



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. Vinicius Gomes de Moraes

PROCESSO Nº.: 0145170085321

CÂMARA/VARA: 1UJ 1JD

COMARCA: Juiz de Fora

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: J.U.S.

IDADE: 38 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamentos (Insulina Tresiba® Degludeca + Insulina NovoRapid® asparte)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): E 10

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

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 57512

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2017.000840

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1) Existe alguma evidência científica de que os fármacos solicitados (Insulina Tresiba® - Degludeca e NovoRapid – asparte caneta) apresentem resultado superior aos fornecidos pelo SUS? **R.: Não, 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). 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. Até o momento não estão disponíveis na literatura médica estudos de longo prazo ou que avaliem desfechos ditos primordiais**



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

(mortalidade, eventos cardiovasculares) de insulinas análogas de longa duração comparativamente à insulina NPH.

Os análogos de insulina podem se mostrar vantajosos para o tratamento do DM 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 por exemplo: 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.

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.

2) Sendo afirmativa a resposta acima o quadro apresentado pelo autor subsidia a indicação? **R.: Prejudicado.**

3) Agradecemos qualquer informação complementar a critério desse nobre órgão.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de requerente de 38 anos com diagnóstico de diabetes mellitus tipo I estabelecido desde 2002. Consta que o requerente apresentou grande labilidade glicêmica frente o uso de insulina NPH humana e insulina regular. Há também o registro de que o mesmo evoluiu com lesões irreversíveis de órgãos alvo: nefropatia diabética, gastroparesia diabética, neuropatia diabética e retinopatia diabética.

Consta ainda que o requerente já foi submetido a internações para o tratamento de cetoacidose diabética, e que encontra-se também em uso de:



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

eritroína, furosema, fenobarbital, anlodipina e vitamina D. Foi então prescrito o uso contínuo de insulina degludeca e insulina novorapid; há registro de que o paciente melhorou a variabilidade glicêmica, porém, não foi apresentado histórico de resultados de exames de monitoramento glicêmico (glicemia de jejum, glicemia capilar e hemoglobina glicada HbA1c), ou outros elementos essenciais para avaliação do caso concreto antes e/ou depois da conduta terapêutica específica atualmente proposta e requerida.

Diabetes mellitus (DM) é um importante e crescente problema de saúde para todos os países, independentemente do seu grau de desenvolvimento. Há uma tendência atual de aumento da prevalência, o qual está associado a diversos fatores, como: rápida urbanização, transição epidemiológica, transição nutricional, maior frequência de estilo de vida sedentário, maior frequência de excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional e, também, à maior sobrevivência dos indivíduos com diabetes.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que glicemia elevada é o terceiro fator, em importância, da causa de mortalidade prematura, superada apenas por pressão arterial aumentada e uso de tabaco.

Diabetes mellitus (DM) é uma doença endócrino-metabólica de etiologia heterogênea, caracterizada por hiperglicemia crônica persistente, resultante de defeitos da secreção, da ação da insulina ou de ambos. A doença pode cursar com complicações agudas (hipoglicemia, cetoacidose e síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica) e crônicas, micro (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, arterial periférica e cerebrovascular).

O DM do tipo 1 (DM1) caracteriza-se geralmente pela rápida e progressiva destruição das células β pancreáticas, determinando deficiência absoluta de insulina, o que torna essencial o uso de insulina como tratamento, para prevenir cetoacidose, coma, eventos micro e macrovasculares e morte. A destruição das células β é geralmente causada por processo autoimune



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

poligênico, em menor proporção, a causa é desconhecida (idiopático).

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 diagnóstico de DM1 é feito na presença de hiperglicemia acompanhada por sinais de insulinopenia inequívoca. Entretanto, algumas vezes a classificação do tipo específico de DM só se dá após alguns meses de evolução, especialmente em adultos jovens em que há uma estabilidade metabólica transitória, decorrente da secreção insulínica residual por células β remanescentes, descrita com frequência como fase de “lua-de-mel”.

O tratamento do paciente com DM1 é um tratamento complexo em sua prescrição e execução e exige a participação intensiva do paciente que precisa ser capacitado para tal; inclui necessariamente intervenções não medicamentosas e medicamentosas, que traduzem-se por: educação em diabetes, insulinoterapia, automonitorização glicêmica, orientação nutricional e prática de exercício físico.

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, insulinoterapia 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



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

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 insulinoterapia é obrigatória na 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).

No entanto, o tratamento intensivo determina maior risco de hipoglicemias, 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



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

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 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,



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

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 hexadecadecanoico via um ligante g-L-glutamato. O análogo glargina, fornecido através de protocolo pela SES-MG, é formado por sequência de aminoácidos semelhante à da insulina humana, diferindo apenas pela troca do aminoácido asparagina por glicina.

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.

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 muito 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



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), 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.

O **análogo asparte** difere da insulina humana regular pela substituição do ácido aspártico pela prolina na posição 28 da cadeia beta de insulina. Insulina NovoRapid® (**insulina asparte**), é insulina análoga de ação rápida, a dose é individualizada e determinada de acordo com as necessidades do paciente, em regime basal-bolus com a utilização concomitante de insulina de ação intermediária ou de ação prolongada. A insulina asparte deve ser usada imediatamente antes da refeição, ou quando necessário logo após a refeição, por administração subcutânea. As evidências atualmente disponíveis mostram que em relação a insulina asparte, a mesma:

- Apresenta superioridade sem relevância clínica para adultos com DM1 em relação ao desfecho de hemoglobina glicada, com redução de 0,15% na média (qualidade baixa da evidência);
- Apresenta superioridade limítrofe e com grande inconsistência entre os resultados em adultos com DM1 em relação ao desfecho de hipoglicemia grave (qualidade muito baixa da evidência);



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

- Não há evidência disponível para eventos micro e macrovasculares a longo prazo em qualquer população.

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 insulino terapia 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 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.



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

Como exemplo, cita-se o protocolo vigente da Secretaria Municipal de Saúde - SMSA da Prefeitura de Belo Horizonte que disponibiliza aos pacientes com diabetes mellitus os recursos / insumos terapêuticos na quantidade mensal padrão de: 3 tiras reagentes/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/requerente.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Diretrizes da 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.
- 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



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

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:

31/10/2018

NATJUS - TJMG