (2) Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017-2018; (3) Standards of Medical Care in Diabetes - 2019, American Diabetes Association.

c) O protocolo nacional para o tratamento da moléstia da parte autora está em consonância com a diretriz/protocolo internacional? Sendo negativa a resposta, informar o motivo?

Resposta: Sim.

d) Considerando a resposta dada ao quesito anterior, na opinião do Órgão consultado, levando em conta a relação custo-benefício (montante dos gastos dispendidos com o

protocolo atual x benefícios da atualização desse, inclusive os de caráter preventivo), seria recomendável a alteração da diretriz praticada como forma de atender adequadamente demandas de igual natureza, ou de promover a realização eficiente da correlata despesa pública?

Resposta: O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento de Diabetes Mellitus tipo 1, do Ministério da Saúde e as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017-2018 estão atualizadas e com as melhores evidências sobre o tema.

e) O medicamento/tratamento requerido pela parte autora possui aprovação pela ANVISA?

Resposta: Sim.

f) Conforme o quadro de saúde apresentado pela parte autora, sendo positiva a resposta ao quesito ##, indaga-se, no caso de estar referida parte submetida ao citado protocolo, se esta estaria a sofrer algum prejuízo no resguardo a seu direito à saúde caso se valesse do tratamento disponibilizado pelo setor público? Se a resposta for afirmativa, esclarecer e justificar;

Resposta: Não.

g) Considerando as respostas aos quesitos anteriores, pode-se afirmar que o tratamento/medicamento requerido na inicial é de fato imprescindível à garantia da saúde ou da dignidade da parte requerente?

Resposta: Não.

12) Considerações finais:

Não há evidências científicas consistentes no momento que demonstre superioridade (maior eficácia e maior segurança) do uso de sistemas eletrônicos de infusão de insulina e monitorização contínua de glicemia em relação ao tratamento

clássico com múltiplas doses de insulina associado ao monitoramento capilar da glicemia em crianças com DM-1. As informações adicionais solicitadas sobre o paciente permitiram concluir que: (1) não se obteve controle do diabetes com o uso da tecnologia demandada (bomba de infusão de insulina + monitoramento contínuo da glicemia) e já em uso pelo paciente; (2) houve um aumento no número de hipoglicemias nível 2 durante o período em que o paciente fez uso da tecnologia demandada (sistema eletrônico de infusão de insulina e monitorização contínua de glicemia); (3) não é possível afirmar que a Bomba de Infusão Contínua de Insulina 640G é o tratamento Padrão Ouro para DM-1.

13) Referências

1. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Informações Técnicas – Tecnovigilância. Alerta 2502 - Medtronic - Bomba de Insulina Minimed 640G – Botões do dispositivo podem se tornar difíceis de pressionar ou irresponsivos ao toque. Disponível em:
<http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=33868&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=alerta-2502-tecnovigilancia-medtronic-bomba-de-insulina-minimed-640g-botoes-do-dispositivo-podem-se-tornar-dificéis-de-pressionar-ou-irresponsivos-ao-&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=4104347&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_type=content>. Acesso em 26 de janeiro de 2019.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação - Bomba de infusão de insulina no

tratamento de segunda linha de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) – setembro/2018. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_BombaInfusaoInsulina_DiabetesI.pdf>. Acesso em 25 de janeiro de 2019.

3. BRASIL. Portaria nº 38 de 11 de setembro de 2018. Disponível em: <<http://www.brasilsus.com.br/images/portarias/setembro2018/dia12/portaria38.pdf>>. Acesso em 25 de janeiro de 2019.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas/ Produtos para Saúde. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/25351372313201764/>>. Acesso em 23 de agosto de 2018.
5. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Consultas Públicas 2018 – Encerradas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas-2018-encerradas>>. Acesso em 23 de agosto de 2018.
6. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_BombaInfusao_Insulina_CP08_2018.pdf>. Acesso em 23 de agosto de 2018.
7. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolos e Diretrizes. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_DM_2018.pdf>. Acesso em 23 de agosto de 2018.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde. Disponível em: <<http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>>. Acesso em 23 de agosto de 2018.
9. 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.

10. Association AD. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S64-S74.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Diabetes Tipo 1 – março/2018. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/PCDT_DM_2018.pdf>. Acesso em 25 de janeiro de 2019.
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care* 2019;42 (Suppl. 1).
13. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE – NICE. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. Technology appraisal guidance [TA151]. Published date: 23 July 2008. Reviewed in: May 2011. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta151>>. Acesso em 26 de janeiro de 2019.
14. AUSTRALIAN GOVERNMENT. DEPARTMENT OF HEALTH, PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). Post-market Review Products Used in the Management of Diabetes. Report to Government. Stage 2: Insulin Pumps. February 2015. Disponível em: <<http://www.pbs.gov.au/reviews/diabetes-files/final-insulin-pumps-report.pdf>>. Acesso em 25 de janeiro de 2019.
15. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH – CADTH. Rapid Response Report. Insulin Pumps for Adults with Type 1 Diabetes: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness and Guidelines. Ottawa: CADTH, 10 December 2015. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/dec-2015/RC0731_Insulin%20pumps_Final.pdf>. Acesso em 25 de janeiro de 2019.
16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.