



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

RESPOSTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Henrique Mendonça Schvartzman

PROCESSO Nº.: 0081180016461

CÂMARA/VARA: Vara Única

COMARCA: Bonfim

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: H.M.L

IDADE: 04 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamentos (Insulina Humalog refil, Insulina Tresiba® caneta de 100UI/ml de 3ml/mês; Accu-chek Active; Lancetas Accu-Chek SoftClix II, Agulhas descartáveis Novofine 4mm)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): Diabetes Mellitus Tipo 1

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção terapêutica substituta à opção terapêutica disponível na rede pública - SUS

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 38994

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2017.000870

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Informações acerca do medicamento solicitado, prazos e procedimentos disponibilizados para o caso do paciente H.M.L.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentação apresentada (relatório de alta datado de 11/02/2018), trata-se de paciente de 04 anos com primodiagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 estabelecido em 06/02/2018 em função da ocorrência de evento de cetoacidose diabética leve resolvida. Consta que na alta foi prescrito o uso de Insulina Degludeca (Tresiba®) 07 unidades pela manhã e insulina Lispro (Humalog®), dosagem conforme resultado de glicemia capilar.

Foi apresentado histórico dos resultados dos exames de monitoramento da glicemia capilar do período de 28/03/2018 a 17/09/2018.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

Consta ainda em relatório médico datado de 19/09/2018, que o paciente faz uso das insulinas Tresiba® e Humalog®, que o mesmo apresentou disglucemias com o uso de insulinas convencionais NPH e regular, e que o paciente está fora da faixa etária indicada pela bula para uso da insulina análoga Glargina disponível na rede pública.

No entanto, a informação do uso de insulinas convencionais é divergente da informação constante no relatório de alta datado de 11/02/2018. A informação sobre a faixa etária indicada na bula, também é divergente, conforme pode ser verificado através das informações constantes na bula e parcialmente transcritas abaixo:

- *“é indicada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 em adultos e também é indicada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 1 em adultos e em crianças com 2 anos de idade ou mais que necessitam de insulina basal (longa duração) para o controle da hiperglicemia”.*

- **“Diabetes tipo 1 – pediátrico (1 a 6 anos)**

Um estudo de 24 semanas de grupo paralelo foi conduzido em 125 crianças com diabetes mellitus tipo 1, com idades entre 1 a 6 anos (61 crianças de 2 a 5 anos no grupo da insulina glargina e 64 crianças de 1 a 6 anos no grupo insulina NPH), comparando insulina glargina administrada uma vez ao dia pela manhã à insulina NPH administrada uma ou duas vezes ao dia como insulina basal. Ambos os grupos receberam insulina em bolus antes das refeições”.

- **“Idade e sexo:** *não existem informações sobre o efeito da idade e do sexo sobre o perfil farmacocinético da insulina glargina. No entanto, em vários estudos clínicos, as análises dos subgrupos baseadas na idade e sexo não indicaram qualquer diferença na segurança e eficácia nos pacientes tratados com insulina glargina quando comparados à população total do estudo. O mesmo ocorre em pacientes tratados com insulina NPH”.*

- **“Crianças:** *a farmacocinética em crianças de 2 a menos de 6 anos de idade com diabetes mellitus tipo 1 foi avaliada em um estudo clínico (ver Propriedades farmacodinâmicas). Os níveis plasmáticos “mínimos” de insulina glargina e seus principais metabólitos M1 e M2 foram medidos em crianças tratadas com insulina*



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

glargina, revelando padrões de concentração plasmática similares aos dos adultos, e, não demonstrando evidências de acúmulo de insulina glargina ou seus metabólitos com a administração crônica”.

- “Populações especiais, Crianças: LANTUS pode ser administrada em crianças com 2 anos de idade ou mais. Ainda não foi estudada a administração em crianças abaixo de 2 anos de idade.

O perfil de segurança para pacientes menores de 18 anos é semelhante ao perfil de segurança para pacientes maiores de 18 anos.

Não há dados clínicos de segurança disponíveis em pacientes com idade abaixo de 2 anos de idade”.

O diabetes mellitus (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos, ocasionando complicações em longo prazo. A hiperglicemia persistente esta associada a complicações crônicas micro e macrovasculares, aumento de morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade.

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, poligênica, decorrente de destruição das células β pancreáticas, ocasionando deficiência completa na produção de insulina.

O pico de incidência do DM 1 ocorre em crianças e adolescentes, entre 10 e 14 anos, mas pode ocorrer também, menos comumente, em adultos de qualquer idade. Nos adultos, o DM 1 pode ter desenvolvimento lento e progressivo de acordo com a deficiência de insulina. Subdivide-se em DM tipo 1A e DM tipo 1B, a depender da presença ou da ausência laboratorial de autoanticorpos circulantes, respectivamente. Embora a prevalência de DM1 esteja aumentando, corresponde a apenas 5 a 10% de todos os casos de Diabetes Mellitus.

O tratamento do paciente com DM1 é um tratamento complexo em sua prescrição e execução e exige a participação intensiva do paciente quando possível e/ou de um responsável capacitado para tal; inclui necessariamente



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

intervenções não medicamentosas e medicamentosas, que traduzem-se por: educação em diabetes, insulino terapia, monitorização glicêmica, orientação nutricional e prática de exercício físico quando factível.

A educação dos pacientes e familiares para o autocuidado envolve processos de educação sobre: alimentação saudável, contagem de carboidratos, prática de exercícios físicos, identificação e tratamento da hipoglicemia, administração de insulina, insulino terapia intensiva e automonitorização glicêmica. Métodos que avaliam a frequência e a magnitude da hiperglicemia e das hipoglicemias são essenciais no acompanhamento do DM, visando a ajustes no tratamento.

O programa de educação dos pacientes e familiares deve ser compatível com o nível de desenvolvimento cognitivo e adaptado à capacidade intelectual do paciente e/ou familiares. Há estreita ligação entre adesão ao tratamento e controle glicêmico, a medida que a aderência ao tratamento aumenta, a HbA1c diminui.

A insulino terapia é obrigatória no DM1 devido à deficiência absoluta de insulina endógena e medicamentos hipoglicemiantes orais não são recomendados no tratamento do DM1.

O tratamento intensivo do DM1, com três ou mais doses diárias de insulina (de diferentes tipos de ação) ou com sistema de infusão contínua de insulina (bomba de insulina), é eficaz na redução das complicações crônicas advindas do mau controle. O tratamento intensivo pode envolver a aplicação de múltiplas doses de insulina, com diferentes tipos de ação, por meio de seringa, caneta ou bomba de infusão. O tratamento com múltiplas doses de insulina tornou-se bastante prático após o surgimento das canetas (descartáveis ou permanentes), atualmente disponíveis em vários modelos, que permitem o uso de doses de 0,5 unidade de insulina e apresentam comprimentos diferentes de agulha (4, 5, 6, 8 e 12 mm).

Porém, o tratamento intensivo determina maior risco de hipoglicemias,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

incluindo hipoglicemias graves (definidas como episódio de hipoglicemia onde há a necessidade da intervenção de uma terceira pessoa para resolução do quadro e recuperação do paciente). O risco de hipoglicemias graves pode ser três vezes maior quando em tratamento intensivo em comparação ao tratamento não intensivo, sendo um importante fator limitante à eficácia da terapia insulínica intensiva. O ganho de peso também é complicação decorrente do tratamento intensivo.

Todos os pacientes com DM1 devem receber 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 deve incluir uma insulina de ação intermediária ou lenta (insulina humana NPH ou análogas de longa duração) e uma insulina de liberação rápida ou ultrarrápida (regular humana ou insulina análoga de ação rápida), com doses fracionadas em três a quatro aplicações diárias, as quais devem respeitar a faixa etária, peso do paciente, gasto energético diário incluindo atividade física e dieta, levando-se em consideração possível resistência à ação da insulina e a farmacocinética desses medicamentos.

Insulinas de origens suína, bovina ou mista tiveram sua produção descontinuada na maioria dos países frente a produção em larga escala de insulina idêntica à humana por engenharia genética. Comparada às insulinas animais, a insulina humana tem início de ação mais rápido, maior pico e menor duração de efeito. Com objetivo de produzir insulinas de ação mais prolongada do que a da insulina regular, sua molécula foi manipulada, seja pela adição de substâncias ou pela modificação da sequência original de aminoácidos. Assim, as modificações deram origem a insulinas com perfil diferenciado. A insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) caracteriza-se pela adição de uma molécula de protamina, prolongando seu efeito.

As insulinas análogas são compostos sintéticos, produzidos através da



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

modificação da estrutura química da insulina humana a partir de engenharia genética pela técnica de DNA recombinante. Esta tecnologia permite a modificação da sequência de aminoácidos do modelo da insulina humana, resultando em diferentes propriedades farmacocinéticas das análogas. De acordo com o perfil farmacocinético, as insulinas e as análogas podem ser classificadas segundo sua duração de efeito.

As insulinas análogas de longa duração possuem quatro representantes: glargina 100, glargina 300, detemir e **degludeca**. As modificações nas sequências de aminoácidos proporcionam diferentes padrões de solubilidade aos fármacos e conseqüentemente perfis de absorção diferenciados.

Insulina Degludeca, Tresiba®, disponível no Brasil a partir de 2014, fabricada pelo laboratório novo nordisk, não disponível no SUS. É uma insulina análoga de ação ultralonga, é liberada continuamente no organismo, ao longo de até 42 horas, possibilita flexibilidade do horário de aplicação em ocasiões quando não for possível usar Tresiba® no mesmo horário do dia.

O **análogo degludeca** é formado pela modificação da insulina humana por acetilar DesB30 no grupo e-amino de LysB29 com ácido hexadecadioico via um ligante g-L-glutamato.

Até o momento diversos estudos mostram que os análogos de insulina de longa ação têm eficácia similar à insulina humana NPH, em termos de potencial de redução da hemoglobina glicada (HbA1c), a redução do nível de HbA1c a favor dos análogos de longa duração, apesar de estatisticamente significativa, não tem relevância clínica. Não há evidência qualificada de segurança ou efetividade que justifique a recomendação, mesmo em subgrupos específicos de pacientes com DM 1, de substituição de rotina da insulina humana NPH (duração intermediária) pelas insulinas análogas de longa duração, com o objetivo de atingir melhor controle glicêmico ou prevenção de hipoglicemias.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

Até o momento não estão disponíveis na literatura médica estudos de longo prazo ou que avaliem desfechos ditos primordiais (mortalidade, eventos cardiovasculares) de insulinas análogas de longa duração comparativamente à insulina NPH.

Em situações com indicação muito precisa, a avaliação da relação custo-benefício da utilização de análogos da insulina humana pode se mostrar favorável, justificando em casos muitos específicos seu uso.

A rede pública do Estado de Minas Gerais, disponibiliza alternativa a pacientes portadores de DM1, a insulina análoga de longa ação, (insulina Glargina), de acordo com critérios de inclusão, suspensão e exclusão pré definidos através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a utilização de Insulina Glargina em Portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), Resolução SES-MG Nº 1761 de 10 de fevereiro de 2009.

As insulinas análogas de ação rápida/ultrarrápida possuem três representantes (insulina asparte, **lispro (Humalog)** e glulisina), todas possuem perfil farmacocinético semelhante com início de ação em 5-15 minutos, pico de ação em 1-2 horas e duração de 3-4 horas; as alterações estruturais moleculares conferem às insulinas análogas uma absorção inicial mais rápida e menor tempo de ação. Em relação à insulina humana regular (ação rápida) disponível no SUS, diferem pelo perfil mais próximo do comportamento da secreção fisiológica de insulina. Esse comportamento “mais fisiológico” diminuiria o risco de hipoglicemias pós-prandiais tardias, o que estaria atribuído ao uso de insulina humana regular.

Quando comparadas à insulina humana regular, observa-se similaridade do controle glicêmico e discreto benefício com a redução do risco de hipoglicemia, podendo ser indicado seu uso principalmente para casos selecionados de pacientes que apresentam tendência a apresentar hipoglicemias nos períodos pós-prandiais tardios e noturnos com o uso da insulina regular. A insulina humana regular deve ser aplicada



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

aproximadamente 30 minutos antes das refeições, leva em torno de 30 a 60 minutos para começar a agir, seu pico de ação ocorre em torno de 2 a 4 horas após a aplicação e seu efeito dura cerca de 6 a 8 horas.

Os análogos de insulina podem se mostrar vantajosos para o tratamento do DM1 em pacientes selecionados, apesar de que nenhum estudo demonstrou maior benefício sobre os desfechos em longo prazo, ditos primordiais.

Ainda existe uma lacuna entre a evidência clínica e a prática diária, visto que, na maioria dos casos, a meta terapêutica é difícil de ser alcançada e mantida durante os anos de evolução da doença, pelas inúmeras barreiras que o diabetes impõe, como: a ocorrência e o medo de eventos hipoglicêmicos, a complexidade e o dia a dia do tratamento e, particularmente, a necessidade de monitoramento e de ajustes frequentes das doses de insulina.

Quando se comparam insulinas análogas de mesmo perfil entre si observa-se não haver diferenças significativas nos desfechos estudados, existe equivalência em eficácia e rapidez de ação entre os três tipos de insulinas análogas existentes. Nenhum estudo demonstrou maior benefício sobre os desfechos em longo prazo, ditos primordiais.

*O relatório de recomendação da CONITEC nº 359 de março/2018 propôs o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Diabetes Tipo 1, definindo **para situações específicas (pacientes selecionados)** critérios de inclusão e manutenção da insulinoterapia com o uso das insulinas análogas de ação rápida.*

Atualmente, para o tratamento de rotina da DM, estão disponíveis através das unidades básicas de saúde do SUS, as insulinas humanas regular e NPH, além dos insumos necessários para a aplicação da insulina e monitorização da glicemia (seringa com agulha acoplada, tira reagente, lanceta, aparelho de medição da glicemia), os quais permitem aos pacientes



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

e/ou aos cuidadores realizarem verificações do nível de glicose no sangue ao longo do dia, com os dispositivos específicos para essa finalidade, propiciando opção terapêutica eficaz aos pacientes diabéticos. Os insumos não são fornecidos por marcas específicas, porém, são fornecidos aparelho, lancetadores e tiras reagentes compatíveis.

“As insulinas são administradas por meio de seringas graduadas em unidades internacionais (U) ou canetas de aplicação. Ambas são apresentadas em vários modelos, sendo que alguns permitem até mesmo o uso de doses de 0,5 unidades de insulina. Assim como as seringas, as canetas podem ser usadas com agulhas de diferentes comprimentos. A escolha da agulha e das técnicas de aplicação desses medicamentos pela caneta seguem, em geral, as mesmas orientações da aplicação de insulina por meio de seringas.

As seringas são os dispositivos mais utilizados no Brasil e possuem escala graduada em unidades adequadas à concentração da insulina U-100, disponível no Brasil. As seringas para insulina com agulha fixa, sem dispositivo de segurança, estão disponíveis em três apresentações: capacidade para 30, 50 e 100 U. A seringa com capacidade para 100 U é graduada de duas em duas unidades, para 30 e 50 U a escala é de uma em uma unidade e seringas para 30 U com escala de meia em meia unidade. É importante ressaltar que essas duas últimas (30 e 50 U) permitem a administração de doses ímpares. Para os profissionais de saúde, que devem usar seringa de insulina com agulha fixa e dispositivo de segurança para realizar aplicação, estão disponíveis seringas com capacidade para 50 e 100 U.

A caneta de aplicação de insulina tem se tornado uma opção popular nos últimos anos. Entre as suas vantagens em relação à seringa, estão a praticidade no manuseio e transporte, além da opção de uso com agulhas mais curtas e finas. Essas vantagens proporcionam maior aceitação social e



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

melhor adesão ao tratamento, melhorando, conseqüentemente, o controle glicêmico. No mercado brasileiro estão disponíveis canetas recarregáveis e canetas descartáveis, que além desse aspecto ainda podem se diferenciar pela marca, graduação e dosagem máxima por aplicação”².

A Prefeitura de Belo Horizonte disponibiliza aos pacientes com diabetes mellitus, através do protocolo vigente da Secretaria Municipal de Saúde – SMSA, os recursos / insumos terapêuticos na quantidade mensal padrão de: 3 tiras regentes/dia, podendo chegar a 5 tiras reagentes/dia, lancetas e seringas 100 unidades de cada (atendimento a cada 100 dias), 100 a 200 agulhas/dia (atendimento a cada 100 dias).

Existem ainda na rede pública outros protocolos regionais para dispensação de análogos de insulinas de longa e curta duração para o atendimento de pacientes diabéticos selecionados, podendo citar-se como exemplos, os protocolos do Distrito Federal, do Paraná, da Bahia, do Rio Grande do Sul, de Teresina no Piauí e do Mato Grosso.

No **caso concreto**, as informações apresentadas não revelam elementos técnicos científicos indicativos de imprescindibilidade de fornecimento da terapêutica específica requerida em detrimento das alternativas terapêuticas disponíveis na rede pública; sendo recomendável avaliação médico pericial presencial do paciente.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017/2018.
- 2) Relatório de Recomendação da CONITEC nº 359 de março/2018, Portaria Conjunta nº 8, de 15 de março de 2018, Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Diabete Melito Tipo 1.
- 3) Parecer Técnico nº 03 SES-MT/CPFT, fevereiro/2015, Eficácia e Segurança das Insulinas Análogas de ação prolongada e ultra-rápida no tratamento do diabetes tipo 1 em comparação às insulinas NPH e regular disponíveis no SUS.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

4) Resolução SES Nº 1761 de 10 de fevereiro de 2009, Dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a utilização de Insulina Glargina em Portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1).
http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/resolucao_1761.pdf

5) Protocolo Clínico para Dispensação de Análogos de Insulina de Longa e de Curta Duração e Antidiabéticos Orais para Atendimento do Paciente Diabético na Rede Pública de Saúde do Município de Teresina-Piauí.

V – DATA:

03/12/2018

NATJUS - TJMG