

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** Vara de Execuções Criminais, da Infância e Juventude e de Precatórias Criminais

**COMARCA:** Pará de Minas

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0005779

**IDADE:** 01 ano

**Sexo:** masculino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** E10.9

**PEDIDO DA AÇÃO:** FreeStyle Libre® (01 sensor a cada 14 dias), insulinas análogas Tresiba® (degludeca) e insulina de ação rápida (lispro, asparte ou glulisina) ID Num. 10140089537 – Pág. 4; lancetas e fitas reagentes para glicemia capilar, agulhas para caneta de insulina, exames de controle a cada três meses.

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Como opção específica de tratamento farmacológico e estratégia / modalidade específica para o monitoramento glicêmico.

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

As mesmas requeridas pelo município de Pará de Minas.

A) Pergunta 1.2.4: **R.: As representantes das insulinas análogas de ação longa / ultralonga, e de ação ultrarrápida são intercambiáveis entre si. A insulina lispro tem indicação de bula para uso acima de 3 anos de idade. A insulina glulisina tem indicação de bula para uso acima de 4 anos; a insulina asparte acima de 01 ano, e a insulina humana regular não tem restrição de idade para uso. A rigor, o uso fora da indicação de bula é considerado uso *off label*. Considerando o fator idade constante nas bulas registradas na ANVISA, as insulinas elegíveis para o caso em tela são: insulina humana regular e insulina análoga asparte. Não foi identificado elemento técnico que permita afirmar contraindicação ao uso da insulina humana regular, disponível através do componente básico de assistência farmacêutica.**

B) Pergunta 1.3.6: R.: **O protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do SUS nacional para o tratamento da DM1, não prevê representante específico de insulinas análogas.**

**Consta em bula registrada na ANVISA, que a insulina glargina tem indicação de uso subcutâneo para adultos e crianças acima de 02 anos. Considerando o fator idade registrado em bula, a insulina análoga glargina não é elegível para o caso em tela. A insulina análoga compatível com a criança até ela completar 2 anos de idade, é a insulina requerida degludeca. O uso da insulina glargina antes de 2 anos de idade, é considerado *off label* (fora de bula).**

**Quanto à limitação / restrição imposta pela secretaria estadual de saúde do estado de Minas Gerais, de disponibilização específica da insulina glargina somente para crianças  $\geq 6$  anos, a decisão não possui amparo técnico científico. Não foram identificados elementos técnicos que permitam afirmar contraindicação ao uso da insulina humana NPH.**

C) Pergunta 1.4.3: R.: **Considerando as diretrizes técnicas e o fator idade (01 ano), a qual impacta diretamente sobre a capacidade de reconhecer e/ou comunicar sintomas de hipoglicemia, somada à necessidade de realização de várias aferições através de punção digital, o que “dificulta” / limita a realização do monitoramento através da metodologia convencional (glicemia capilar), a indicação de uso preferencial do sistema FreeStyle® Libre para o monitoramento glicêmico da criança, é justificável.**

### **III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

Conforme a documentação apresentada trata-se de criança com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) estabelecido em 20/04/2023. Consta que inicialmente foi feito uso de insulina convencional humana NPH e regular, que, no entanto, não foi obtido controle satisfatório da doença.

Não foi apresentado o histórico do monitoramento glicêmico do paciente com os resultados dos exames realizados ao longo do tempo, a partir do diagnóstico da DM1, até o ingresso da ação. O referido histórico é elemento

técnico indispensável / fundamental para avaliação de resposta terapêutica às tecnologias prescritas / requeridas.

**Diabetes mellitus (DM):** é um importante e crescente problema de saúde pública para todos os países, independentemente do seu grau de desenvolvimento. As estimativas indicam que se as tendências atuais persistirem, o número de pessoas com diabetes para o ano de 2045 será superior a 628,6 milhões, e que cerca de 79% desses casos vivem em países em desenvolvimento, nos quais espera-se ocorrer o maior aumento dos casos de diabetes nas próximas décadas.

Tanto a frequência de novos casos (incidência), como a prevalência dos casos existentes, são informações importantes para o conhecimento da carga que o diabetes representa para os sistemas de saúde. Portanto, torna-se essencial a otimização dos serviços e tecnologias a serem disponibilizados aos portadores de diabetes mellitus, para direcionar de forma racional os recursos a serem utilizados no contexto desta importante condição clínica. O Tratamento integral da população diabética gera alto impacto no orçamento do sistema público e suplementar de saúde.

O DM pode evoluir com complicações agudas e crônicas. As complicações agudas mais comuns são a hipoglicemia, a cetoacidose e o estado hiperosmolar hiperglicêmico não cetótico. As complicações crônicas do diabetes são tradicionalmente categorizadas como distúrbios microvasculares e macrovasculares, que resultam em retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica.

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, poligênica, decorrente de destruição das células  $\beta$  pancreáticas, ocasionando deficiência completa na produção de insulina. O DM tipo 1 representa cerca de 5 a 10% dos casos de diabetes mellitus, e ocorre mais em crianças e adolescentes.

A abordagem / manejo do paciente com diabetes mellitus *requer a adoção de diversas práticas multidisciplinares, desde o diagnóstico até a integralidade do cuidado*.

O tratamento do paciente com DM1 é um tratamento complexo em sua

prescrição e execução e exige a participação intensiva do paciente e/ou cuidador, que precisa(m) ser capacitado(s) para tal. Consiste na terapia medicamentosa e não-medicamentosa, e inclui cinco componentes principais: educação sobre diabetes, insulino terapia, automonitorização glicêmica, orientação nutricional e prática monitorada de exercícios físicos.

Pacientes com DM1 têm deficiência absoluta de insulina endógena, razão pela qual a insulino terapia exógena é obrigatória no tratamento. A insulino terapia exógena deve mimetizar a secreção endógena de insulina, e incluir o uso de uma insulina basal de ação intermediária ou prolongada, combinada à insulina bolus (bolus de refeição ou correção) com insulina de ação rápida ou ultra-rápida.

A insulino terapia intensiva no esquema basal-bolus, pode ser feita através da terapia com múltiplas injeções diárias (MDI) ou através de sistema de infusão contínua de insulina (SIC), para obter normoglicemia sem induzir hipoglicemia. O principal objetivo da insulino terapia intensiva é contribuir para o alcance dos melhores parâmetros metabólicos possíveis, que juntos às medidas terapêuticas não farmacológicas, reduzam o risco das complicações agudas e crônicas da diabetes mellitus a longo prazo.

A **probabilidade de sucesso** no tratamento do diabetes mellitus depende da implementação concomitante dos cinco principais componentes do tratamento. O sucesso no tratamento do Diabetes Mellitus não é alcançado através de nenhuma medida terapêutica específica isolada, seja ela farmacológica ou não. É resultado do conjunto de intervenções multidisciplinares adotadas conjuntamente, as quais são essencialmente dependentes da compreensão e adesão do paciente / cuidador, ou seja, o resultado é diretamente dependente da efetiva adesão regular e contínua do paciente a longo prazo, a todas as estratégias terapêuticas.

O programa de educação / assistência aos pacientes e/ou 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 o controle glicêmico. O plano de tratamento deve

enforçar medidas que conduzam à mudança de estilo vida, as quais exigem participação ativa do paciente e seus familiares. Existem comprovadas evidências do impacto da adesão para o sucesso do tratamento.

*Estudo multicêntrico, envolvendo aproximadamente 1.700 pacientes com DM1, mostrou que apenas 9,8% dos participantes apresentavam adesão máxima ao tratamento e 48% adesão mínima, com hemoglobina glicada média de 8,6 (+/- 1,9) e 9,2 (+/- 2,2), respectivamente.*

O automonitoramento regular da glicose é ferramenta essencial para atingir um bom controle do DM sem hipoglicemia significativa. A monitorização intensiva da glicose é necessária e recomendada para o manejo do DM1 em todas as idades, pois está associada a uma maior probabilidade de atingir metas glicêmicas, melhora do controle glicêmico e menor risco de cetoacidose diabética.

Estratégias de automonitorização glicêmica (AMG) estão indicadas para todos os pacientes com diabetes mellitus. O automonitoramento glicêmico é essencialmente realizado através da medição diária da glicemia de jejum, pré e pós-prandiais, e da hemoglobina glicada (HbA1c), essa última realizada idealmente a cada três meses, até alcance de controle glicêmico satisfatório. A partir do momento em que se alcança um controle satisfatório, a realização da HbA1c pode ser semestral, se persistir com o controle glicêmico alcançado.

A avaliação da hemoglobina glicada HbA1c, é utilizada para avaliar o controle glicêmico em médio e longo prazo. Os resultados refletem o controle glicêmico dos últimos três meses. Já as análises diárias da glicemia são utilizadas para orientar o ajuste do tratamento farmacológico (doses de insulina/dia), uma vez que apontam os momentos no decorrer do dia em que ocorre falta ou excesso de ação da insulina.

Todos os sistemas de avaliação da glicemia dependem da eficiência do instrumento de medida das glicemias e também das habilidades e adesão dos pacientes / cuidador. A frequência da aferição diária da glicemia no automonitoramento glicêmico deve ser determinada individualmente,

dependendo da situação clínica, do plano terapêutico, do esquema de administração de insulina e da capacidade e comprometimento do paciente para o autocuidado, podendo ser ajustada a qualquer momento.

A medição diária da glicemia pode ser feita através da medição da glicemia capilar pelo método convencional (glicosímetro), ou feita através da glicemia em líquido intersticial obtida através de aparelho / dispositivo de monitoramento contínuo, ou de sensores de aferição acoplados à bomba de infusão de insulina. A leitura da glicose pelo dispositivo de monitoramento da glicemia intersticial pode ocorrer de forma contínua (Real time continuous glucose monitoring / rt-CGM) ou intermitente (Intermittently scanned continuous glucose monitoring / is-CGM).

A automonitorização glicêmica através de qualquer uma das estratégias, fornece aos pacientes / cuidadores informações imediatas sobre o controle glicêmico, permitindo a identificação precisa de hipoglicemias e hiperglicemias, aumentando a segurança dos pacientes e prescritores e motivando os pacientes a realizarem as mudanças necessárias na alimentação, atividade física e nos ajustes das doses de insulina.

**FreeStyle® Libre** (intermittently scanned continuous glucose monitoring – is-CGM). Sistema intermitente de monitoramento contínuo de glicose em líquido intersticial.

Nos últimos tempos houve uma evolução das ferramentas de monitorização da glicemia, com o desenvolvimento de testes que avaliam o controle glicêmico em longo prazo, como a HbA1c, e os métodos que detectam flutuações da glicemia ao longo do dia. Diferentes sistemas estão disponíveis, como a automonitorização da glicemia capilar (AMGC) e o sistema de monitorização contínua de glicose (SMCG) em líquido intersticial, além do sistema flash de monitorização da glicose (flash glucose monitoring - SFMG), que juntos, trouxeram inúmeras outras formas de avaliar os padrões de glicose no Diabetes Mellitus.

O Monitor FreeStyle® Libre, é um aparelho de monitorização contínua da glicemia através de medidas intermitentes da glicose do líquido intersticial

(sistema flash glucose monitoring – SFGM). O sistema é produzido pelo laboratório ABBOTT, não está disponível na saúde suplementar e no SUS. O sistema é composto de um sensor e um aparelho leitor. Consiste em uma nova tecnologia que captura as informações do sensor em um rápido scan e as apresenta em gráficos e relatórios de fácil entendimento.

O sensor corresponde a um pequeno filamento estéril e flexível (com 5 mm de comprimento) que é inserido sob a pele na parte posterior e superior do braço, resistente a água, podendo ser usado durante o banho, piscina e exercícios, com duração prevista para 14 dias de uso.

O leitor do aparelho captura as informações de um pequeno sensor aplicado na parte posterior superior do braço, mede de forma contínua as leituras da glicose do líquido intersticial e armazena os dados durante as 24 horas. A cada scan, o leitor mostra um gráfico com o passado, o presente e o futuro da glicose. O passado é apresentado por meio do histórico das últimas 8 horas. O presente é a glicose no momento do scan. O futuro é mostrado por meio de uma seta que indica a tendência da glicose.

Os dados são apresentados ao usuário, após registros capturados pelo sensor, com o leitor específico ou um *smartphone* compatível. Portanto, o sistema não dispensa a participação ativa do usuário para a captação dos dados. Por maior praticidade que os dispositivos possam trazer, é importante que todos os pacientes em uso do sistema FGM, também recebam educação em diabetes e orientações para a interpretação dos dispositivos.

As novas metodologias possuem limitações que também precisam ser consideradas. Os estudos realizados demonstram que o equilíbrio de glicose através da barreira endotelial capilar não é instantâneo, e o sistema FGM mede os valores da glicose no líquido intersticial. As concentrações de glicose no líquido intersticial e plasmática possuem padrões dinâmicos diferentes, particularmente em situações de grande labilidade (mudanças rápidas).

Por isso, a diferença fisiológica existente entre os valores de glicemia capilar e do líquido intersticial deve ser considerada, principalmente nas situações em que as taxas de glicemia variam rapidamente, seja com aumento

ou diminuição dos níveis glicêmicos, nessa condição a diferença pode se tornar significativa.

“Há situações com menor correlação entre a glicemia capilar e intersticial: as primeiras 24 horas de uso do SFMG, em hipoglicemias e hiperglicemias, e quando mudanças rápidas de glicose ocorrem (período pós-prandial, exercícios). Nesses casos, é indicada a análise da glicemia capilar pela AMGC (metodologia convencional), dando preferência para este último dado”.<sup>1</sup>

*“Os valores da glicemia registrados nos leitores apresentam um atraso de 10 a 15 minutos em relação a GC (lag time), em virtude da atualização dos algoritmos, e quando os valores glicêmicos se apresentam em valores discrepantes a comparação com a GC se faz necessária”.<sup>1</sup>*

O aparelho FreeStyle Libre® e seu sensor correspondente, não se configuram como imprescindíveis e/ou substitutos da automonitorização convencional para todos os pacientes, inclusive o uso do FreeStyle Libre® não dispensa o uso conjunto do glicosímetro capilar (metodologia convencional).

É importante ressaltar que assim como o uso do glicosímetro capilar, o uso do sistema FreeStyle Libre® não dispensa a participação ativa / supervisão de um adulto para o monitoramento glicêmico da criança a curto e longo prazo.

Um grande benefício gerado pelo sistema FGM é o fato dessa modalidade não requerer punção capilar a cada medida da glicemia, representando maior comodidade para o paciente, principalmente para a criança. Porém, o sistema FGM não se constitui na única modalidade eficaz de monitoramento glicêmico. Os estudos que avaliaram a satisfação ou qualidade de vida dos pacientes com DM tipo 1 ou 2 usando monitores com sistema FGM em comparação com outros sistemas de monitoramento de glicose, sugeriram melhora da satisfação e da qualidade de vida dos pacientes. No entanto, os autores observaram que houve alta variabilidade nas ferramentas de aferição destes desfechos e que a qualidade das revisões sistemáticas era baixa. Dessa maneira, não há como afirmar com grau de certeza satisfatório, que esses benefícios existem, bem como avaliar qual o real impacto clínico do uso do novo dispositivo com sistema FGM a longo prazo.

O SUS disponibiliza todos os insumos necessários para a automonitorização da glicemia capilar (AMGC) através da aferição capilar de glicose, ofertando o aparelho glicosímetro, as tiras reagentes e as lancetas, que são os dispositivos que auxiliam na obtenção de amostras de sangue capilar, as quais permitem ao usuário e/ou ao cuidador fazer as verificações do nível de glicose capilar ao longo do dia, quantas vezes forem necessárias, *propiciando oferta de condutas terapêuticas protocolares em conformidade com as diretrizes técnico-científicas atuais*. Vide Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 17 de 12 de novembro de 2019. Uma importante limitação da AMGC é a necessidade de várias punções para obter sangue capilar da polpa digital a cada medida.

*O Tratamento integral da população diabética gera alto impacto no orçamento do sistema público e suplementar de saúde*. O alto custo das tecnologias específicas requeridas em substituição as modalidades convencionais de terapêutica e automonitoramento glicêmico regularmente disponíveis na rede pública, associado à ausência de avaliações de custo efetividade a longo prazo, principalmente dentro de um cenário de importante e crescente problema de saúde pública, que a diabetes mellitus representa, tanto pela incidência de novos casos, quanto pela prevalência dos casos existentes, independentemente do grau de desenvolvimento do país, requer indicação criteriosa das novas tecnologias requeridas.

Até o momento não há uma conclusão clara sobre a superioridade do uso do FreeStyle Libre® em relação ao monitoramento através da glicemia capilar. As evidências científicas disponíveis não são conclusivas em relação à sua efetividade no controle a longo prazo e redução de lesões em órgãos-alvo relacionados à diabetes mellitus. Existem informações divergentes sobre a eficácia do uso do FreeStyle Libre® para o controle a longo prazo e redução de lesões em órgãos-alvo relacionados à diabetes mellitus.

A evidência científica disponível, não permite afirmar que o sistema FreeStyle Libre® seja mais efetivo que o glicosímetro capilar, habitualmente utilizado para a automonitorização da glicemia capilar. Os desfechos analisados

nos estudos realizados, foram considerados desfechos substitutos (tempo para verificar hipoglicemia, valor de hemoglobina glicada).

*“Ainda não há estudos que comprovem que esse sistema reduza a frequência de complicações da DM, como a mortalidade, apesar de sabidamente reduzir a quantidade e a duração de hipo e hiperglicemias”.*<sup>1</sup>

A evidência científica existente não sugere impacto em desfechos de controle glicêmico com o uso de sistemas de monitorização da glicose (SFGM), em pacientes com DM1 em uso de insulina de maneira intensiva, quando comparado ao monitoramento com glicosímetro digital. Em relação a ocorrência de hipoglicemias, por sua vez, parece haver um benefício que demonstra menor tempo em hipoglicemia, porém, sem clareza se isso também impacta em menor taxa de eventos hipoglicêmicos graves. Há evidências sobre qualidade de vida e satisfação com cuidado da doença, porém, ainda derivadas de poucos estudos randomizados e de magnitude incerta.

*Não há estudos clínicos comparativos de alto nível, para indicar a substituição da monitorização periódica capilar (disponível na rede pública) pela contínua de leitura intermitente (FreeStyle Libre® não disponível na saúde pública e suplementar) para todos os pacientes. O que é possível concluir a partir dos estudos existentes, é que se observa discreta melhora no controle glicêmico, redução do tempo de glicemias capilares abaixo de 70 mg/dL, porém, com impacto incerto na taxa de hipoglicemias graves, possível melhora da qualidade de vida e satisfação do paciente, porém, de magnitude também incerta.*

Há ainda que se estudar / avaliar até que ponto a discreta melhora do controle glicêmico obtida com o uso do dispositivo, resulta efetivamente em evolução com menos complicações de órgãos alvo a longo prazo, menor número de internações de emergência e menor tempo de internação, além de outros desfechos.

Embora o sistema FreeStyle Libre® possa oferecer benefícios potenciais em relação ao automonitoramento capilar da glicose, sua eficácia e segurança ainda são objeto de estudo e avaliação, e seu uso deve ser considerado caso

a caso, levando em consideração as recomendações clínicas e as condições individuais de cada paciente. O uso do sistema, não dispensa a participação ativa de um adulto no monitoramento glicêmico da criança diabética.

No momento, as diretrizes técnicas consideram a indicação para situações muito específicas, sob critérios de elegibilidade, prioritariamente para os casos mais críticos de Diabetes Mellitus tipo 1 de gestantes e crianças de até 7 anos. As recomendações atuais indicam que para crianças, o monitoramento contínuo da glicose em tempo real, pode ser considerado em casos de hipoglicemias graves frequentes, situações de consciência de hipoglicemia prejudicada ou incapacidade da criança em reconhecer ou comunicar sintomas de hipoglicemia.

O tratamento do DM1 é dinâmico, requer efetiva e constante adesão do paciente. O uso de nenhum tipo específico de insulina e/ou de modalidade específica de monitoramento glicêmico será mais eficaz, se não for acompanhado de medidas terapêuticas não farmacológicas de controle dietético e atividade física regular. O resultado satisfatório do tratamento é sempre fruto do conjunto das intervenções multidisciplinares adotadas conjuntamente.

Considerando as diretrizes técnicas e o fator idade (01 ano), a qual impacta diretamente sobre a capacidade de reconhecer e/ou comunicar sintomas de hipoglicemia, somada à necessidade de realização de várias aferições através de punção digital, o que “dificulta” a realização do monitoramento através da metodologia convencional (glicemia capilar), a indicação de uso preferencial do sistema *FreeStyle® Libre* para o monitoramento glicêmico da criança, é justificável.

### **Tratamento Farmacológico**

O manejo medicamentoso para o controle glicêmico adequado em pacientes portadores de DM em uso de insulina, *independentemente do seu tipo*, passa pelo trabalho coordenado entre a equipe de saúde, paciente e familiares, o qual é indispensável para o controle da doença e prevenção das

complicações agudas e crônicas, seja com o uso de qualquer tipo de insulina, convencional ou análoga.

A insulinoterapia intensiva (insulina basal + bolus prandial e bolus de correção), seja por (múltiplas doses de insulina (MDI) ou sistema de infusão contínua de insulina (SICI), constitui-se na terapêutica fundamental desde as fases iniciais da doença, para todas as idades.

As insulinas podem ser utilizadas em esquema de uso basal (para manutenção dos níveis de glicose sanguínea dentro do limite de normalidade ao longo do dia) ou prandial (para manutenção dos níveis de glicose sanguínea dentro do limite de normalidade nos períodos de alimentação). As insulinas basais são representadas pela insulina convencional de ação intermediária (insulina humana NPH) e insulinas análogas de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca). As insulinas de ação prandial incluem as insulinas lispro, asparte, glulisina e insulina convencional regular, as quais são administradas às refeições ou quando há necessidade de rápida correção de níveis altos de glicose no sangue.

Em geral, a dose total diária inicial de insulina para pessoas com diagnóstico recente de DM1, ou logo após episódio de cetoacidose diabética, varia de 0,5 a 1 unidade por quilograma por dia (UI/kg/dia). Esta dose depende da idade, peso corporal, estadiamento puberal, tempo de duração da doença, estado do local de aplicação de insulina, do número e da regularidade das refeições, do automonitoramento, da HbA1c pretendida, do tipo, frequência e intensidade das atividades físicas e das intercorrências (infecções e dias de doença).<sup>1</sup>

Existem hoje vários tipos de insulinas disponíveis para o tratamento da diabetes mellitus, elas se diferenciam principalmente pelo tempo de início de ação e pelo tempo da duração da ação.

As insulinas análogas de ação prolongada e ultrarrápida são compostos sintéticos resultantes de mudanças estruturais na molécula de insulina convencional humana, obtidas a partir da tecnologia do DNA recombinante,

com o objetivo de ajustar a duração do efeito e diminuir a variação intra-individual.

Cada insulina análoga é formada por sequência de aminoácidos semelhante à insulina humana, diferindo apenas pela troca de alguns desses aminoácidos. As modificações nas sequências de aminoácidos proporcionam diferentes padrões de solubilidade aos fármacos e, conseqüentemente perfis diferenciados de absorção / ação.

Existe no SUS Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), *com oferta de insulina convencional (humana NPH e regular 100UI/mL) e insulinas análogas (ação prolongada e ação rápida 100UI/mL)*, que permitem a realização de insulinoterapia intensiva exógena através da terapia basal-bolus com MDI. O Protocolo do SUS para o tratamento do DM1 **não prevê representante específico dos análogos de insulina** de ação rápida/ultrarrápida ou prolongada.

As insulinas análogas de ação rápida / ultrarrápida e prolongada / ultraprolongada, foram incorporadas ao SUS para tratamento do DM1, sob indicação específica / conforme critérios de inclusão e manutenção previstos em protocolo, vide Portaria nº 10, de 21 de fevereiro de 2017; Portaria Nº 19 de 27 de março de 2019; e Portaria SAES/SCTIE Nº 17, de 12 de novembro de 2019.

Para serem incluídos e mantidos no protocolo do SUS, e ter acesso as insulinas análogas de ação longa e de ação rápida, os pacientes devem cumprir critérios técnicos compatíveis com as diretrizes terapêuticas atuais para o tratamento farmacológico do DM1, demonstrando obtenção de maior eficácia / controle / benefício com o uso específico das insulinas análogas.

TIPO	NOME	INÍCIO	PICO	DURAÇÃO
<b>Insulinas Basais</b>				
Insulina intermediária	NPH	2-4h	4-10h	10-18h
Análogo de ação longa	Glargina U100	2-4h	-	20-24h
Análogo de ação intermediária	Detemir	1-3h	6-8h	18-22h
Análogo de ação ultra-longa	Glargina U300	6h	-	36h
	Degludeca	<4h	-	42h
<b>Insulinas Prandiais</b>				
Insulina Rápida	Regular (Humulin R/Novolin R)	30-60 min	2-3h	5-8h
Análogo de ação ultra-rápida	Asparte (Novorapid)	5-15 min	30min-2h	3-5h
	Lispro (Humalog)			
	Glulisina (Apidra)			
	Fast Aspartate (Fiasp)	2-5 min	1-3h	5h
	Inalada (Afrezza)	imediate	10-20 min	1-2h
<b>Insulinas Pré-Misturadas</b>				
NPH/Regular	70% NPH/30% R (Humulin 70/30)	30min-1h	3-12h	10-16h
NPL/Lispro	75% NPL/25% Lispro (Humalog Mix 25)	5-15 min	1-4h	
	50% NPL/50% Lispro (Humalog Mix 50)			
NPA/Asparte	70% NPA/ 30% Aspart (NovoMix 70/30)			

Fonte: Diretriz SBD 2022. DOI: 10.29327/557753.2022-5

As análogas de insulina de ação prolongada possuem quatro representantes: glargina U100, detemir, degludeca e glargina U300.

**Insulina Tresiba® - Degludeca 100 UI/mL:** A insulina degludeca permanece em depósito solúvel no tecido subcutâneo, sendo lenta e continuamente absorvida na circulação, resultando em ausência de picos, baixa variabilidade dos níveis insulinêmicos e duração de ação de até 42 horas. Tem indicação de bula registrada na ANVISA, para pacientes a partir de 1 ano de idade, permitindo aplicação diária sem horário específico, desde que com mais de 8 horas de intervalo após a última aplicação. A insulina degludeca deve ser administrada associada com insulina de ação rápida, para cobrir as necessidades de insulina prandial e de correção. A dose de insulina degludeca

deve ser ajustada de acordo com as necessidades individuais dos pacientes. É recomendado otimizar o controle glicêmico pelo ajuste de dose de acordo com a glicemia de jejum, entre as refeições e no período de sono.

As insulinas análogas de ação prolongada / ultraprolongada demonstram benefício clínico modesto (não se observa diferença estatisticamente significativa em relação aos níveis de HbA1c), sendo o seu efeito mais proeminente para o controle da hipoglicemia grave e noturna. A literatura médica sugere redução dos episódios de hipoglicemias, especialmente as de maior gravidade.

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

O protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do SUS nacional para o tratamento da DM1, não prevê representante específico de insulina análoga de ação rápida ou prolongada, considerando que as insulinas análogas de ação ultrarrápida e prolongada, são intercambiáveis entre si.

[https://www.gov.br/conitec/pt-](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/resumidos/pcdt_resumido_diabetesmellitus_tipo1.pdf)

[br/midias/protocolos/resumidos/pcdt\\_resumido\\_diabetesmellitus\\_tipo1.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/resumidos/pcdt_resumido_diabetesmellitus_tipo1.pdf)

[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_clinico\\_terapeuticas\\_diabete\\_melito.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_terapeuticas_diabete_melito.pdf)

Consta em bula registrada na ANVISA, que a insulina glargina tem indicação de uso subcutâneo para adultos e crianças acima de 02 anos. Considerando o fator idade registrado em bula, a insulina análoga glargina não é elegível para o caso em tela. A insulina análoga compatível com a criança até ela completar 2 anos de idade, é a insulina requerida degludeca. O uso da insulina glargina antes de 2 anos de idade, é considerado *off label* (fora de bula).

Quanto à limitação / restrição imposta pela secretaria estadual de saúde do estado de Minas Gerais, de disponibilização específica da insulina glargina somente para crianças  $\geq 6$  anos, a decisão não possui amparo técnico

científico.

Insulinas análogas de ação rápida / ultrarrápida; este grupo é formado basicamente pelos representantes: asparte, lispro, glulisina e fast asparte. As três primeiras possuem farmacocinética semelhante, com início de ação em 5-15 minutos, pico de ação entre 1-2 horas e duração de 3-4 horas. A insulina *fast asparte* tem início de ação em 2-5 minutos, pico de ação entre 1-3 horas e duração de 5 horas. Esta farmacocinética é consequência da redução da capacidade desses análogos de se agregarem no tecido subcutâneo, resultando em comportamento de insulina monomérica.

**Insulina asparte 100 UI/mL:** insulina de ação ultrarrápida, é equipotente à insulina humana regular em base molar. 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 quando indicada, deve ser usada imediatamente antes da refeição, ou quando necessário logo após a refeição, por administração subcutânea. A insulina *fast asparte* se mostra mais flexível em relação à janela de tempo de aplicação, em relação as outras representantes de ação ultrarrápida.

As alterações estruturais moleculares conferem às insulinas análogas de ação ultrarrápida, uma absorção inicial mais rápida e menor tempo de ação. Esse comportamento diminuiria o risco de hipoglicemias pós-prandiais tardias, risco esse atribuído ao uso de insulina humana regular.

A insulina análoga *fast asparte* é uma formulação de insulina asparte para uso na hora da refeição, cuja adição de nicotinamida (vitamina B3) resulta em uma absorção inicial mais rápida de insulina, levando a um início de ação mais rápido e maior efeito hipoglicemiante inicial. Com isso, há alteração das características farmacocinéticas com potencial de mimetizar melhor a secreção / ação da insulina endógena prandial.

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 de ação rápida / ultrarrápida existentes. De maneira semelhante ao observado para as insulinas análogas de ação prolongada, nenhum estudo demonstrou maior benefício sobre os desfechos em longo prazo, ou que avaliassem desfechos ditos primordiais para insulinas análogas de ação ultrarrápida em comparação à insulina humana regular.

Os análogos de insulina de ação ultrarrápida foram incluídos no PCDT de DM1 do SUS, porque reduzem o risco de hipoglicemias noturnas, e o risco de hipoglicemias graves em pessoas com DM1, quando comparados à insulina humana regular.<sup>1</sup>

A Portaria nº 10, de 21 de fevereiro de 2017 da Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), tornou pública a incorporação da insulina análoga de ação rápida para o tratamento da diabetes mellitus tipo 1 (DM1) no SUS. Após processo licitatório, definida e iniciada dispensação: caneta descartável preenchida com insulina análoga de ação rápida asparte U100; agulha descartável para caneta com 4 mm de comprimento.

A hipoglicemia é mais frequente em pessoas com diabetes tipo 1, seguida por pessoas com diabetes tipo 2 controladas por insulina e pessoas com diabetes tipo 2 controladas por sulfonilureias. A hipoglicemia é definida por:

- 1) desenvolvimento de sintomas autonômicos ou neuroglicopênicos;
- 2) baixo nível de glicose plasmática (PG) (<4,0 mmol/L para pessoas com diabetes tratadas com insulina ou secretagogo de insulina);
- 3) sintomas que respondem à administração de carboidrato.<sup>17</sup>

A gravidade da hipoglicemia é definida pelas manifestações clínicas. Grau de gravidade da hipoglicemia:

**Leve:** sintomas autonômicos estão presentes. O indivíduo é capaz de se auto tratar.

**Moderado:** sintomas autonômicos e neuroglicopênicos estão presentes. O indivíduo é capaz de se auto tratar.

**Grave:** Indivíduo requer assistência de outra pessoa. Pode ocorrer

inconsciência. O nível de glicose plasmática é tipicamente  $< 2,8$  mmol/L. <sup>17</sup>

O histórico do monitoramento glicêmico, é elemento fundamental para avaliação / fundamentação de prescrição específica. No caso em tela, o histórico não foi apresentado.

O paciente e seus familiares têm indicação de assistência multidisciplinar com educação para o manejo do diabetes mellitus, envolvendo medidas farmacológicas e não farmacológicas, para melhor orientação / capacitação, adesão e potencialização do resultado terapêutico a longo prazo.

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

1) Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes – Edição 2023. Silva Júnior WS, Gabbay M, Lamounier R, Bertoluci M. Insulinoterapia no diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes – Edição 2023. Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1 no SUS

<https://diretriz.diabetes.org.br/tratamento-do-diabetes-mellitus-tipo-1-no-sus/>

Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-5, ISBN: 978-65-5941-622-6.

Rafael Machado Mantovani, Marcia Puñales, Susana Viegas Chen, Monica Andrade Lima Gabbay. Peculiaridades do tratamento da criança com DM1. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023). ISBN: 978-65-5941-622-6. <https://diretriz.diabetes.org.br/>

2) Insulinoterapia no diabetes mellitus tipo 1. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2022.

<https://diretriz.diabetes.org.br/insulinoterapia-no-diabetes-mellitus-tipo-1-dm1/?pdf=5552>

Diretrizes SBD, Edição 2023. Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1 no SUS. Insulinoterapia no DM1.

<https://diretriz.diabetes.org.br/tratamento-do-diabetes-mellitus-tipo-1-no-sus/>

Procedimentos de dispensação de medicamentos e insumos para diabetes pelo SUS. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022.

<https://diretriz.diabetes.org.br/procedimentos-de-dispensacao-de-medicamentos-e-insumos-para-diabetes-pelo-sus/?pdf=10873>

3) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Diabetes Mellitus Tipo 1, Portaria Conjunta nº 17 de 12 de novembro de 2019. Relatório de recomendação da CONITEC, Agosto/2019.

4) Posicionamento Oficial SBD nº 04/2019, O Papel do Sistema de Infusão Contínua de Insulina, *Bomba de Insulina*, no Tratamento do Diabetes.

5) Bomba de infusão de insulina como adjuvante no tratamento de segunda linha de pacientes com diabetes mellitus tipo 1, nº 375, setembro/2018, CONITEC. Portaria SCTIE/MS nº 38, de 11 de setembro de 2018, torna pública a decisão de não incorporar o sistema de infusão contínua de insulina para tratamento de segunda linha de pacientes com diabetes mellitus tipo 1, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

6) Classificação e diagnóstico de diabetes: *padrões de atendimento em diabetes* – American Diabetes Association – ADA. 2023.

Disponível em:

[https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement\\_1/S19/148056/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes](https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S19/148056/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes)

7) Nota Técnica nº 2814/2022, NATJUS – TJSP.

8) Um novo olhar sobre “diabetes frágil”. *Jornal de Diabetes e suas Complicações* Volume 35, edição 1, janeiro de 2021, 107646. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107646>

9) Relatório de Recomendação nº 783 de novembro/2022 - CONITEC. Alteração das Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I.

[https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/05/1434914/20221206\\_relatorio\\_insulinas\\_analogas\\_acao\\_prolongada.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/05/1434914/20221206_relatorio_insulinas_analogas_acao_prolongada.pdf)

10) Capacitação de adolescentes com diabetes tipo 1 para a contagem de carboidratos sem a ajuda dos pais. Beatriz Diniz Gabriel; Cristiano Túlio Albuquerque; Marcella Lobato Dias Consoli; Patrícia Amaral Fulgêncio da Cunha Menezes; Janice Sepúlveda Reis. *Rev. Nutr.*, Campinas, 29(1):77-84,

jan./fev., 2016.

<https://www.scielo.br/j/rn/a/d9BqyCtQmrCZNknmvT39Zcr/?format=pdf&lang=en>

11) Cadernos de Atenção Básica nº 16. Diabetes. Ministério da Saúde. 2006.

[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes\\_mellitus.PDF](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes_mellitus.PDF)

12) Secretaria Municipal de Saúde Assistência Farmacêutica. Anápolis, Goiás.

[https://www.anapolis.go.gov.br/anexos/saude/2023\\_02\\_15/Anexo\\_II.pdf](https://www.anapolis.go.gov.br/anexos/saude/2023_02_15/Anexo_II.pdf)

13) Orientações para Acesso: Programa de Monitorização Contínua de Glicose na SES/DF. Atualizado em 26/10/2023.

<https://www.saude.df.gov.br/orientacoes-para-acesso>

14) Insulina Fiasp® e FreeStyle Libre® / Diabetes Mellitus tipo 1. NATJUS–DF.

<https://www.tjdft.jus.br/informacoes/notas-laudos-e-pareceres/natjus-df/1611.pdf>

15) O diabetes hiperlábil existe como entidade clínica? Arq. Bras. Endocrinol. Metab. 2009; 53/4.

<https://www.scielo.br/j/abem/a/PmWxCx6ShQ8GFTJ6RgJMcGv/?lang=pt&format=pdf>

16) Protocolo Clínico para Dispensação de Análogos de Insulina para Pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 na Rede Pública de Saúde do Paraná.

[https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos\\_restritos/files/documento/2020-05/del\\_2009\\_055\\_anexo.pdf](https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-05/del_2009_055_anexo.pdf)

17) Comitê de Especialistas em Diretrizes de Prática Clínica da Diabetes Canadá. *Diretrizes de Prática Clínica da Diabetes Canadá 2018 para a Prevenção e Tratamento do Diabetes no Canadá*. Pode J Diabetes. 2018;42(Suplemento 1):S1-S325.

<https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter14>

#### **V – DATA:**

06/06/2024

NATJUS – TJMG