



## SUMÁRIO

### NOTA TÉCNICA NÚMERO 223

**Solicitante:** Alda Maria Holanda Leite 03ª Vara da Infância e Juventude.

**Número do processo:** 0202285-15.2015.8.06.0001

**Data:** 08/02/2019

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

TÓPICO	Pág.
1. Tema -----	02
2. Considerações teóricas-----	02
3. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	04
4. Sobre a liberação na ANVISA-----	08
5. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	09
6. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público -----	09
7. Custo da medicação-----	10
8. Conclusões (respostas aos quesitos) -----	12
9. Referências-----	16



## NOTA TÉCNICA 223

**1) Tema: o uso de análogos de insulina de ação rápida e de longa duração em um caso de uma criança com diabetes tipo 1.**

**2) Considerações teóricas**

Segundo o PCDT de 15 de março de 2018 do Ministério da Saúde para o tratamento do diabetes tipo 1 (DM 1):

“O diabetes mellitus tipo 1 (DM1), também conhecido como diabetes mellitus insulino-dependente ou diabetes mellitus de aparecimento juvenil, é um transtorno endócrino caracterizado por hiperglicemia devido à destruição de células beta, geralmente levando a deficiência absoluta de insulina. A hiperglicemia crônica do diabetes pode levar a danos multiorgânicos, resultando em complicações renais, neurológicas, cardiovasculares e outras graves.

O DM1 é subdividido em dois tipos: 1A (autoimune) e 1B (idiopático). A forma autoimune é devido à destruição imunomediada de células betapancreáticas e a forma idiopática por não haver uma etiologia conhecida. No entanto, a classificação etiológica do DM1 nem sempre é possível, pois a avaliação dos auto anticorpos dificilmente está disponível nos centros de diagnóstico.

Trata-se de uma doença de grande relevância, principalmente porque o não tratamento ou o seu agravamento pode levar a desfechos graves como a morte e a complicações macro e microvasculares, oculares, renais e neurológicas. A retinopatia diabética, por exemplo, tem sido apontada como a principal causa de cegueira adquirida na população. A nefropatia diabética está associada ao aumento da mortalidade sendo uma causa importante de insuficiência renal crônica e hemodiálise no Brasil. A neuropatia diabética, por sua vez, leva à diminuição de



sensibilidade na pele e assim, maior risco de lesões e infecções, além de poder levar à dor neuropática, que pode ser intensa, incapacitante e de difícil tratamento. Entre as complicações macrovasculares temos principalmente aquelas de ordem cardiovascular, responsáveis por mais de 75% das internações hospitalares e por cerca de 80% da mortalidade em pacientes diabéticos.

A incidência do DM1 está aumentando em todo o mundo, mas apresenta uma grande variabilidade de acordo com o país ou região geográfica. No geral, esta corresponde a 7-12% dos casos de DM no mundo, e é o principal tipo de diabetes entre os jovens, correspondendo a  $\geq$  85% de todos os casos de diabetes em pacientes menores de 20 anos, no mundo. Estima-se que existam mais que meio milhão de crianças (entre 0 e 14 anos de idade) vivendo com DM1. O Brasil ocupa o 3o lugar no ranking mundial com 88.300 crianças e adolescentes com DM1.

O diabetes representa um crescente problema de saúde pública, devido à sua natureza crônica, à gravidade das complicações e aos meios necessários para controlá-las, tornando-se uma doença muito onerosa tanto para os pacientes e suas famílias como para os sistemas de saúde. E conseqüentemente, tem gerando um aumento da utilização dos serviços de saúde e perda de produtividade. A maioria dos países gasta com diabetes cerca de 5% a 20% da sua despesa total em saúde, fazendo do diabetes um desafio para os sistemas de saúde e um obstáculo ao desenvolvimento econômicos sustentável. Em 2017, a despesa total de saúde com diabetes totalizou USD 29,3 bilhões (ID 44,8 bilhões), correspondendo a 4% de o total gasto em todo o mundo.

Em relação ao DM 1 no Brasil, foram gastos aproximadamente US\$ 1.319,15 milhões entre 2008 e 2010, sendo a maioria relacionados à insulino-terapia e aos itens para o monitoramento da glicose no sangue. Em 2017, aproximadamente 4,0 milhões de pessoas (entre 20 e 79 anos de idade) morreram devido às complicações do diabetes no mundo, o que equivale a uma morte a cada oito segundos. Destas mortes, 108.587 ocorreram no Brasil. No entanto, a importância do diabetes como causa de morte é subestimada no Brasil porque



geralmente esses indivíduos morrem em decorrência das complicações da doença e a causa da morte relatada não é o diabetes propriamente dito.”

### 3) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Com relação às terapias propostas pelo médico assistente do paciente, e sua dispensação no âmbito do SUS, temos a relatar:

A **insulina Degludeca**, conforme a Resolução da CIB/CE nº 171/2018, faz parte dos componentes da Assistência Farmacêutica Secundária do Estado do Ceará. Este medicamento tem financiamento bipartite (Estadual + Municipal), sendo o município de residência do paciente o responsável por sua programação e dispensação.

Vale ressaltar que, apesar de constar na relação dos medicamentos da atenção farmacêutica secundária do Estado do Ceará, o uso da insulina Degludeca - uma insulina análoga de longa duração - não foi incorporado pela CONITEC ao PCDT do MS de 15 de Março de 2018, destinado ao tratamento de pacientes com diabetes tipo 1.

De fato, segundo este PCDT:

**“A não recomendação de uso das análogas de longa duração ao invés da insulina NPH para o tratamento de pacientes com DM tipo 1 está de acordo com o relatório da CONITEC que tratou do assunto e foi embasada na ausência de evidência qualificada de segurança e/ou efetividade que justifique sua recomendação mesmo em subgrupos específicos de pacientes com DM tipo 1. Os estudos que embasam essa decisão estão adequadamente citados e descritos nos dois documentos (PCDT e relatório da CONITEC).”**

Ressalte-se, entretanto, que a insulina Degludeca, aplicada ao caso específico, traria (ao menos em tese) a vantagem de provavelmente reduzir o



número de aplicações diárias de insulina de longa ação o que, em se tratando do caso de uma criança, traz evidentes ganhos psicológicos.

No que diz respeito às **insulinas de ação rápida, nas formas Apidra® (glulisina), NovoRapid® (asparte) e Humalog® (lispro)**, estas estão previstas no PCDT do Ministério da Saúde para o tratamento do DM 1, de 15 de Março de 2018 , **para casos específicos**. Conforme descrito neste PCDT, há evidências sobre a comparabilidade, eficácia e segurança destas 3 formas de insulinas de ação rápida. Considerando este fato, passou-se então a ser utilizada a nomenclatura **“Insulinas Análogas de Ação Rápida”** nas licitações estaduais e federais no sentido de incentivar a ampla concorrência sem causar prejuízos ao tratamento do paciente.

As **“Insulinas Análogas de Ação Rápida”** (qualquer uma das 3 apresentações propostas pelo médico assistente do paciente) são disponibilizadas no âmbito do serviço público através de duas formas distintas de financiamento.

A saber:

1. Conforme disposto na Portaria Estadual e resolução CIBCE nº 172/2018: o financiamento para a referida resolução é de responsabilidade das esferas estadual e municipal. **Ressalte-se ainda que, conforme esta CIB/CE, a responsabilidade pela programação e dispensação destes medicamentos aos pacientes é do município de residência dos mesmos.** Entretanto, os municípios de Fortaleza e Sobral não aderem à compra centralizada dos itens da Assistência Farmacêutica Básica (Resoluções CIBCE nº 169 e 170/2018) e Secundária (Resoluções CIBCE nº 171 e 172/2018).
2. Conforme disposto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas aprovado pela Portaria Conjunta nº 08, de 15 de março de 2018, as **“Insulinas Análogas de Ação Rápida”** são também disponibilizadas através do Componente Especializado da



Assistência Farmacêutica – CEAF sendo um medicamento de aquisição centralizada do Ministério da Saúde (Grupo 1A – Portaria GM/MS 1554/2013).

Apesar da dupla forma de financiamento e de seu uso estar previsto no âmbito do PCDT do Ministério da Saúde para o tratamento do DM 1, a prescrição das “Insulinas Análogas de Ação Rápida” (**Apidra®**, **NovoRapid®** ou **Humalog®**), conforme orientação do próprio PDCT, não deve ser indiscriminada, devendo estar restrita a determinados grupos de pacientes que satisfaçam a determinadas condições específicas.

A seguir as orientações constantes no PCDT:

**“Para o uso das insulinas análogas de ação rápida, os pacientes também devem apresentar todas as seguintes condições descritas em laudo médico, além dos critérios de inclusão descritos acima:**

**- Uso prévio de insulina regular por pelo menos três meses;**

**- Acompanhamento regular (mínimo duas vezes ao ano) com endocrinologista sempre que possível; na ausência de endocrinologista, ter acompanhamento regular com médico clínico com experiência no tratamento de DM 1;**

**- Realização de automonitorização da glicemia capilar (AMG) no mínimo três vezes ao dia;**

**- Apresentação, nos últimos três meses, de pelo menos um dos critérios abaixo após terem sido excluídos fatores causais para as hipoglicemias (redução de alimentação sem redução da dose de insulina, exercício físico sem redução da dose de insulina, revisão dos locais de aplicação de insulina, uso de doses excessivas de insulina, uso excessivo de álcool):**

**l) uma hipoglicemia grave (definida pela necessidade de auxílio de um terceiro para sua resolução);**



**II) Hipoglicemias não graves repetidas (definidas como dois episódios ou mais por semana) caracterizadas por episódios de glicemia capilar <54 mg/dL com ou sem sintomas ou <70 mg/dL acompanhado de sintomas (tremores, sudorese fria, palpitações e sensação de desmaio);**

**III) Hipoglicemias noturnas repetidas (definidas como mais de um episódio por semana).**

**Para a manutenção da terapia com as insulinas análogas de ação rápida, o paciente deverá cumprir todos os critérios abaixo:**

- Manutenção do acompanhamento regular;**
- Manutenção da automonitorização;**
- Melhora dos episódios de hipoglicemia (espera-se redução de aproximadamente 30% no número de episódios, considerando dados do período em que o paciente utilizava a insulina regular). “**

Além dos critérios especificados no PCDT o paciente (ou responsável) deve ter em mãos os documentos exigidos pela Portaria GM/MS 1554/2013 (comprovante de residência, CPF, identidade, cartão nacional de saúde, laudo para solicitação, avaliação e autorização de medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica – LME e prescrição médica).

A dispensação destes medicamentos ocorre nos municípios do interior e, em Fortaleza, nas unidades de referência do Estado.



#### 4) Sobre a liberação pela ANVISA

Seguem abaixo os registros na ANVISA de todos os medicamentos propostos pelo médico assistente.

Nome do Produto	Princípio Ativo	Registro	Nome da Empresa Detentora do Registro - CNPJ	Vencimento
BASAGLAR	INSULINA GLARGINA	112600194	ELI LILLY DO BRASIL LTDA - 43.940.618/0001-44	05/2022
GLARGILIN	INSULINA GLARGINA	133480001	BIOMM SA - 04.752.991/0001-10	07/2023
LANTUS	INSULINA GLARGINA	113000285	SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA - 02.685.377/0001-57	11/2020
SOLIQUA	INSULINA GLARGINA, lixisenatida	113001164	SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA - 02.685.377/0001-57	07/2022
TOUJEO	INSULINA GLARGINA	113001154	SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA - 02.685.377/0001-57	06/2020
TRESIBA	INSULINA DEGLUDECA	117660029	NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA - 82.277.955/0001-55	02/2019
XULTOPHY	INSULINA DEGLUDECA, liraglutida	117660033	NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA - 82.277.955/0001-55	04/2022
<input type="checkbox"/> LEVEMIR	INSULINA DETEMIR	117660019	NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA - 82.277.955/0001-55	fev/20
<input type="checkbox"/> ADMELOG	INSULINA LISPRO	113001200	SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA - 02.685.377/0001-57	set/23
<input type="checkbox"/> HUMALOG	INSULINA LISPRO	112600008	ELI LILLY DO BRASIL LTDA - 43.940.618/0001-44	jun/21
<input type="checkbox"/> HUMALOG MIX	INSULINA LISPRO	112600179	ELI LILLY DO BRASIL LTDA - 43.940.618/0001-44	ago/21
FIASP	INSULINA ASPARTE	117660035	NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA - 82.277.955/0001-55	mai/23
<input type="checkbox"/> NOVOMIX 30	INSULINA ASPARTE	117660017	NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA - 82.277.955/0001-55	abr/22
<input type="checkbox"/> NOVORAPID	INSULINA ASPARTE	117660016	NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA - 82.277.955/0001-55	dez/20
APIDRA	INSULINA GLULISINA	113000969	SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA - 02.685.377/0001-57	fev/20

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

nat.ceara@tjce.jus.br





## 5) Sobre a incorporação pela CONITEC

As “Insulinas Análogas de Ação Rápida” (Lispro, Asparte, Glulisina) estão incorporadas ao Sistema Único de Saúde no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica- CEAF para Diabetes Mellitus Tipo I.

Quanto às insulinas de ação prolongada,

**“A CONITEC, em sua 73ª reunião ordinária, no dia 6 de dezembro de 2018, recomendou a não incorporação ao SUS de insulinas análogas de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca) para diabetes mellitus tipo 1. Considerou-se que não há diferença clinicamente significativa no controle glicêmico entre tais tecnologias e a já disponibilizada no SUS (no caso a insulina NPH), e que a avaliação da segurança (incluindo eventos de hipoglicemia) restou prejudicada devido à heterogeneidade de critérios entre os estudos e que desfechos importantes não foram avaliados em longo período. Além disso, ponderou-se o elevado impacto econômico em um potencial incorporação destes medicamentos, o que sugere ineficiência no tratamento e pode prejudicar a sustentabilidade do SUS. Enfatiza-se que, no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1, o investimento em proporção e educação em saúde, em conjunto com a terapia medicamentosa já disponibilizada no SUS, mostram-se mais efetivos para melhorar a qualidade de vida da população.”**

Por fim, a matéria foi disponibilizada em consulta público.

Não obstante, conforme já explicitado nesta NT, as insulinas de longa ação glargina (Lantus) e Degludeca fazem parte da relação dos medicamentos disponibilizados pela atenção secundária do Estado do Ceará.



#### 6) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Diabetes Mellitus Tipo I foi publicado conforme Portaria Conjunta nº 08, de 15 de março de 2018 no qual disponibiliza as “insulinas análogas de ação rápida”.

#### 7) Custo dos medicamentos

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento/ ANO
Humalog® CX c/ 5	R\$ 159,09	R\$180,34	R\$ 127,03	R\$120,10	R\$1442,72
<b>PF:</b> Preço de fábrica <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor <b>PMG:</b> preço máximo ao governo					


Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento/ ANO



NovoRapid® cx c/ 5	R\$ 192,60	R\$218,33	R\$ 153,77	R\$145,55	R\$1746,64
<b>PF:</b> Preço de fábrica <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor <b>PMG:</b> preço máximo ao governo					

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento/ ANO
Apidra® cx c/ 1	R\$ 24,34	R\$27,59	R\$ 19,43	R\$91,96	R\$1103,6
<b>PF:</b> Preço de fábrica <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor <b>PMG:</b> preço máximo ao governo					

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento/ ANO
Lantus® cx c/ 3	R\$ 62,89	R\$71,29	R\$ 50,21	R\$59,40	R\$712,90

 <p><b>TJCE</b> Tribunal de Justiça do Estado do Ceará</p>	 <p><b>NAT-JUS</b> Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário</p>
	<p><b>PF:</b> Preço de fábrica  <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor  <b>PMG:</b> preço máximo ao governo</p>

O cálculo para custo de tratamento foi realizado considerando a prescrição médica que consta nos autos:

- Lantus (insulina análoga de ação longa) - 8UI/dia
- Apidra (insulina análoga de ação rápida) -11UI/dia

## 8) Conclusões (respostas aos quesitos)

- 8.1) Qual o tratamento disponibilizado pelo sistema público para a doença que acomete o autor?

**Resposta:** O SUS disponibiliza mais comumente duas formas de insulina – ambas aplicadas diariamente no paciente - para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 1. A insulina NPH (de ação mais prolongada e que objetiva garantir uma insulinemia basal) e a insulina regular (de ação mais imediata, que visa corrigir alterações mais agudas dos níveis glicêmicos, como as provocadas pelas refeições). Para o caso em questão estão sendo solicitadas insulinas de ação mais prolongada que a insulina NPH (Lantus ou Degludeca) e também de ação mais imediata que a regular (Humalog, Apidra ou Novorapid). Em tese, o objetivo da prescrição destas formas de insulina mais modernas seria o conforto na aplicação (menos doses diárias, o que para uma criança é algo relevante), o de diminuir a incidência de efeitos adversos (sobretudo das hipoglicemias) e de se obter um melhor controle metabólico da doença (com o intuito de evitar suas complicações tardias).



8.2) As substâncias listadas na ação são aprovadas pela ANVISA (ou outros órgãos reguladores) e incorporadas ao SUS?

**Resposta:** Todas as substâncias propostas como terapia são aprovadas pela ANVISA. Porém, até este momento, apenas as insulinas de ação rápida (Humalog, Apidra ou Novorapid) foram incorporadas ao SUS no âmbito do último PCDT do Ministério da Saúde de DM 1 – ainda que apenas para grupos de pacientes específicos (vide item 3, página 6).

Ainda que as insulinas de longa ação (Lantus e Degludeca) ainda não tenham sido incorporadas ao SUS no âmbito do PCDT – e que o parecer preliminar de incorporação da 73ª reunião ordinária de 7 de Dezembro de 2018 expedido pela CONITEC lhes tenha sido desfavorável – estas medicações já constam na lista de medicamentos da Atenção Farmacêutica Secundária do Estado do Ceará (Resolução CIB/CE 171 de 2018), sendo destinadas a grupos específicos de pacientes com diabetes melitus tipo 1 de mais de difícil controle e com mais efeitos colaterais (hipoglicemias).

8.3) Qual o fundamento para indeferimento do registro na Anvisa, se for o caso?

**Resposta:** Não é o caso pois todos os fármacos já foram aprovados pela ANVISA.

8.4) Há procedimento com pedido de registro dos medicamentos na ANVISA (se aplicável)?

**Resposta:** Não, uma vez que todos os medicamentos propostos já são aprovados pela ANVISA.



8.5) Há, no mercado nacional, produto (s) que substitua (m) o solicitado?

**Resposta:** conforme já especificado, o SUS disponibiliza opções terapêuticas mais comumente utilizadas (insulinas NPH e regular). Contudo, estas opções podem não constituir a terapia ideal para grupos selecionados de pacientes. Ademais, o SUS também disponibiliza para casos específicos – através de mecanismos diversos de financiamento – a integralidade da terapia proposta pelo médico assistente do paciente.

8.6) Existem estudos que comprovam a eficácia das referidas drogas, e qual o índice de cura, assim como ha possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente?

**Resposta:** Sim, é tanto que a CONITEC já incluiu no último PCDT do Ministério da Saúde a possibilidade de fornecer as insulinas de ação rápida (**Humalog, Apidra ou Novorapid**) para grupos de pacientes específicos. No que diz respeito às insulinas de longa ação (Lantus e Degludeca) a CONITEC considera os resultados de eficácia mais duvidosos. Apesar disso, estas duas últimas medicações já foram incluídas na relação dos medicamentos da Atenção Secundária do Estado do Ceará.

8.7) Caso positivo, aplica-se a situação da demandante?

**Resposta:** Faltam informações relevantes no laudo do médico assistente (elaborado no ano de 2015) para que sejam inequívocos os critérios que permitam a utilização das insulinas de ação rápida. Estes critérios – que constam no PCDT do Ministério da Saúde (de Março de 2018) para o tratamento da diabetes do tipo 1 - encontram-se relacionados na página 6 (item 3) desta nota técnica. O relatório do médico assistente é omissivo em relação às terapias anteriormente instituídas, aos efeitos colaterais apresentados pelo paciente frente a estas terapias, bem como em relação a sua adesão ao tratamento, a frequência do seu



acompanhamento e a forma de monitorização de suas glicemias. Estes critérios também possibilitariam um melhor julgamento de valor em relação à necessidade de utilização das formas de insulina de longa ação propostas pelo médico assistente (Lantus ou Degludeca). Ressalte-se que a expedição do laudo do médico assistente se deu cerca de 3 anos ANTES da elaboração do PCDT sobre DM 1 do Ministério da Saúde. Assim sendo, é compreensível que estas informações não tenham sido detalhadas pelo médico assistente em sua forma adequada.

8.8) 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?)

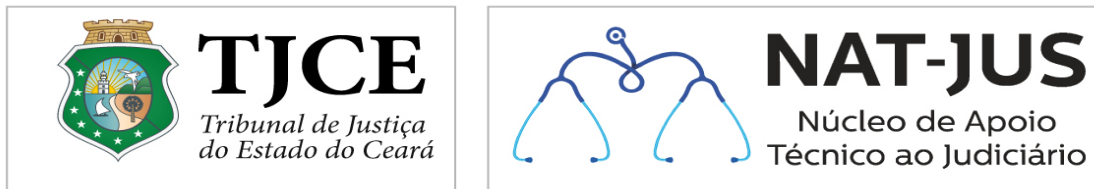
**Resposta:** Conforme já explicitado, existem as demais opções ofertadas pelo SUS (Insulinas NPH e regular) de preços mais modestos, porém julgados como alternativas insatisfatórias pelo médico assistente do paciente. Os preços das terapias propostas estão explicitados no item 7 (“custo dos medicamentos”). O SUS, conforme já explicitado, também disponibiliza a terapia proposta pelo médico assistente do paciente para casos selecionados.

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

**Resposta:** Os medicamentos propostos são produzidos no Brasil e não dependem de importação.

8.10) Qual o prazo necessário para seu fornecimento?

**Resposta:** Uma vez que todos os medicamentos propostos são fornecidos pelo SUS, o prazo necessário para sua aquisição é decorrente apenas dos trâmites burocráticos de processos de licitação.



8.11) Existe alguma outra observação a ser feita?

**Resposta:** Sim. Como o relatório do médico assistente data de 2015, é compreensível que as informações requeridas pelo PCDT de DM 1 do Ministério da Saúde de 2018 não tenham sido detalhadas de forma satisfatória por aquela ocasião.

Assim sendo, sugerimos a este juízo que questione ao médico assistente sobre que critérios embasam a terapia por ele proposta e se estes critérios estão de acordo (ou não) com os estipulados no âmbito do PCDT de Diabetes tipo 1 do Ministério da Saúde de março de 2018.





## 9) Referências

1. RENAME, Brasília, 2018.
2. BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sus. Ministério da Saúde (Comp.). **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diabetes Mellitus Tipo I** 2018. Disponível em: <  
[http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/PCDT\\_DM\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/PCDT_DM_2018.pdf)>.  
Acesso em: 08 fev.2019
3. Resolução CIB-CE nº 169/2018.
4. Resolução CIB-CE nº 171/2018.