

Data: 05/12/2012

Nota Técnica

Solicitante:

Dra. Adriane Aparecida de Bessa
Juíza de direito 1º JESP - Pouso Alegre/MG

Numeração: 0160748-29.2012.8.13.025

0525 12 016074-8

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

TEMA: Uso de Insulina Humalog mix® em criança com diabetes mellitus tipo 1

Sumário

1. Resumo executivo.....	2
1.1. Contextualização.....	2
1.2. Conclusão	2
2. Análise da Solicitação	3
2.1. Pergunta estruturada.....	3
2.2. Contextualização.....	3
2.3. Descrição da Tecnologia a ser avaliada.....	4
2.3.1. Humalog mix 25.....	4
2.3.2. Indicação de bula.....	4
2.3.3. Mecanismo de ação.....	4
2.3.4. Posologia.....	4
2.3.5. Advertências	5
3. Resultado da Revisão da Literatura	6
3.1 Considerações	7
3.2 Conclusão	8
4. Referências	8

Informações encaminhadas

“Tendo em vista Termo de Cooperação celebrado entre o TJMG e a SES, solicito, no prazo de 48 horas, subsídios técnicos que possam orientar decisão para concessão ou não de liminar/antecipação de tutela, em ação judicial que busca a condenação do Estado de Minas Gerais no fornecimento do fármaco INSULINA HUMALOG MIX 25mg para tratamento de doença de diabetes mellitus tipo 1, conforme receituário e relatório em anexo.”

1. RESUMO EXECUTIVO

1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO

O controle metabólico adequado no diabetes mellitus tipo 1 (DM1) produz, no longo prazo, a prevenção e a redução de suas complicações crônicas. Diferentes esquemas terapêuticos com insulina têm sido utilizados ao longo dos anos no manejo dos indivíduos com DM1. O tratamento insulínico e as metas glicêmicas devem ser sempre individualizados. Uma das principais complicações desse tratamento é a hipoglicemia, que é a redução acentuada dos níveis de glicose no sangue. A hipoglicemia é um grave e constante fato na vida de pessoas com DM1. Reduzir a incidência de hipoglicemia é um grande foco dos profissionais que cuidam de pacientes com essa doença.

1.2. CONCLUSÃO

- Segundo a bula da medicação, o Humalog Mix 25® está contraindicado em crianças.
- Não há evidências consistentes de que o emprego de análogos de insulina, como o Humalog Mix 25®, sejam superiores aos tipos de insulina disponíveis no SUS no tratamento do DM1, tanto em eficácia, quanto na redução de eventos adversos, apesar da opinião favorável de especialistas.

2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2.1. PERGUNTA ESTRUTURADA

Intervenção: Insulina Humalog Mix 25 no tratamento do diabetes mellitus tipo 1

Comparação: outras formas de insulina disponíveis no SUS

Desfecho: controle de sintomas, segurança (redução da incidência de hipoglicemia) e redução de lesão em órgãos-alvo a longo prazo.

2.2. CONTEXTUALIZAÇÃO

Não há dúvida de que o tratamento mais rigoroso do diabetes mellitus tipo 1 (DM1), com um controle metabólico adequado, produz, no longo prazo, a prevenção e a redução das complicações crônicas¹. O objetivo do tratamento do DM1 é mimetizar a secreção endógena de insulina do pâncreas e manter as glicemias ao longo do dia dentro os limites da normalidade, evitando os episódios hipoglicêmicos e a ampla variabilidade da glicemia.

Diferentes esquemas terapêuticos têm sido utilizados ao longo dos anos no manejo dos indivíduos com DM1. No entanto, o tratamento insulínico e as metas glicêmicas devem ser sempre individualizados, considerando a idade do paciente, história de hipoglicemias, principalmente noturnas e despercebidas, nível sócio-econômico e/ou intelectual, hábitos e estilo de vida, prática de atividade física e presença de comorbidades².

A hipoglicemia iatrogênica, isto é, aquela que ocorre em vigência de uso de insulina prescrita por um médico, é um grave e constante fato na vida de pessoas com DM1³. Estima-se que um episódio sintomático ocorra duas vezes por semana em um diabético, milhares de vezes ao longo de sua vida e, pelo menos uma vez por ano, haja um evento grave, capaz de causar coma ou convulsões. Há relatos recentes apontando que 6 a 10% das mortes em diabéticos pode estar vinculada a episódios de hipoglicemia³. Reduzir a incidência de hipoglicemia é um grande foco dos profissionais que cuidam de pacientes com diabetes.

2.3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

2.3.1. HUMALOG MIX 25⁴

Nome comercial: Humalog Mix 25®

Princípio Ativo: 25% de insulina lispro e 75% de insulina lispro protamina

Fabricante: Lilly

Apresentação: É apresentado em refil de vidro tipo 1 de 3 ml, em caixas contendo 5 refis, para uso em caneta compatível para a administração de insulinas.

Este medicamento é fornecido pelo SUS: Não

2.3.2. INDICAÇÃO DE BULA

Indicada no tratamento de pacientes com diabetes melito que necessitam de insulina para o controle das taxas de glicose no sangue.

2.3.3. MECANISMO DE AÇÃO

HUMALOG MIX 25® contém dois tipos de análogos sintéticos de insulina, produzidos por técnicas de bioengenharia com uso de DNA recombinante. Os tipos de insulina são a lispro (de ação rápida) e lispro protaminada (ação intermediária), em proporções de 25% e 75%, respectivamente. Isso permite uma ação ultrarrápida, em 5 a 15 minutos, associada a uma ação mais duradoura (10 a 16h) no controle da taxa de glicose no sangue.

2.3.4. POSOLOGIA

Só o médico pode determinar qual a dose de **HUMALOG MIX 25®** a ser usada, pois isso varia de acordo com as necessidades de cada paciente. A dose

habitual de **HUMALOG Mix 25®** pode ser afetada por mudanças na alimentação, atividade ou esquema de trabalho.

2.3.5. ADVERTÊNCIAS

- Pacientes que utilizam **HUMALOG Mix 25®** poderão requerer mudança da dose em relação às doses de outras insulinas usadas anteriormente. O consumo de bebidas alcoólicas pode causar uma baixa quantidade de glicose (açúcar) no sangue (hipoglicemia) em usuários de insulina.
- O tempo de ação de qualquer insulina pode variar consideravelmente em diferentes indivíduos ou em diferentes tempos no mesmo indivíduo. Como todas as preparações de insulinas, a duração de ação da **HUMALOG Mix 25®** depende da dose, local de aplicação, disponibilidade sanguínea, temperatura e atividade física.
- **Este medicamento é contraindicado em pacientes menores de 18 anos.**
- Deve ser informado ao médico se ocorrer gravidez durante o tratamento com **HUMALOG Mix 25®**. As pacientes diabéticas que estejam grávidas, ou amamentando podem necessitar de um ajuste de dose de insulina ou na dieta.
- A dose habitual de **HUMALOG Mix 25®** pode ser afetada por alterações na alimentação, atividade ou esquema de trabalho. Devem-se seguir cuidadosamente as instruções médicas para se adequar a essas mudanças. Os fatores a seguir também podem afetar a dose de **HUMALOG Mix 25®**: a) doença: qualquer doença, principalmente na presença de náusea e vômito, pode causar alteração na necessidade de insulina. O paciente e seu médico devem estabelecer um plano para os dias em que estiver doente; b) uso em idosos: para a escolha da dose para pacientes idosos, deve-se levar em consideração a grande

frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca, doenças conjuntas e/ou de outro tipo de terapia medicamentosa nestes pacientes; c) uso em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática (mau funcionamento dos rins e/ou fígado): na presença de insuficiência renal e/ou hepática, as necessidades de insulina podem diminuir; d) mudança nas atividades e/ou na dieta: ajustes na dose podem ser necessários se os pacientes aumentarem sua atividade física e/ou mudarem a dieta usual.

3. RESULTADO DA REVISÃO DA LITERATURA

O tratamento do DM1 tem três componentes principais: o uso de insulina em múltiplas doses por dia; ajustes frequentes da insulina de acordo com a ingestão de carboidratos, glicemia medida antes das refeições e atividade física prevista; em caso de ocorrência de hipoglicemia grave, a avaliação quanto ao uso de análogos de insulina, como a Humalog®.^{1,2}

Não existe evidência que haja um regime de insulino-terapia superior a outro, nem em eficácia, nem em redução de risco de hipoglicemias⁵⁻⁷. São necessários mais estudos, por tempo mais prolongado de acompanhamento, para que se comprove a superioridade dos análogos de insulina frente aos tipos de insulina disponíveis de forma corriqueira. Dessa forma, a individualização do tratamento, no que concerne à escolha do tipo de insulina e frequência de doses, é a regra.^{2,5,6,7} Importantes fatores devem ser levados em consideração, como frequência de medidas da glicemia capilar, número de injeções que a família consegue administrar, flexibilidade quanto a refeições e horários de atividades, como escola e esportes.

Apesar da menção da bula da Humalog Mix 25® de que não deve ser empregada em pacientes com menos de 18 anos⁴, há literatura comprovando a sua segurança em crianças e adolescentes.⁸ Vários consensos de especialistas respaldam sua utilização nessa faixa etária.^{2,9,10}

Recente posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes salienta que qualquer intervenção farmacológica isolada, nos esforços de controle do diabetes, estará certamente destinada ao fracasso¹⁰. É fundamental que seja

acompanhada de intervenções de monitorização glicêmica adequadas e de intervenções educacionais efetivas e de natureza continuada.

Os critérios sugeridos para indicação de análogos de insulina, como o Humalog Mix 25® são¹⁰:

- Pelo menos dois episódios nos últimos 6 meses de hipoglicemia grave, definida como glicemia ≤ 50 mg/dL, necessitando ajuda de terceiros ou atendimento hospitalar.
- Presença de hipoglicemia despercebida, definida como ausência de sintomas neuroadrenérgicos a hipoglicemia.
- Diabetes instável, definido como uma alta variabilidade dos níveis glicêmicos, com alternância de glicemias ≤ 60 mg/dL com glicemias ≥ 200 mg/dL, apesar do tratamento adequado com insulinas humanas tradicionais.
- Persistente mau controle glicêmico durante os últimos 6 meses, caracterizado pela dosagem de hemoglobina glicosilada (A1C), que avalia os valores médios de glicemia nos últimos três meses: níveis alterados de A1C $\geq 8,5\%$ (faixas etárias 0-6 anos e 20-64 anos); A1C $\geq 7,5\%$ (faixa etária 13-19 anos); e A1C $\geq 8,0\%$ (faixas etárias 6-12 anos e >65 anos).
- Resistência imunológica as insulinas humanas, clinicamente caracterizadas.

3.1 - CONSIDERAÇÕES

Não há evidências consistentes de que o emprego de análogos de insulina, como o Humalog Mix 25®, sejam superiores aos tipos de insulina disponíveis no SUS no tratamento do DM1. Apesar da opinião de especialistas indicando esse tipo de insulina nessa condição, são necessários mais estudos para embasar essa conduta. É fundamental, para qualquer paciente com essa doença, que a prescrição de insulino terapia seja acompanhada de intervenções de monitorização glicêmica adequadas e de intervenções educacionais efetivas e de natureza continuada, para seu sucesso e redução de eventos adversos.

3.2- CONCLUSÃO

- Segundo a bula da medicação, o Humalog Mix 25® está contraindicado em crianças.
- Não há evidências consistentes de que o emprego de análogos de insulina, como o Humalog Mix 25®, sejam superiores aos tipos de insulina disponíveis no SUS no tratamento do DM1, tanto em eficácia, quanto na redução de eventos adversos, apesar da opinião favorável de especialistas.

4. REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. Diabetes Care. 2012;35 Suppl 1:S11-63.
2. Schmid H. New options in insulin therapy. J Pediatr (Rio J). 2007; 83(5 Suppl):S146-55.
3. Cryer PE. Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010;39(3):641-54.
4. Lilly. Bula do Humalog Mix 25. Disponível em: https://www.lilly.com.br/Inserts/Patients/Bula_HumalogMix25_Pac_CDS12JUL06_v2.0_28MAI08.pdf. Acessado em 06/12/12.
5. Singh SR, Ahmad F, Lal A, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ 2009; 180:385-97.
6. Siebenhofer-Kroitzsch A, Horvath K, Plank J. Insulin analogues: too much noise about small benefits. CMAJ. 2009;180(4):369-70.
7. Jacobsen IB, Henriksen JE, Hother-Nielsen O, Vach W, Beck-Nielsen H. Evidence-based insulin treatment in type 1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2009; 86(1):1-10.
8. Kaiserman K, Rodriguez H, Stephenson A, Wolka L, Fahrback JL. Continuous subcutaneous infusion of insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Endocr Pract. 2012; 18(3):418-24.

9. Tamborlane WV, Sikes KA. Insulin therapy in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(1):145-60
10. Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamento oficial nº 01/2011: Revisão sobre análogos de insulina: indicações e recomendações para a disponibilização pelos serviços públicos de saúde. Disponível em: Acessado em 06/12/12.