

22/07/2014

RR 402/2014

Insulina glargina (Lantus®) para tratamento de diabetes

SOLICITANTE : Dr. Eduardo Soares de Araujo
Juiz de Direito de Andradas

NÚMERO DO PROCESSO: 026.14.003636-4

SOLICITAÇÃO/ CASO CLÍNICO

Prezado Sr(a),

Venho através deste e-mail encaminhar o ofício expedido por este Juízo e cópia dos autos feito nº 026.14.003636-4.

Att.

Segunda Secretaria do Juízo de Andradas.

Solicitação: Paciente portador de Diabetes Tipo 2, em uso de Insulina NPH, necessitando de utilizar Insulina Glargina pelos motivos:

1º - “Muita oscilação de glicemia”

2º - Uso da Insulina NPH causando “hipersensibilidade cutânea com prurido incontrolável.”

Para fins de parecer, iremos dividi-lo nos dois itens acima.

CONTEXTO

SOBRE A DOENÇA

Diabetes Mellitus (DM), de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é o termo que descreve uma desordem metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicemia crônica e distúrbios no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas resultantes de defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina ou em ambos. O diabetes tipo 2 (DM2) é a forma mais presente destas manifestações, atingindo mais de 90% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e secreção de insulina. Desenvolve-se geralmente em adultos e tem sido relacionada à obesidade, falta de atividade física e hábitos alimentares não saudáveis.

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1), também conhecido como diabetes mellitus insulino-dependente, é uma forma menos frequente do diabetes, atingindo 5% a 10% dos casos, em geral crianças e adolescentes, embora possa ocorrer em qualquer fase da vida. O DM1 caracteriza-se pela hiperglicemia crônica devido a uma deficiência absoluta da produção de insulina pelo pâncreas (destruição das células β deste órgão), necessitando assim da administração de insulina exógena ao longo da vida para a sobrevivência.

Tanto o diabetes tipo 1 e 2 promovem, ao longo dos anos de doença, problemas vasculares como os descritos. Os sinais e sintomas tendem a se agravar com a idade.

PERGUNTA ESTRUTURADA PARA AVALIAÇÃO DA SOLICITAÇÃO:

1° - “Muita oscilação de glicemia”

- ✓ Para pacientes portadores de diabetes o uso de insulina glargina apresenta benefícios (diminuição de episódios de hipoglicemia) comparada ao uso de insulina NPH disponibilizada pelo SUS? A insulina glargina é segura para uso em longo prazo?

DESCRIÇÃO DA MEDICAÇÃO SOLICITADA

Insulina Glargina é um tipo de análogo sintético de insulina, produzida por técnicas de bioengenharia com uso de DNA recombinante. Tem ação mais longa e duradoura (cerca de 24h) no controle da taxa de glicose no sangue.

Em bula, as indicações aprovadas pela ANVISA são:

- Tratamento do diabetes mellitus tipo 2 em adultos.
- Tratamento de diabetes mellitus tipo 1 em adultos e em crianças com 6 anos de idade ou mais que necessitam de insulina basal (longa duração) para o controle da hiperglicemia.

DISPONIBILIDADE NO SUS

Não. Há duas consultas públicas em andamento, promovidas pela Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias do SUS (CONITEC) avaliando a incorporação de análogos de insulina de longa duração para o SUS. Consulta Pública nº 04/2014 e Consulta Pública nº 01/2014.¹

PREÇO DOS MEDICAMENTOS²

Lantus® - 1 carp de 3ml+sistema de aplicação- R\$ 122,72

Lantus® - 1 carp de 3 ml – R\$ 111,14

REVISÃO DA LITERATURA

Evidências científicas quanto à utilização da insulina glargina (ou outros análogos) para tratamento da diabetes tipo 2³:

¹ <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/259-secretaria-sctie/areas-da-sctie/dgits/conitec/l2-conitec/8940-consultas-2014>

² Preço fábrica dos medicamentos, obtido no portal da ANVISA, atualizado em 20/05/2014, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/50652d004414f77aa679eeb19414950f/LISTA+CONFORMID_ADE_2014-05-20.pdf?MOD=AJPERES, acesso em 22/06/2014

³ Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório da Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Insulinas análogas de longa duração-

A evidência atualmente disponível^{4,5,6,7} sobre eficácia e segurança das insulinas análogas de longa ação (glargina e detemir) no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 não mostrou superioridade comparada à insulina NPH em relação ao controle glicêmico, medido pela hemoglobina glicosilada (HbA1c), glicemia em jejum, redução da hipoglicemia grave e presença de efeitos adversos (segurança). No que diz respeito à menor ocorrência de hipoglicemia noturna, os resultados tendem a favorecer as insulinas análogas, mas deve-se avaliar o real benefício clínico frente à diferença aferida nos estudos. Deve-se, também, considerar as limitações metodológicas dos estudos, como a avaliação subjetiva e as diferentes definições para o episódio de hipoglicemia, o desenho aberto dos estudos, o potencial conflito de interesse de alguns autores e estudos patrocinados pelo produtor farmacêutico. Além disso, o curto período de seguimento dos estudos impede a mensuração de efeitos primordiais (morbidade, mortalidade, complicações em longo prazo), impossibilitando a medida da real relevância clínica das insulinas análogas de longa ação em relação ao tratamento convencional (insulina NPH). Assim, observa-se que a literatura científica internacional aponta na direção de que não há evidências fortes de que as insulinas análogas trazem melhoras significativas nas condições de saúde dos pacientes. As insulinas análogas de longa ação (detemir e glargina) parecem não ser inferiores à insulina humana NPH, mas também não está claro se apresentariam alguma superioridade em benefício clínico.

Diabetes tipo II. Outubro 2013. Disponível em
<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/24/Relatorio-Insulina-diabetestipII-CP.pdf>

⁴ Frier, B. M., Russell-Jones, D. and Heise, T. (2013), A comparison of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. doi: 10.1111/dom.12106 (Versão online). Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.12106/references>.

⁵ Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010 Jul;14(36):1-248.

⁶ Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Longacting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:184–9.

⁷ Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005613.

CONCLUSÃO

Não foram encontrados estudos com os seguintes desfechos: Morte, Infarto Agudo do Miocárdio, Doença Venosa Profunda e Acidente Vascular Cardíaca. Ou seja, há diferença nos resultados destes desfechos com o uso da insulina Glargina?

Estudos mostraram que nos desfechos controle glicêmico, hemoglobina glicada, qualidade de vida e diminuição de episódios de hipoglicemia grave, a insulina glargina e a insulina NPH (disponível no SUS) têm efeitos semelhantes.

No que se refere à hipoglicemia noturna, no tratamento da diabetes tipo I ou II, os resultados favorecem a insulina glargina, contudo sem significância estatística. Vale ressaltar que os estudos são frágeis do ponto de vista metodológico e esses resultados devem ser confirmados por estudos mais robustos e com prazo maior de seguimento.

Até o momento, não há evidência suficiente para garantir que as insulinas análogas, de longa ação, sejam inferiores, equivalentes ou superiores à terapia padrão utilizada atualmente, disponibilizadas pelo SUS, quer seja na diabetes tipo I ou II.

Para o tratamento farmacológico, atualmente está disponível no SUS as insulinas de ação intermediária (insulina NPH) e de ação rápida (insulina regular), além de medicamentos hipoglicemiantes (biguanidas, derivados da uréia, sulfonamidas).

Os insumos disponibilizados pelo SUS para tratamento da diabetes insulino-dependentes são: seringas com agulha acoplada para aplicação de insulina, tiras reagentes para medida de glicemia capilar e lancetas para punção digital.⁸

⁸ Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria 2.583 de 10 de outubro de 2007. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2007/prt2583_10_10_2007.html

Apesar da falta de evidências sobre os reais benefícios da insulina glargina, a Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais fornece a insulina glargina⁹ exclusivamente para portadores de diabetes tipo I, desde que preenchidos os critérios especificados no anexo.

- O SUS fornece todos os medicamentos e insumos necessários para tratamento do Diabetes *Mellitus* Tipo II, com eficácia e segurança comprovadas;
- Não há recomendação para dispensação do medicamento solicitado em substituição aos medicamentos disponibilizados pelo SUS;
- Recomendação é para utilização do protocolo de Diabetes *Mellitus* do Ministério da Saúde:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Atenção à Saúde

Departamento de Atenção Básica

ESTRATÉGIAS PARA O CUIDADO DA PESSOA COM DOENÇA
CRÔNICA

DIABETES MELLITUS

Cadernos de Atenção Básica, nº 36 - 2013

⁹ Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais. RESOLUÇÃO SES Nº 1761 DE 10 DE FEVEREIRO DE 2009

2º - Uso da Insulina NPH causando “hipersensibilidade cutânea com prurido incontrolável.”

As reações de hipersensibilidade às insulinas humanas e análogos de insulina usados hoje são raros, embora estejam faltando estudos epidemiológicos abrangentes. As estimativas de incidência variam de 0,1 a 3 por cento de pacientes. Em contraste, a hipersensibilidade a insulina era relativamente comum quando as insulinas relativamente impuras suínas e bovinas e heterólogos foram amplamente utilizados, são muito mais imunogênicas. A melhoria progressiva na purificação de insulinas não-humanas, o uso de insulinas única espécie animal, e, em seguida, a adoção quase universal de insulinas humanas altamente purificadas começando na década de 1980, contribuíram para a redução no local da injeção e reações alérgicas sistêmicas à insulina. Por vezes, a avaliação requer uma estreita colaboração com especialistas de endocrinologia e alergia.

Irritação no local da injeção - Na maioria dos casos, os sintomas localizados em locais de injeção são de gravidade leve e pode ser gerenciado por meio da otimização da técnica de injeção e outras medidas simples. A maioria destas reações são provocadas por irritação, em vez de representar uma reação de hipersensibilidade. A seguir pode ser útil:

- Suspenda o uso rotineiro de compressas com álcool isopropílico ou outras soluções irritantes de limpeza em locais de injeção.
- Alterar os locais de injeção regularmente.
- Certificar-se de injetar profundamente o suficiente.
- Não injetar onde uma fivela de cinto ou cós esfrega.
- Resfriar o local brevemente antes de injetar.
- Tentar agulhas menores.
- Massagear o local da injeção por alguns momentos após a injeção.
- Injetar em um ambiente calmo.
- Se estas medidas não resultem em melhoria, em seguida, uma avaliação mais aprofundada é apropriada.
- Troca de fabricante da insulina.

Não há descrição do tipo de reação de hipersensibilidade - reações de hipersensibilidade a preparações de insulina podem ser dividida em "imediate" e "tardia" com base em quão rapidamente aparecem os sinais e sintomas. Nem sempre é possível fazer esta distinção.

Reações imediatas: intervenções iniciais no paciente com reações imediatas às preparações de insulina incluem a interrupção da terapia de insulina (que é apenas uma opção para alguns pacientes com diabetes tipo 2), o tratamento sintomático com anti-histamínicos (se a reação é leve e localizada), mudança empírica das preparações de insulina, e consulta com um alergista.

O diagnóstico de uma reação de hipersensibilidade imediata à insulina é baseado em uma história clínica sugestiva, a demonstração de sensibilização imediato à insulina (usando cutâneo / teste intradérmica e / ou imunoensaios IgE) ou aditivo, e exclusão de outras causas dos sintomas. Encaminhamento para um especialista em alergia é indicado. Uma avaliação para hipersensibilidade imediata deve ser realizada se a reação do paciente tem quaisquer características de uma reação imediata.

Reações tardias no local da injeção de insulina são geralmente transitórias, resolvendo espontaneamente dentro de algumas semanas. As medidas iniciais são destinados a minimizar os sintomas e incluem terapias tópicas ou anti-histamínicos orais. Se as reações não melhorarem depois de alguns meses, o encaminhamento para um especialista alergia ou dermatologia é apropriado para tentar identificar a causa da reação, como a avaliação geralmente requer o teste cutâneo (teste de sensibilidade) e / ou biópsia da pele.

Conclusão

- **A frequência de reações às insulinas é cada vez menor**
- **Não há relatório do diagnóstico, manejo e resultados da “hipersensibilidade cutânea com prurido incontrolável” que justifique a substituição da Insulina disponibilizada pelo SUS.**
- **Em situações mais graves e pouco usuais, pode haver necessidade de troca temporária ou definitiva da insulina.**