

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Antônio de Souza Rosa

PROCESSO N°: 50100063720228130433

CÂMARA/VARA: 1ª UJ 1º JD

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: MADJA

IDADE: 82 anos

DOENÇA(S) INFORMADA(S): E 11, I 10, E 66

PEDIDO DA AÇÃO: Insulina Humalog® Kwipken (insulina lispro) e Humalog® Mix 50, e Trayenta® (linagliptina 5 mg)

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

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: RMS 3101781 MG

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0002950

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Informação sobre os medicamentos pretendidos, bem como sobre o tratamento prescrito e competência para o seu fornecimento.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, obesidade e diabetes mellitus tipo 2, em estágio evolutivo de dependência de insulina exógena.

Consta que inicialmente foi prescrito o uso de Xigduo®, Glifage® e gliclazida, que porém, não foi alcançado o controle terapêutico esperado. O médico prescritor respondendo à pergunta número 17 do relatório para judicialização do acesso à saúde, registra inclusive que o controle adequado depende da adesão / controle do paciente.

Não foi apresentado o histórico do controle glicêmico da paciente, tais como: glicemia de jejum, glicemia pré e pós-prandial, glicemia capilar e hemoglobina glicada - HbA1c. A HbA1c é um importante preditor de controle

em longo prazo. A meta ideal de HbA1c para pessoas adultas com diabetes e na ausência de gravidez continua sendo ao redor de 7,0%. No entanto, um controle mais flexível aproximando-se de 8,5% pode ser considerado apropriado/aceitável para situações muito específicas.

Diabetes mellitus (DM) é uma doença de alta complexidade e multifatorial, sendo caracterizada como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia. A abordagem do paciente com diabetes requer a adoção de diversas práticas desde o diagnóstico até a integralidade do cuidado.

Diabetes mellitus consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos. O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, poligênica, decorrente de destruição das células β pancreáticas, ocasionando deficiência completa na produção de insulina. Tradicionalmente, as complicações do diabetes são categorizadas como distúrbios microvasculares e macrovasculares, que resultam em retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica.

“O tratamento do diabetes consiste na terapia medicamentosa e não-medicamentosa. O principal objetivo da terapia medicamentosa é normalizar os parâmetros metabólicos, como a glicemia, para reduzir o risco de complicações a longo prazo. Para pacientes com DM1, a estratégia medicamentosa consiste na administração de quantidade suficiente de insulina exógena para obter normoglicemia, sem induzir hipoglicemia”

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é o tipo mais comum de diabetes, ocorre a partir da perda progressiva das células β pancreáticas em conjunto com a resistência à insulina e deficiência na ação desse hormônio, devido a complexos mecanismo de caráter genético e ambientais. *Diferentemente do que ocorre no diabetes mellitus tipo 1 (DM1), em que 100% dos pacientes precisam de insulina exógena desde o início do tratamento, a maioria dos pacientes com o tipo 2 (DM2) inicialmente não utiliza insulina logo após o*

diagnóstico.

O DM2 possui etiologia complexa, multifatorial, poligênica e associada a forte predisposição genética. Geralmente desenvolve-se em adultos, mas ocorre em crianças também e tem sido relacionado à obesidade, sedentarismo, hábitos alimentares não saudáveis, dislipidemia e hipertensão.

Muitos indivíduos com DM2 desconhecem sua condição por um longo período, porque os sintomas iniciais, geralmente, são menos marcantes. No entanto, com o passar do tempo, o corpo já sofre as consequências do excesso de glicose no sangue. Como resultado, muitas pessoas já possuem evidências de complicações secundárias quando são diagnosticadas.

Diabetes mellitus é um importante e crescente problema de saúde 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 de casos existentes (prevalência) 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.

Existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2 na rede pública com oferta de insulina convencional e análogas, além de aparelho e insumos para monitoramento da glicemia capilar, propiciando a oferta de condutas terapêuticas protocolares em conformidade com as diretrizes científicas atuais.

Há previsão do fornecimento de insulinas análogas para casos selecionados de pacientes com DM1, que preencham os critérios de inclusão e manutenção estabelecidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

para o tratamento da DM1 na rede pública, sendo a continuidade do uso das insulinas análogas, condicionada a demonstração de melhor controle da doença após um período de observação.

A probabilidade de sucesso no tratamento do diabetes depende da implementação combinada de três modalidades de intervenções: estratégias educacionais (educação em saúde, alimentação e atividade física), estratégias de automonitorização e estratégias farmacológicas. A prática de exercício físico é determinante na prevenção do diabetes tipo 2 e no tratamento de todas as formas de diabetes mellitus.

O sucesso no tratamento do DM tipo 1 e 2 é consequência/fruto de abordagem multidisciplinar, não é resultado de uma única intervenção, seja ela farmacológica ou não, é fruto da adesão regular e contínua do paciente a todas as medidas terapêuticas propostas (plano alimentar, prática regular de atividade física, uso regular da terapia farmacológica apropriada, associada ou não à insulino terapia).

O plano alimentar e a prática regular de atividades físicas são ainda os fundamentos da terapêutica para o diabetes mellitus tipo 1 e 2, fato que exige participação ativa do paciente. Porém, muitas vezes, a adesão do paciente a esses dois fundamentos não é suficiente. O objetivo essencial no tratamento do diabetes mellitus é a obtenção de níveis glicêmicos tão próximos do normal quanto possível alcançar na prática clínica.

Esse objetivo não é alcançado através de nenhuma medida terapêutica isolada, mas, é resultado do conjunto de intervenções multidisciplinares adotadas conjuntamente, as quais são essencialmente dependentes da compreensão e adesão do paciente.

O programa de educação dos 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 controle glicêmico**, a medida que a aderência ao tratamento aumenta, a hemoglobina glicada (HbA1c) diminui, refletindo uma glicemia média mais estável.

Existem hoje no mercado, vários tipos de insulina disponíveis para o tratamento de diabetes tipo 1 e 2, e elas se diferenciam principalmente pelo tempo que começam a agir, e pelo tempo em que ficam ativas no corpo. Atualmente quatro formas de apresentação da insulina estão disponíveis: 1) insulinas humanas isoladas (NPH e regular – disponíveis na rede pública para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2); 2) insulinas humanas em pré-mistura, 3) análogos de insulina humana isolados, e 4) análogos bifásicos ou pré-mistura de insulina humana.

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 insulinas análogas. De acordo com o perfil farmacocinético, as insulinas convencionais e as análogas podem ser classificadas segundo sua duração de efeito.

As insulinas análogas de ação rápida possuem três representantes: (insulina asparte (NovoRapid®), lispro (Humalog®) e glulisina (Apidra®), todas possuem perfil farmacocinético semelhante em relação à insulina convencional humana regular (ação curta), diferem pelo perfil mais próximo do comportamento da secreção fisiológica de insulina (início de ação em 5-15 minutos, pico de ação em 30-90 minutos e duração de 4-6 horas).

A insulina lispro é um análogo da insulina humana derivada de DNA recombinante. É um medicamento resultante de mudanças estruturais na molécula da insulina humana, realizadas com a finalidade de estender, diminuir ou regularizar seu tempo de ação. É comercializada através das apresentações: Humalog®, Humalog Kwikpen®, Humalog Mix® 50, Humalog Mix 50 Kwikpen®, Humalog Mix® 25, Humalog Mix 25 Kwikpen®.

Insulina Humalog® Kwikpen (lispro): é uma insulina análoga de ação rápida, disponível em uma solução aquosa clara, incolor, contendo 100 unidades por ml de insulina lispro (DNA recombinante). Difere da insulina humana regular pela troca entre os aminoácidos das posições 28 e 29 da

cadeia beta da insulina. Como todas as preparações de insulinas, a duração de ação da Humalog® Kwikpen depende da dose, local de aplicação, disponibilidade sanguínea, temperatura e se injetada em membros envolvidos na prática de atividade física.

A insulina análoga lispro é tão biodisponível quanto a insulina humana regular. A atividade hipoglicemiante da insulina lispro é comparável com a da insulina humana regular quando administradas a voluntários sadios por via intravenosa. Uma revisão sistemática que avaliou o uso da insulina lispro mostrou que, quanto à melhora no controle glicêmico, a insulina lispro exibiu 0,1% de redução na hemoglobina glicosilada (HbA1c) em pacientes tipo 1 e não demonstrou diferença significativa para os pacientes tipo 2, em comparação à insulina Regular.

As alterações estruturais moleculares conferem às insulinas análogas uma absorção inicial mais rápida e menor tempo de ação. Esse comportamento em tese diminuiria o risco de hipoglicemias pós-prandiais tardias, o que estaria atribuído ao uso de insulina humana regular. Por possuírem perfil de ação similar, são utilizadas em algumas situações específicas, em substituição à insulina humana regular.

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 existentes de insulinas análogas de ação rápida. 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 rápida em comparação à insulina humana regular.

Insulina **Humalog® Mix** é uma mistura de insulina lispro (ação rápida) com uma suspensão de insulina lispro protamina (ação intermediária) usada para controlar a taxa de glicose no sangue.

“Com relação especificamente à formulação pré-mistura, a disponibilidade de evidências é escassa. Ensaio clínico, aberto e

randomizado comparou o Humalog® Mix 25 (combinação de insulina Lispro com insulina Lispro Protamina na razão 25:75) à insulina humana em associação de insulina regular e insulina NPH na razão 30:70. No período de seis semanas, oitenta e nove participantes, com diagnóstico de DM2, foram randomizados para receber insulina administrada duas vezes ao dia, antes das refeições da manhã e da noite. O tratamento com Humalog® Mix 25 resultou em melhor controle glicêmico após as refeições da manhã e da noite, em comparação com o tratamento com insulina humana. Apesar de significância estatística, não está claro o impacto clínico da diferença encontrada dado que ambas as associações mostraram-se equivalentes no controle glicêmico geral e na incidência de episódios de hipoglicemia. Outros estudos, também de baixa qualidade metodológica, também exibiram resultados inconclusivos”.⁶

Os diversos estudos mostram que as insulinas análogas de longa ação, têm eficácia similar à insulina convencional humana NPH. Não há evidência qualificada de segurança ou efetividade que justifique a recomendação, mesmo em subgrupos específicos de pacientes com DM tipo 1 e 2, de substituição de rotina da insulina convencional humana NPH de duração intermediária, pelas insulinas análogas de ação prolongada / intermediária, com o objetivo de atingir melhor controle glicêmico ou prevenção de hipoglicemias. Com relação a segurança, avaliada pelos episódios de hipoglicemia, ainda não há consenso entre os estudos. Hipoglicemia pode ocorrer em decorrência de um excesso de insulina em relação à ingestão de alimentos, gasto de energia ou ambos, entre outras variáveis.

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 humana NPH. Não há evidências de benefício sobre complicações crônicas do DM2 com o uso da pré-mistura Humalog® Mix em comparação com outros fármacos disponíveis no SUS. Pelo contrário, existem estudos demonstrando equivalência entre tratamentos.

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 mellitus 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.

O uso de insulina em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática, por apresentarem redução do metabolismo da insulina, requerem frequentes ajustes de doses, independente do tipo de insulina utilizada (humana NPH ou análogas). Os eventos de hipoglicemia são a reação adversa mais frequente na terapia com insulina, principalmente quando a dose da insulina esteja alta em relação às necessidades do paciente.

A experiência mundial tem demonstrado que o bom controle glicêmico não se sustenta quando a monitorização adequada, educação continuada, intervenção multidisciplinar efetiva e a aderência ao tratamento não forem implementadas com sucesso.

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. Os análogos de insulina podem oferecer vantagens para o tratamento do DM em pacientes selecionados, *mas nenhum estudo demonstrou maior benefício sobre os desfechos em longo prazo.*

A **linagliptina** é um fármaco pertencente à classe dos inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Esta enzima é a responsável pela quebra das incretinas endógenas (GLP-1 e GIP), que são hormônios liberados pelo intestino ao longo do dia e seus níveis aumentam em resposta a uma refeição. As incretinas são parte de um sistema endógeno envolvido na regulação fisiológica da homeostase da glicose. Quando as concentrações sanguíneas de glicose estão normais ou elevadas, o GLP-1 e o GIP aumentam a síntese e a liberação de insulina pelas células β -pancreáticas,

entre outras ações que vão resultar em diminuição da glicose plasmática. Portanto, a ação da linagliptina depende de capacidade residual da função pancreática para a síntese de insulina.

O plano de tratamento ainda é essencialmente não farmacológico, deve enfatizar medidas que conduzam à mudança de estilo de vida, pois existem comprovadas evidências do impacto do tratamento não farmacológico na melhoria de parâmetros importantes para a doença, como redução da hemoglobina glicada, sensibilidade à insulina, diminuição do colesterol, perda de peso e gordura visceral, diminuição do risco de doença cardiovascular e melhora da qualidade de vida.

Atualmente, para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2, estão rotineiramente disponíveis através das unidades básicas de saúde do SUS, as insulinas convencionais humana NPH (ação intermediária) e regular (ação rápida), os hipoglicemiantes orais metformina, glibenclamida, gliclazida, e dapagliflozina, além dos insumos necessários para a aplicação da insulina e para a 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.

No **caso concreto** as informações apresentadas não evidenciam elementos técnicos indicativos de imprescindibilidade de uso específico da insulina análoga lispro nas apresentações requeridas, associadas à linagliptina, em substituição às alternativas farmacológicas regularmente disponíveis na rede pública, através do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2.

IV – Referências:

- 1) Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>

- 2) American Diabetes Association – ADA a. Stanford of Medical Care in Diabetes 2019: Disponível em http://care.diabetesjournals.org/cotent/42/supplement_1
- 3) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellitus Tipo 2, Ministério da Saúde, 2020.
- 4) 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.
- 5) Posicionamento Oficial SBD nº 01/2019, Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2.
- 6) CNJ – Nota Técnica 24040. Insulina Lispro.
<https://www.cnj.jus.br/e-natjus/notaTecnica-dados.php?output=pdf&token=nt:24040:1608317624:05b06f202babb04620e5de3f7382938cb8f170a6e72d802f2fcd1f486359bfc2>
- 7) Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
- 8) Uso de Insulina no Diabetes Tipo 2, Centro de Telessaúde, Hospital das Clínicas da UFMG. www.telessaude.hc.ufmg.br
- 9) Linha Guia de Diabetes Mellitus, Secretaria de Estado de Saúde do Paraná, 2018. <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/linhaguiadiabetes2018.pdf>
- 10) Fármacos para o Tratamento do Diabetes Tipo II: Uma visita ao Passado e Um olhar para o Futuro. Rev. Virtual Quim. Vol. 9, nº 2, 514-534, 2017.
- 11) Nota Técnica N° 89/2012 – (atualizada em 27/11/2015), Ministério da Saúde, Consultoria Jurídica / Advocacia-Geral da União.
- 12) Diabetes Mellitus Tipo 2: Insulinização. *Autoria: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Associação Brasileira de Nutrologia. Março/2011.*
- 13) Judiciário e Fornecimento de Insulinas Análogas pelo Sistema Público de Saúde: Direitos, Ciência e Políticas Públicas. Casoteca Direito GV – Produção de casos 2011.
https://direitosp.fgv.br/sites/direitosp.fgv.br/files/insulinas_analogas_-_narrativa.pdf

V – DATA:

13/07/2022

NATJUS – TJMG