

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**SOLICITANTE:** MM. Juiz de Direito Dr. Edson Zampar Júnior

**PROCESSO Nº.:** 50005439420238130026

**CÂMARA/VARA:** 1ª vara

**COMARCA:** Andradas

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**REQUERENTE:** ILDS

**IDADE:** 07 anos

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** E16.8

**PEDIDO DA AÇÃO:** Proglycem® (Diazóxido 25 mg)

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Como opção de terapêutica farmacológica off label de 1ª linha, não disponível na rede pública

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 41087

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2023.0003659

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Não foram apresentadas.

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com histórico de crises convulsivas e perda de consciência desde os dois anos de idade, além de hipoglicemias de frequência bimestral. Foi estabelecido aos seis anos de idade, diagnóstico hiperinsulinismo de etiologia a esclarecer.

Consta que inicialmente foi orientada mudança alimentar, porém, sem resposta satisfatória, sendo então prescrito o uso contínuo por tempo indeterminado de diazóxido 25 mg, oito cápsulas/dia, divididas em três tomadas.

A normoglicemia é fruto da regulação da secreção apropriada de insulina endógena em resposta às variações dos níveis de glicose no sangue. A glicose é um substrato metabólico fundamental para o cérebro, sendo a prevenção e a correção da hipoglicemia fundamentais para a manutenção da vida. A hipoglicemia apresenta dois problemas. Por um lado, exige o

tratamento sintomático, uma vez que a hipoglicemia constitui uma emergência médica que pode determinar convulsões, coma, morte ou sequelas neurológicas irreversíveis. Por outro lado, exige o reconhecimento dos fatores etiológicos que condicionam o tratamento específico e o prognóstico.

A hipoglicemia na infância tem o potencial de graves consequências deletérias ao sistema nervoso central, de modo que a demora na solução do problema pode deixar sequelas irreversíveis.

A hipoglicemia em um paciente aparentemente saudável é um achado raro na prática clínica, que exige uma investigação exaustiva da causa. A hipoglicemia torna-se uma alteração metabólica frequente, quando presente em várias condições endócrino-metabólicas, podendo ocorrer também em situações de déficit de aporte ou aumento do consumo em crianças aparentemente saudáveis. No paciente aparentemente saudável, a hipoglicemia persistente e/ou recorrente deve desencadear uma investigação de causas mais raras; muitas vezes é necessária uma avaliação exaustiva para se definir a causa. A hiperinsulinemia endógena é um desafio diagnóstico.

O hiperinsulinismo representa um conjunto de desordens heterogêneas sob os aspectos genético-molecular, fisiopatológico, morfológico e clínico, sendo uma condição potencialmente devastadora e um dos problemas mais complexos da endocrinologia pediátrica. Dependendo do grau de envolvimento do pâncreas, a doença apresenta várias formas.

Existem duas formas de hiperinsulinismo congênito de acordo com a idade observada: uma forma transitória, que se desenvolve logo após o nascimento e geralmente resolve aos 3-4 meses de idade, e uma forma persistente, com duração mais prolongada. O hiperinsulinismo congênito é um distúrbio do pâncreas endócrino, mais frequentemente causado por alterações dos canais iônicos de potássio ATP dependentes (K<sup>+</sup>/ATP) localizados na superfície da membrana celular das células  $\beta$ , resultando em secreção inapropriada de insulina e hipoglicemia grave e persistente.

Outras variantes de hiperinsulinismo congênito não estão relacionadas a alterações dos canais iônicos de potássio ATP dependentes (K<sup>+</sup>/ATP). Podem ser citados o hiperinsulinismo da glutamato desidrogenase (segunda causa mais frequente de hiperinsulinismo congênito), o hiperinsulinismo da glucoquinase (GK-CHI) e o hiperinsulinismo da 3-hidroxiacil-Coenzima A desidrogenase de cadeia curta (SCHAD-CHI).

O diagnóstico de qualquer forma de hiperinsulinismo depende da correlação entre os dados clínicos e os dados laboratoriais, morfológicos e genético-moleculares (50% apresentam mutações dos canais K<sup>+</sup>/ATP). O hiperinsulinismo é definido como uma secreção inapropriada de insulina para um dado nível de glicemia, associada à supressão inadequada da secreção de insulina durante concentrações baixas de glicose plasmática.

A seleção da melhor opção terapêutica depende do diagnóstico da causa subjacente. O tratamento pode incluir a associação de controle dietético, uso de medicamentos e cirurgia.

Uma vez demonstrado o hiperinsulinismo como causa da hipoglicemia persistente, entre as medicações usadas, a administração oral de diazóxido (Proglycem®) é considerada terapia de primeira linha, na dose de 5 a 15 mg/kg/dia dividida em três ingestas. A segunda escolha para pacientes que não respondam ao tratamento com diazóxido, é o uso dos análogos da somatostatina.

**Proglycem®** (diazóxido cápsulas 25 mg): medicamento não disponível na rede pública. É um benzotiadiazínico não-diurético, que atua bloqueando os receptores de sulfonilureia nas células  $\beta$  pancreáticas, promovendo a abertura dos canais de potássio, e a consequente redução da liberação de insulina, reduzindo a ocorrência de episódios hipoglicêmicos.

A falência terapêutica ao diazóxido sugere uma anormalidade associada ao canal de potássio sensível ao ATP, estando indicado um curso terapêutico com a octreotida por atuar mais distalmente na via secretora da insulina. A associação de um diurético tiazídico (em especial a hidroclorotiazida) ao diazóxido age sinergicamente na abertura dos canais K

ATP sensíveis e nos canais de K independentes de ATP, inibindo a secreção de insulina, além de também, diminuir o efeito colateral de retenção hídrica.

Apesar do caráter off label no Brasil, o diazóxido é o medicamento considerado de 1ª linha para o tratamento farmacológico do hiperinsulinismo, aprovado pela agência americana (Federal Drug Administration - FDA) para essa finalidade. O diazóxido na apresentação oral de cápsula de 25 mg não possui registro na ANVISA. Não existe fonte de dado oficial de preço máximo de venda ao governo (PMVG) para o medicamento diazóxido nessa apresentação farmacológica requerida.

O diazóxido obteve registro na ANVISA, para o nome comercial do fabricante Cristália Químico, Tensuril®. O qual possui indicação de bula e apresentação diversas da requerida. A apresentação farmacológica registrada na ANVISA é a solução injetável 15 mg/mL, com preço máximo R\$ 68,97, vide página 1656 da lista (PMVG) publicada em 19/05/2023.

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos> acesso em 31/05/2023.

A Octreotida é uma substância análoga à somatostatina, porém, de longa duração, que inibe a secreção de insulina através da indução da hiperpolarização das células  $\beta$  com consequente inibição direta dos canais de cálcio voltagem dependentes. É utilizada na dose de 5 a 20 mg/Kg/dia via subcutâneo a cada 6 a 8 horas, ou em infusão contínua. Ambas opções não estão disponíveis na rede pública para o tratamento da morbidade apresentada pelo requerente. A Octreotida está disponível no SUS através do componente especializado de assistência farmacêutica, apenas para o tratamento da Acromegalia e Gigantismo hipofisário, vide RENAME 2022.

No Estado do Ceará, a lista de medicamentos RESME/CE 2021, página 108, prevê a disponibilidade do diazóxido na apresentação de cápsula de 25 mg e solução oral de 15 mg/mL, como medicamento com classificação Z. *“Classe Z – Máxima criticidade: considerados imprescindíveis para o andamento dos trabalhos; sua falta certamente causará a parada das operações ou colocará as pessoas e o patrimônio em risco; são materiais*

*que não podem ser substituídos por equivalentes; a aquisição desses materiais é complicada e demorada”.*<sup>(9)</sup>

Embora as evidências disponíveis quanto à eficácia, efetividade e segurança do tratamento pleiteado provenham de estudos observacionais, o diazóxido é considerado o medicamento de 1ª linha para o tratamento do hiperinsulinismo. Não existe alternativa de terapêutica farmacológica disponível na RENAME 2022 para finalidade pretendida, ou seja, para o tratamento ambulatorial do hiperinsulinismo. No entanto, a prescrição do diazóxido está em conformidade com a prática médica e a literatura técnica atualmente existente, para o manejo farmacológico do hiperinsulinismo.

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

- 1) RENAME 2022.
- 2) Instrução Normativa – IN nº 1, de 28 de fevereiro de 2014, Ministério da Saúde, ANVISA. Dispõe sobre a lista de medicamentos liberados para importação em caráter excepcional.  
[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/int0001\\_28\\_02\\_2014.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/int0001_28_02_2014.html) Acesso em 31/05/2023.
- 3) Hipoglicemia em Idade Pediátrica, Protocolo de Avaliação Diagnóstica e Orientação Terapêuticas iniciais. Sociedade Portuguesa de Pediatria, janeiro/2016.
- 4) Portaria Conjunta no 2, de 7 de janeiro de 2019, Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acromegalia.
- 5) Nota Técnica nº 71197, de 04/04/2022, CNJ.
- 6) Chen X, Feng L, Yao H, Yang L, Qin Y. Efficacy and safety of diazoxide for treating hyperinsulinemic hypoglycemia: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021 Feb 11;16(2):e0246463. doi: 10.1371/journal.pone.0246463. PMID: 33571197; PMCID: PMC7877589.
- 7) Welters A, Lerch C, Kummer S, Marquard J, Salgin B, Mayatepek E, et al. Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. Orphanet journal of rare diseases. 2015;10(1):150.

8) Herrera A, Vajravelu ME, Givler S, Mitteer L, Avitabile CM, Lord K, et al. Prevalence of adverse events in children with congenital hyperinsulinism treated with diazoxide. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2018;103(12):4365–72. 10.1210/jc.2018-01613

9) Relação Estadual de medicamentos do Ceará, RESME/CE 2021.

[https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2021/04/RESME\\_Digital\\_15-06-21.pdf](https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2021/04/RESME_Digital_15-06-21.pdf) Acesso em 31/05/2023.

**V – DATA:** 31/05/2023

NATJUS – TJMG