



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

CONSULTA PÚBLICA Nº 0032 DE 25 DE JANEIRO DE 2010

Submete à Consulta Pública o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para utilização do medicamento Análogo Detemir no âmbito do Estado de Minas Gerais.

O SECRETÁRIO DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS e Gestor do Sistema Único de Saúde de Minas Gerais/SUS-MG, no uso de suas atribuições legais que lhe confere o art. 93 §1º inciso III da Constituição Estadual e considerando que:

- a realidade epidemiológica estadual;
- a crescente complexidade e multiplicidade dos produtos farmacêuticos disponíveis no mercado e os avanços técnico-científicos;
- a aquisição de medicamentos deverá observar a Lei Federal nº 8.666 de 21 de junho de 1993.

RESOLVE:

Art. 1º Fica submetido à Consulta Pública o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas quanto à utilização do medicamento Análogo Detemir para o tratamento do diabetes mellitus (DM) no âmbito do Estado de Minas Gerais, nos termos dos Anexos desta Consulta.

Art. 2º O Protocolo ficará vinculado técnica e administrativamente à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais/SES-MG.

Art. 3º Os processos de solicitação do serão analisados com base neste protocolo, após sua aprovação e publicação, seguindo o fluxo de solicitação de medicamentos de alto custo.



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

Parágrafo único. Os processos de solicitação do medicamento Análogo Detemir somente se iniciará após a aquisição do mesmo pela SES-MG, mediante processo licitatório, no prazo máximo de até 180 (cento e oitenta) dias a contar de aprovação do Protocolo.

Art. 4º Fica estabelecido o prazo de 30 (trinta) dias, a contar da data da publicação desta Consulta Pública, para que sejam apresentadas sugestões e pedidos de esclarecimento, devidamente fundamentados, relativos ao Protocolo Clínico a que se refere o art. 1º.

§1º As sugestões e pedidos de esclarecimento deverão ser devidamente fundamentados e remetidos para a Assessoria da Superintendência de Assistência Farmacêutica - Assessoria/SAF/SES-MG, no seguinte endereço eletrônico: cft@saude.mg.gov.br

§2º Caso exista necessidade de envio de volumes ou maiores quantidades de material, desde que para complementar as sugestões encaminhadas para o endereço eletrônico, conforme previsto no §1º deste artigo, estes deverão ser enviados para o seguinte endereço: Assessoria/SAF/SES-MG – Av. Sapucaí, nº 429, 5º andar, Bairro Floresta – Belo Horizonte – Minas Gerais – CEP 30150-050.

Art. 5º Esta Consulta Pública entra em vigor na data de sua publicação.

Belo Horizonte, 25 de janeiro de 2010.

Marcus Vinícius Caetano Pestana da Silva

Secretário de Estado de Saúde e

Gestor do SUS-MG.



ANEXO I DA CONSULTA PÚBLICA N.º 0032 DE 25 DE JANEIRO DE 2010

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA UTILIZAÇÃO DO ANÁLOGO DETEMIR EM PACIENTES DIABÉTICOS DO TIPO 1

1- APRESENTAÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é avaliado atualmente como uma pandemia, e constitui grande desafio para os sistemas de saúde de todo o mundo. O envelhecimento e a urbanização populacional crescentes e a adoção de hábitos de vida pouco saudáveis marcados pelo sedentarismo, dieta inadequada e obesidade, são os grandes responsáveis pelo aumento da incidência e prevalência do diabetes em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que, em 2010, haverá 10 milhões de pessoas diabéticas no Brasil (BRASIL, 2006).

O DM e a hipertensão arterial (HA) são importantes fatores de risco para a morbi-mortalidade cardiovascular, cujo impacto na população brasileira traz grandes desafios para o Sistema Único de Saúde (SUS). As doenças cardiovasculares são responsáveis por 1.150.000 das internações anuais realizadas no SUS, com um custo aproximado de 475 milhões de reais/ano. A identificação precoce dos casos, o adequado tratamento dos pacientes e a garantia do acompanhamento sistemático dos indivíduos acometidos desses agravos são elementos imprescindíveis para o sucesso do controle do diabetes.

O Ministério da Saúde, com o propósito de reduzir a mortalidade associada à HA e ao DM, assumiu o compromisso de executar ações em parceria com estados, municípios e Sociedades Brasileiras de Cardiologia, Hipertensão, Nefrologia e Diabetes, Federações Nacionais de portadores dessas doenças e Conselhos Nacionais dos Secretários Estaduais e Municipais de Saúde para apoiar a reorganização da rede de saúde, com melhoria da atenção aos portadores dessas doenças através do Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão e Diabetes. Neste contexto, o estado de Minas Gerais estabeleceu critérios e normas para assistência farmacêutica aos pacientes diabéticos, por



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

meio da Deliberação CIB-SUS/MG nº 256 de 11 de abril de 2006, visando garantir o acesso às insulinas e aos insumos de auto-monitoração das glicemias capilares.

Este Protocolo trata da utilização do análogo detemir no tratamento dos pacientes diabéticos do tipo 1 (DM1), no âmbito do Estado de Minas Gerais. Direcionado, sobretudo, aos profissionais de saúde da Atenção Primária, objetiva garantir a prescrição segura e racional de insulinas, por meio de um instrumento que traz orientações quanto às possíveis indicações do análogo, o fluxo para solicitação e os critérios de tratamento.

2- INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus compreende um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos de mecanismos patogênicos distintos cujo denominador comum é o desenvolvimento de hiperglicemia. A hiperglicemia pode ser resultante de um defeito da ação da insulina, da sua secreção ou, ainda, da associação das duas anormalidades. O diabetes por si, e em decorrência das suas complicações, é causa relevante de morte e incapacidade precoce. Desta forma, a prevenção à doença e às suas complicações devem ser assumidas como prioridades em saúde pública.

A hiperglicemia crônica e as anormalidades metabólicas que causa são responsáveis pelas principais complicações do diabetes. As complicações crônicas decorrentes da hiperglicemia podem ser divididas em *microvasculares* (nefropatia, retinopatia e neuropatia diabéticas) e *macrovasculares* (doença arterial coronariana e cerebrovascular e arteriopatia periférica). Estas alterações vasculares são responsáveis pela grande morbi-mortalidade do diabetes.

A nefropatia diabética é a principal causa de insuficiência renal nos países desenvolvidos, embora nem todos os pacientes diabéticos evoluam para essa condição. A taxa de progressão para insuficiência renal é de cerca de 30-40% dos pacientes. Os resultados de estudos mais recentes sugerem que a evolução para insuficiência renal terminal esteja em diminuição, em decorrência do melhor controle glicêmico e dos níveis pressóricos dos pacientes.



A retinopatia diabética evolui para forma proliferativa em 20–25% dos pacientes com diabetes Tipo 1, sendo, portanto, causa importante de cegueira.

A neuropatia diabética compreende um grupo de condições, que podem ser classificadas em dois grandes grupos: periférica e autonômica. As manifestações podem ser do tipo sensorial e motor. Pode haver acometimento de múltiplos nervos (polineuropatia), de nervos isolados (mononeuropatia, especialmente em pares cranianos) e de raízes nervosas (radiculopatia).

A doença macrovascular é responsável por aproximadamente 70% das mortes em diabéticos do tipo 2. Todos os diabéticos apresentam elevado risco cardiovascular (10 vezes superior aos não diabéticos) para síndromes coronarianas e outras lesões decorrentes da aterosclerose.

O diabetes mellitus na gravidez contribui significativamente para a morbidade e mortalidade neonatais.

O controle de comorbidades, em especial da hipertensão arterial sistêmica, é também de fundamental importância na prevenção das complicações do diabetes.

A complicação mais frequente do tratamento intensivo de pacientes diabéticos é a hipoglicemia. Os pacientes submetidos a tratamento intensivo visando controle estrito são 3 vezes mais acometidos de hipoglicemias do que os demais, em tratamento convencional. Estima-se que 95% dos episódios de hipoglicemia ocorram por adesão insatisfatória ao tratamento e orientação insuficiente para o autocuidado.

Os pacientes diabéticos do tipo 1 tratados intensivamente tem ganho de 3 kg em relação aos submetidos ao tratamento convencional.

3 – EPIDEMIOLOGIA

Estima-se haver cerca de 200 milhões de indivíduos diabéticos em todo o mundo; a previsão é de que este número alcance 300 milhões em 2025 (5,4% da população mundial). Sua taxa de



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

crescimento é maior nos países em desenvolvimento, com um padrão atual de concentração de casos na faixa etária de 45-64 anos.

Em 2000, o Brasil era o oitavo país com o maior número estimado de casos de diabetes: 4,6 milhões. As projeções para 2030 colocam o Brasil no sexto lugar da tabela com 11,3 milhões de casos. Estima-se que existam atualmente cerca de 6,7 milhões de indivíduos diabéticos no Brasil, com base na população acima de 40 anos, estimada pelo IBGE para 2009.

Além do impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes diabéticos, observa-se também prejuízos na economia, principalmente nos cofres públicos, decorrente das despesas com a atenção à população diabética. Estudos sobre o impacto financeiro do diabetes na América Latina e Caribe mostram que os custos diretos da atenção aos pacientes variam de 2,5% a 15% do orçamento anual para a saúde, dependendo de sua prevalência e do padrão do tratamento disponível. O diabetes representa também prejuízos adicionais à sociedade, em decorrência da perda de produtividade no trabalho, aposentadoria precoce e mortalidade prematura.

O Ministério da Saúde criou, em 2001, o HIPERDIA - Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos captados no Plano Nacional de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e ao Diabetes Mellitus, em todas as unidades ambulatoriais do Sistema Único de Saúde, gerando informações para os gerentes locais, gestores das secretarias municipais, estaduais e Ministério da Saúde. Além do cadastro, o Sistema, em médio prazo, poderá ser utilizado para definir adequadamente o perfil epidemiológico desta população, e o conseqüente desencadeamento de estratégias de saúde pública que levarão à modificação do quadro atual, à melhoria da qualidade de vida dessas pessoas e à redução do custo social.

A Secretaria de Estado de Saúde iniciou em abril de 2004 o Censo dos Portadores de Diabetes Insulinodependentes do Estado de Minas Gerais. O censo é atualizado constantemente e, por meio dele, é possível estimar a população de pessoas com diabetes do tipo 1 e com diabetes do tipo 2, usuários de insulina, cadastrados nas unidades de atenção primária em saúde no Estado. Conforme



dados do censo, em outubro de 2009, Minas Gerais possuía 108.277 pacientes diabéticos cadastrados.

4- CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DO DIABETES MELLITUS

Até 1979 a doença era classificada de acordo com o tipo de tratamento mais comumente adotado. Assim eram adotados os termos “diabetes mellitus insulino-dependente” e “diabetes mellitus não-insulino dependente”. Considerando que qualquer paciente diabético pode, em algum momento, necessitar de tratamento com insulina, essa classificação foi substituída por ter sido avaliada como não apropriada e outros parâmetros foram adotados para classificar os pacientes. A classificação atual proposta pela OMS e pela Associação Americana de Diabetes (ADA), é fundamentada na etiopatogênese da doença e classifica o diabetes em quatro subclasses gerais:

1. Diabetes tipo 1
2. Diabetes tipo 2
3. Outros tipos de diabetes associados a condições clínicas ou síndromes identificáveis

Incluem várias formas de DM, decorrentes de defeitos genéticos associados com outras doenças ou com o uso de fármacos diabetogênicos:

- Defeitos genéticos da função da célula beta.
- Defeitos genéticos na ação da insulina.
- Doenças do pâncreas exócrino (pancreatite, neoplasia, hemocromatose, fibrose cística, etc.).
- Aqueles induzidos por drogas ou produtos químicos (diuréticos, corticóides, betabloqueadores, contraceptivos, etc.).

4. Diabetes gestacional

Diabetes Tipo 1

Diabetes Tipo 1 é caracterizado pela redução ou incapacidade absoluta de secretar insulina, resultante predominantemente da destruição das células beta do pâncreas, que são as responsáveis pelo suprimento de insulina. Os portadores do diabetes tipo 1 são, portanto, estritamente



dependentes da administração de insulina exógena para manter a homeostase glicêmica e prevenir a descompensação metabólica grave, que pode ter como desfechos o coma e a morte.

A destruição das células beta é mediada por autoimunidade, cujos marcadores são os seguintes auto-anticorpos: anti-insulina, anti-descarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65), antitirosina fosfatases (IA-2 ICA-512) e anti-insulina. Os pacientes com características clínico-laboratoriais do tipo 1 e que são positivos para estes anticorpos são classificados como do tipo *I-A*. Esses marcadores podem ser detectados no estágio pré-clínico da doença. Deve-se levar em consideração também a participação do *sistema antígeno leucocitário humano* (HLA), com expressão de alelos que podem ser protetores ou predisponentes para o desenvolvimento da doença. Em menos de 10% dos pacientes com diabetes mellitus do tipo 1, não é possível demonstrar a mediação da autoimunidade, uma vez que os auto-anticorpos não são detectáveis. Nesta circunstância, o diabetes é classificado como *I-B*. Apesar do diabetes tipo 1 ser mais prevalente em crianças e adultos jovens, pode se manifestar também no adulto. Esta variante é conhecida como **diabetes autoimune tardio do adulto** ou, em inglês, “LADA” (*Latent Autoimmune Diabets in Adults*). Nestes casos somente os dados clínicos não são suficientes para o diagnóstico preciso; é necessária a dosagem do peptídeo C, após uma refeição ou após a injeção do hormônio glucagon e a pesquisa e a titulação de auto-anticorpos para o diagnóstico conclusivo.

Classicamente, os sintomas aparecem de maneira abrupta (dias ou semanas) em crianças ou em adultos jovens de peso normal ou com excesso de peso, e previamente saudáveis. Naqueles com idade mais avançada, a doença manifesta-se de forma menos abrupta e menos intensa. Os sintomas principais do diabetes tipo 1, são poliúria, polidipsia e perda de peso, associados à hiperglicemia. Esses pacientes são particularmente susceptíveis a desenvolverem cetoacidose.

Diabetes tipo 2

O diabetes tipo 2 representa um grupo heterogêneo de condições que ocorrem predominantemente nos adultos e são responsáveis por mais de 90% dos casos de diabetes. Nesses pacientes, a insulina endógena é suficiente para prevenir a cetose, mas é insuficiente para impedir o aparecimento de



hiperglicemia, devido à resistência dos tecidos à insulina. A resistência à insulina está presente mesmo em pacientes não obesos, e é decorrente da interrelação de diversos fatores. Além disso, as evidências sugerem que haja também uma deficiência na resposta das células beta pancreáticas à hiperglicemia. Os resultados de inúmeros estudos epidemiológicos comprovam haver forte componente genético na patogênese do diabetes tipo 2.

As manifestações clínicas do diabetes tipo 2 podem ser insidiosas. Os sintomas clássicos podem ser leves e tolerados durante anos, antes que o paciente procure assistência médica. Se a intensidade da hiperglicemia não for bastante para produzir os sintomas clássicos, o diagnóstico pode ser estabelecido somente após aparecerem manifestações clínicas das complicações vasculares ou neuropáticas. Os sintomas mais frequentes são: poliúria, polidipsia, emagrecimento, sensação de fadiga, “fraqueza”, tontura, visão embaçada, prurido genital por candidíase vaginal e sensação de dores urentes nos membros inferiores; sintomas relacionados às complicações crônicas, como angina, baixa de visão, claudicação intermitente, edema nefrogênico, impotência sexual, plenitude gástrica prandial e alterações do hábito intestinal, podem ser relatados à primeira consulta dos pacientes que evoluíram sem reconhecimento da doença e, portanto, que não foram tratados tempestivamente.

Diabetes Gestacional

O termo diabetes mellitus gestacional descreve um distúrbio que aparece ou que é detectado pela primeira vez em mulheres com tolerância diminuída à glicose durante a gravidez. É, em geral, diagnosticado no segundo ou terceiro trimestre da gravidez, quando os hormônios antagonistas à insulina produzidos na gravidez, atingem concentrações máximas. As mulheres com diabetes diagnosticado antes da gravidez não são classificadas como “diabéticas gestacionais”.

5- CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS

O diagnóstico laboratorial do diabetes deve ser sempre estabelecido pela determinação da glicemia em jejum, e confirmado por uma segunda determinação, a menos que haja hiperglicemia inequívoca, com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios do diabetes.



Os valores de glicose plasmática em mg/dL, para diagnóstico do diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos, estão descritos na Tabela 1.

TABELA 1: Valores de Glicemia em mg/dL para diagnóstico de DM e seus estágios pré-clínicos

Diagnóstico	Glicemia Jejum*	de Glicemia pós prandial (2h após 75g de glicose anidra)	Glicemia Casual**
Glicemia Normal	< 100	< 140	
Pré-Diabetes	> 100 e < 126	≥ 140 a < 200	
Diabetes mellitus	> 126	≥ 200	≥ 200 com sintomas clássicos***

Fonte: Associação Americana de Diabetes (ADA) 2005.

* O jejum é definido como a falta de ingestão calórica de no mínimo 08 horas.

** Glicemia plasmática casual é definida como aquela realizada a qualquer hora do dia, sem observar o intervalo da última refeição.

*** Os sintomas clássicos que podem fazer parte dos critérios diagnósticos são poliúria, polidipsia e perda de peso não explicado.

Classificação CID-10

E.10 – Diabetes Mellitus Tipo 1.

6- PLANO TERAPÊUTICO

A insulinoterapia é a base do tratamento do paciente diabético do tipo 1, associada à orientação dietética e à prática regular de exercícios físicos, quando permitida pela situação metabólica. A terapia nutricional, a prática de exercícios físicos e o controle de peso corporal são fundamentais ao controle adequado do paciente diabético do tipo 2. O tratamento com antidiabéticos orais e/ou insulina, quando necessário, deve ser sempre considerado como adjuvante ao tratamento dietético e físico, e não como seu substituto. Se ao paciente é apenas oferecido o tratamento medicamentoso, sem a devida orientação nutricional e de hábitos de vida, os esforços de controle glicêmico e prevenção de complicações serão frustrados.



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

A insulina está disponível em diferentes tipos, de acordo com o modo de ação: ultra-rápida, rápida, intermediária e prolongada.

Aos pacientes com diabetes tipo 1, além do aconselhamento para mudanças no estilo de vida, deve ser prescrito o tratamento insulínico, utilizando insulina de ação intermediária (NPH) e de ação rápida (regular), monitorado pela mensuração das glicemias capilares com glicosímetro. Entre os pacientes diabéticos do tipo 1 haverá pessoas mais ou menos elegíveis para a prescrição do tratamento intensivo. Entre os pacientes que não devem ser considerados elegíveis, estão: crianças de idade muito tenra, alcoólatras e outros tipos de dependentes a drogas ilícitas, doentes mentais e pessoas que não demonstrarem capacidade de participar responsabilmente do programa.

Atualmente, as opções de tratamento medicamentoso para promover o controle do paciente diabético do tipo 2 são os hipoglicemiantes orais e as diferentes preparações de insulina com tempos de ação e esquemas posológicos variados. É importante destacar que o sucesso do tratamento medicamentoso depende da adesão do paciente às intervenções não medicamentosas, quais sejam o controle rigoroso da alimentação, a prática de exercícios físicos e o controle do peso.

Nos últimos anos, vários esforços têm sido direcionados para a descoberta de tratamentos que proporcionem maior conforto posológico ao paciente e menor número de episódios de hipoglicemia. A disponibilização de análogos de insulina de longa duração, como a glargina e a detemir, teve como propósito o tratamento de pacientes diabéticos do tipo 2, necessitantes de insulina, em substituição à insulina nativa, sob a alegação de que propiciaria controle metabólico equivalente àquela, com menor incidência de hipoglicemias. Apesar da facilidade de administração (uma vez ao dia), os resultados de vários estudos bem conduzidos cientificamente não demonstraram a superioridade dos análogos em propiciar melhor controle metabólico, avaliado pela redução da glicohemoglobina, quando comparada ao tratamento padrão. Além disso, os estudos disponíveis não demonstraram maior potencial em reduzir ou prevenir as complicações microvasculares decorrentes do diabetes.



ANÁLOGO DETEMIR

A insulina detemir é um análogo de insulina de ação prolongada. Uma solução neutra derivada da insulina humana pela remoção do aminoácido treonina na posição B30 e acilação da cadeia lateral do grupo amina do resíduo Lys B29 pelo ácido mirístico (ácido graxo com 14 carbonos). Isto aumenta a auto-associação formando di-hexâmeros e permite que a insulina detemir se ligue reversivelmente a albumina no tecido subcutâneo, na circulação e no interstício, levando a uma absorção lenta e prolongada e um efeito metabólico consistente por até 24 horas.

A insulina detemir deve ser administrada uma ou duas vezes ao dia. A dose deve ser ajustada com base em níveis de glicemia do paciente. A duração do efeito é dose-dependente. Deve ser administrada por injeção subcutânea na coxa, na parede abdominal ou no braço fazendo rodízio na região da aplicação. A insulina detemir não deve ser utilizada se a solução estiver viscosa ou turva, mas somente se estiver clara e incolor, sem partículas visíveis. Não deve ser feita diluição ou mistura com nenhuma outra formulação ou solução de insulina; não é recomendado o seu uso em bombas de infusão subcutânea de insulina. A taxa de absorção e a duração da atividade podem ser afetadas pelo sítio de injeção, exercício, presença de lipodistrofia, perfusão sanguínea do local de injeção, e temperatura.

Quando a insulina for utilizada uma vez ao dia a administração deve ser com a refeição da noite ou na hora de dormir. Quando a administração for feita duas vezes ao dia, a segunda dose de insulina detemir deve ser administrada com a refeição da noite, na hora de dormir ou 12 horas após a dose matinal.

Dose de insulina basal inicial: 0,1-0,2 unidades/kg uma vez por dia ou 10 unidades uma ou duas vezes por dia.

Regimes diários de insulina com apenas uma aplicação não é recomendado para pacientes com diabetes mellitus tipo I, porque quase sempre proporcionam o controle glicêmico inadequado. No entanto, para alguns pacientes, este pode ser o único método aceitável em que a terapia de insulina pode ser iniciada.



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

Frascos fechados de insulina detemir mantidos refrigerados entre 2 e 8 graus Celsius (36 e 46 graus Fahrenheit) devem ser utilizados até a data de vencimento. Não congelar e não usar frascos de insulina detemir que foram congelados. Frascos fechados armazenados em temperatura ambiente (abaixo de 30 graus Celsius (86 graus Fahrenheit)) devem ser usados por até 42 dias. Após a primeira utilização, manter os frascos refrigerados ou à temperatura ambiente (abaixo de 30 graus Celsius (86 graus Fahrenheit)); usar por até 42 dias. Se armazenado em temperatura ambiente, frascos devem ser mantidos longe da luz direta e calor, e permanecer refrigerado.

A insulina detemir é uma insulina de ação prolongada que funciona lentamente, podendo durar até 24 horas. Pode ser necessário o uso de insulina detemir em combinação com outro tipo de insulina ou com um hipoglicemiante oral para manter o seu nível de açúcar no sangue sob controle.

Não há nenhum estudo clínico bem controlado com o uso do análogo detemir da insulina durante a gravidez ou lactação. Estudos em animais, não revelaram reações adversas em fetos.

7- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO NO PROGRAMA ESTADUAL DE DISPENSAÇÃO DO ANÁLOGO DA INSULINA

7.1- Critérios de inclusão

São candidatos à inclusão no programa de dispensação do análogo detemir os pacientes que preencherem todos os critérios abaixo relacionados:

1. Os portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 e “LADA” devem comprovar por relatório médico detalhado o quadro clínico do paciente e exames complementares pertinentes: glicemia de jejum, hemoglobina glicada, dosagem do peptídeo C para todos os pacientes. Será necessário também pelo menos um dos marcadores de auto-imunidade (anti-insulina, anti-descarboxilase do ácido glutâmico, GAD 65 ou antitirosina fosfatases IA2 e IA2B) para comprovação do diabetes auto-imune tardio do adulto (LADA) – vide Anexo 3.
2. É necessário documentar a persistência do mau controle glicêmico e a ocorrência de hipoglicemias graves sem sinais de alerta, mesmo após adoção do tratamento intensivo com



múltiplas doses de insulina NPH, e os dados referentes ao controle glicêmico, avaliados pela auto-monitoração capilar, associado ao uso da insulina de ação rápida. A comprovação do mau controle glicêmico se dará pela demonstração de exames laboratoriais (hemoglobina glicada e glicemias) registrados 2 vezes com intervalos de 3 a 4 meses entre os exames. Para os fins previstos neste protocolo, entenda-se como mau controle glicêmico a persistência da glicohemoglobina com mais de 2 pontos percentuais acima do limite superior normal do teste. Os resultados dos exames serão necessariamente acompanhados de relatório médico detalhado (Anexo 2), que discrimine os esquemas prévios adotados pelo paciente com as respectivas dosagens e tipos de insulinas utilizadas e os resultados obtidos com a adoção desses esquemas terapêuticos.

3. Os pacientes que sofrem hipoglicemias graves (menores do que 50 mg/dL) comprovadas em 2 ou 3 episódios por meio de exame laboratorial e/ou relatório de atendimento hospitalar com essa condição, em pelo menos duas ocasiões distintas nos últimos seis meses, poderão ser incluídos no programa mesmo sem a comprovação da ocorrência de hiperglicemias persistentes, conforme definido no critério de inclusão número 2.
4. Tenham idade superior a 6 anos.
5. Os pacientes que fazem uso do análogo há mais de um ano, que ainda não tenham sido incluídos no programa de dispensação de detemir, e que monitorem o controle glicêmico devem apresentar os registro de episódios graves de hipoglicemia como descrito nos itens 2 e 3.

7.2- Critérios de suspensão

A dispensação do análogo da insulina será interrompida caso o paciente apresente pelo menos uma das condições seguintes:

- 1- não comprovar redução de pelo menos 50% do valor da hemoglobina glicada (A1C) excedente ao valor normal do método nos últimos 6 meses;
- 2- não comprovar a redução da frequência de episódios de hipoglicemias graves.



7.3- Critérios de exclusão

Serão excluídos desse programa todos os pacientes que apresentarem pelo menos um dos critérios apresentados abaixo.

1. Pacientes acometidos de diabetes que não seja do tipo 1. Assim, todos os pacientes portadores de diabetes tipo 2 estarão automaticamente excluídos.
2. Pacientes que não comprovarem rigorosamente os critérios de inclusão descritos.
3. Pacientes que apresentarem qualquer um dos critérios de suspensão da dispensação de análogos de ação lenta, conforme descrito nesse protocolo.
4. Gestantes, em decorrência da carência de comprovação científica da segurança do uso de análogos durante a gravidez.
5. Pacientes com idade inferior a 6 anos.
6. Pacientes em uso do análogo glargina.

8 - REAVALIAÇÃO DO PROCESSO DE ANÁLOGO INSULINA

Os pacientes que iniciaram o uso dos análogos da insulina de ação lenta serão obrigatoriamente reavaliados a cada 6 (seis) meses, ocasião em que deverão ser anexados ao processo:

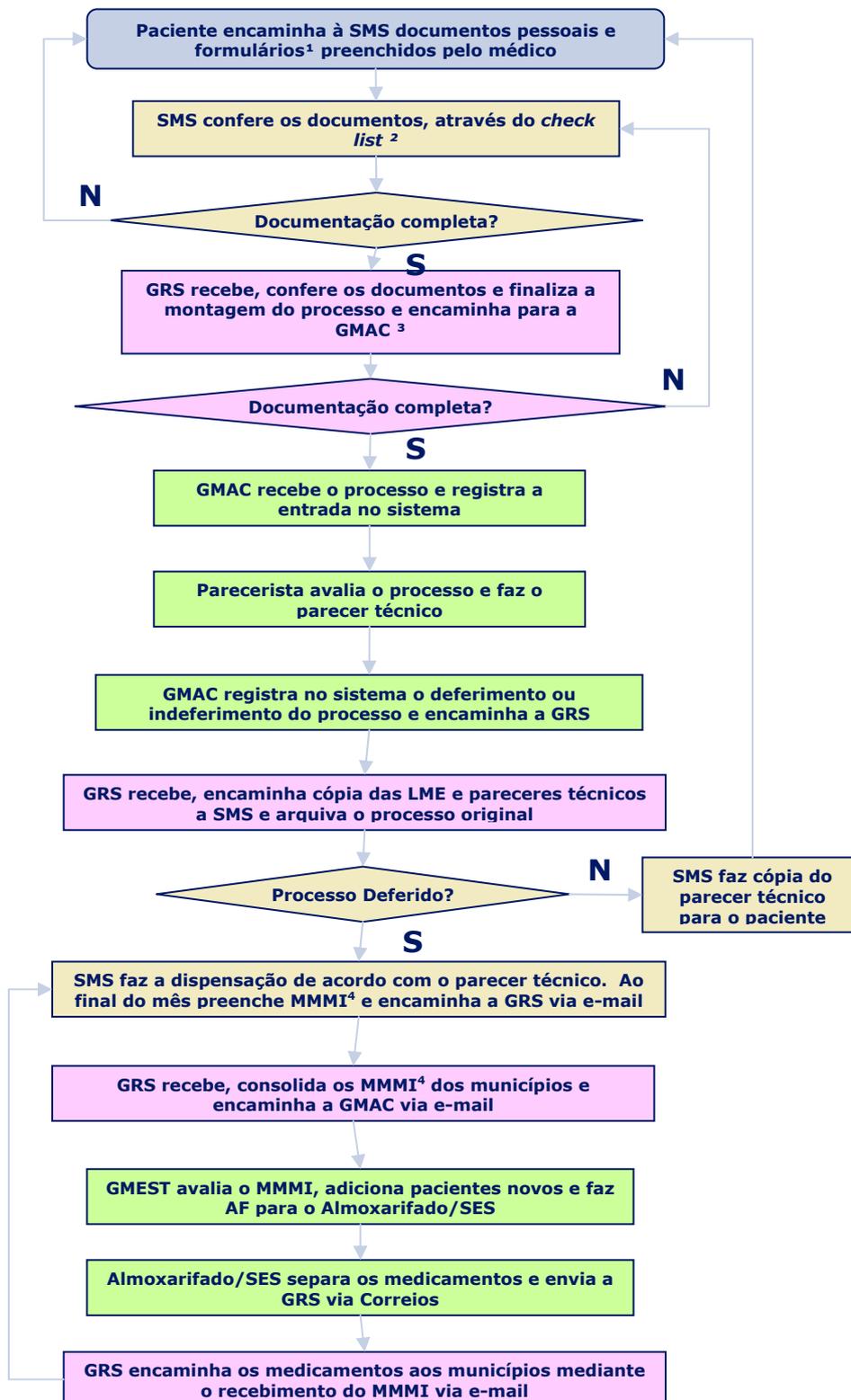
- LME nova;
- Relatório e prescrição médica atualizados;
- Hemoglobina glicada realizada a cada 4 meses;
- Glicemia de jejum;

Os pacientes que nos últimos nove meses sofreram doenças intercorrentes ou que tiveram necessidade de usar medicamentos que possam interferir no controle metabólico constituem exceção às regras acima descritas, desde que estas condições sejam devidamente comprovadas. Nesses casos, a reavaliação será realizada após um período de seis meses livre de intercorrências.

9- FLUXO DE MONTAGEM, AVALIAÇÃO DE PROCESSOS E DISTRIBUIÇÃO DO ANÁLOGO



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS





10 - Termo de Consentimento Informado

Análogos da insulina

Eu _____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do medicamento **Análogo Detemir** para o tratamento do **Diabetes Mellitus tipo 1**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado (a) de que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios:

- melhora da sintomatologia;
- redução das complicações.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

Riscos Detemir:

- Não há estudo clínico bem controlado com o uso dos análogos detemir da insulina em mulheres grávidas.

Contra-Indicações Detemir:

- A administração do análogo detemir é **contra indicada** para pacientes hipersensíveis a quaisquer dos seus componentes.
- Detemir não deve ser diluída ou administrada conjuntamente com qualquer outra insulina.
- A dose deverá ser alterada para pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Reações Adversas Detemir:

- Mais freqüentes: hipoglicemia, lipodistrofia no local da injeção, prurido, ganho de peso, retenção de sódio e edema.
- Mais graves: hipoglicemia, hipocalemia e reações de hipersensibilidade.
- Raras: reações anafiláticas generalizadas.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Autorizo a Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento para fins de pesquisa desde que assegurado o anonimato.

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

_ Insulina Detemir



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

Paciente:
Documento de identidade:
Sexo: Idade:
Endereço:
Cidade: CEP: Telefone: ()
Responsável legal (quando for o caso):
Documento de identidade do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:

Assinatura e carimbo do médico		Data

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.



11- BIBLIOGRAFIA

1. BARCELÓ A, AEDO C, RAJPATHAK S, ROBLES S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ* 2003; 81(1): 19-27.
2. BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Diabetes Mellitus*. Cadernos de Atenção Básica, n. 16 (Série A. Normas e Manuais Técnicos) – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 64 p.
3. CANADIAN DIABETES ASSOCIATION 2003: Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diab* 2003; 27 (suppl 2): S21–23.
4. DENIS D. Diabetes type 1. *The Lancet*. 847-858; Vol 367 March 11, 2006.
5. FINNE P, REUNANEN A, STENMAN S, GROOP PH, GRONHAGEN-RISKA C. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2005; 294: 1782–87.
6. FONG DS, AIELLO LP, FERRIS FL 3RD, KLEIN R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004; 27: 2540–53.
7. GEORGE S *et al.*, in Williams Textbook of Endocrinology, chapter 31, Type 1 Diabetes Mellitus, 11th ed. Saunder, 2008.
8. GOLDSTEIN, D.E. *et al.*, Tests of Glycemia in Diabetes. 2004, *Diabetes Care*, 27: 1761-1773.
9. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The Effect Of Intensive Treatment Of Diabetes On The Development And Progression Of Long-Term Complications In Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. 1993. *New Eng Med Journal*. 329: 977-986.
10. LASKER, R.D. The Diabetes Control And Complications Trial - Implications for Policy and Practice. 1993. *New Eng Med Journal*. 329(14): 1035-1036.
11. PICKUP JC, RENARD E. Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008 Feb;31 Suppl 2:S140-5.
12. REPORT OF EXPERT COMMITTEE on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1183-97.
13. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Posicionamento Oficial 2005. Protocolo de nomatização para a dispensação e análogos de insulina de longa duração (insulina glargina) e de curta duração (lispro e aspart) na rede pública de saúde. Um guia prático de orientações para gestores de saúde da rede pública.
14. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Tratamento e acompanhamento do Diabetes mellitus. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2007.
15. THE DCCT RESEARCH GROUP: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 329:683-689, 1993.
16. UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *The Lancet*. 1998. 352 (9131): 854.
17. WILD S, ROGLIC G, GREEN A, SICREE R, KING H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004 May; 27(5): 1047-53
18. DRUGDEX® - Evaluations. Insulin Detemir. Thompson Micromedex® Healthcare Series



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

Inc. 2008.

19. MARTINDALE - The Complete Drug Reference. Insulin Detemir. 2008



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

ANEXO II DA CONSULTA PÚBLICA N.º 0032 DE 25 DE JANEIRO DE 2010

RELAÇÃO DE DOCUMENTOS NECESSÁRIOS À ABERTURA DE PROCESSO PARA SOLICITAÇÃO DO ANALOGO DETEMIR NO ESTADO DE MINAS GERAIS

DOCUMENTOS	DESCRIÇÃO
Documentos pessoais do <u>paciente</u>	Cópia do CPF e Identidade Cópia do Comprovante de Residência Cópia do Cartão Nacional de Saúde - CNS Procuração (para terceiros e menores de 18 anos autorizando a montagem do processo) Termo de Consentimento Informado
Documentos preenchidos pelo <u>médico prescriptor</u>	“Laudo para Solicitação/Autorização de Medicamentos de Dispensação Excepcional e Estratégicos” – LME Receita médica original em 2 vias (uma para o paciente e outra para anexar ao processo) Termo de Consentimento Informado Relatório médico legível constando: Data Identificação do médico Diagnóstico Indicação do medicamento Características clínicas e evolução da doença Esquemas prévios com insulinas (tipos e dosagens) Outras informações
Cópia resultados de <u>exames</u> ¹	2 resultados de cada exame relacionado a seguir, com intervalo de 3 a 4 meses, sendo que o mais recente deve ter no máximo 90 dias da data de entrada da documentação no município: Glicemia de jejum Hemoglobina glicada Dosagem do peptídeo C após uma refeição (apenas 1 exame) Será necessário também pelo menos um dos marcadores de auto-imunidade (anti-insulina, anti-descarboxilase do ácido glutâmico, GAD 65 e antitirosina fosfatases IA2 e IA2B) para comprovação do diabetes auto-imune tardio do adulto (LADA).

¹ É fundamental que o município verifique a data dos resultados dos exames e suas respectivas **validades**, antes de encaminhar os documentos.

IMPORTANTE: Nenhum processo deve ser encaminhado na ausência de qualquer documento descrito acima



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

ANEXO III DA CONSULTA PÚBLICA N.º 0032 DE 25 DE JANEIRO DE 2010

FORMULÁRIO PARA INCLUSÃO/REAValiaÇÃO DE PROCESSO DE FORNECIMENTO DE ANALOGO DETEMIR

Inclusão <input type="checkbox"/>	Reavaliação <input type="checkbox"/>
Município: _____	Data ___/___/___
G.R.S.: _____	
<i>Identificação do paciente:</i>	
Nome: _____	Sexo: () M () F
Data de nascimento: ___/___/___	
Número SIPRO: _____	CID 10: _____
<i>Relatório Médico:</i>	
Data de diagnóstico: ___/___/___ ou Tempo de diagnóstico: _____ (anos/meses)	
Diagnóstico: () DM1 () DM autoimune tardio do adulto –“LADA”	
Co-morbidades: () Sim () Não	
Relacionadas ao DM (CID 10): _____	
Não relacionadas diretamente (CID 10): _____	
Internação: () Sim () Não	
Relacionada ao DM (CID 10): _____	
Não relacionada (CID 10): _____	
Outras informações sobre a doença: _____	
Indicação do medicamento:	
Dose: _____ unidades/dia Injeção: () 1 vez () Mais de 1 vez	
Associação com outro análogo () Sim () Não Qual? _____	
Associação com insulina “humana” DNA recombinante? () Sim () Não	
Qual? () Regular () NPH	
Exames:	
Última Glicemia em jejum dosada em laboratório: _____ mg/dL	Data ___/___/___
Última Dosagem da hemoglobina glicosilada: _____ %	Data ___/___/___
Obs.: Anexar resultados impressos originais do laboratório	
DADOS COMPLEMENTARES	
<i>Para Inclusão: (preencher apenas em caso de inclusão)</i>	
Glicemia em jejum dosada em laboratório*: _____ mg/dL	Data ___/___/___
Glicemia prandial: _____ mg/dL	Data ___/___/___
Dosagem da hemoglobina glicosilada*: _____ %	Data ___/___/___
Auto-anticorpos (DM 1 LADA)	
• Anti Insulina: _____ U/mL	
• Anti GAD: _____ U/mL	



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

- Anti IA₂: _____ U/mL

Dosagem de Peptídeo C: _____ ng/mL

Data ____/____/____

Intervalo médio de consultas do paciente em meses: _____

Obs.: Anexar resultados impressos originais do laboratório

* Intervalo mínimo de 3 meses entre estes e os últimos exames

Assumo integral responsabilidade pela veracidade das informações prestadas.

_____/_____/_____
Assinatura e carimbo do médico

Data



ANEXO IV DA CONSULTA PÚBLICA N.º 0032 DE 25 DE JANEIRO DE 2010

RELAÇÃO DOS EXAMES COMPLEMENTARES SOLICITADOS PARA INCLUSÃO DE PACIENTES COMO RECEPTORES DOS ANALOGOS DA INSULINA]

1-Introdução:

A classificação atual do diabetes mellitus, conquanto sujeita a críticas, é o instrumento utilizado para agrupar os pacientes em determinadas categorias diagnósticas, com o propósito de racionalizar a abordagem dos casos sob os vários aspectos. A classificação do “National Diabetes Data Group” agrupava os pacientes de acordo com a necessidade ou não de tratamento insulínico a partir do diagnóstico, e foi substituída pela atual, que tem como referência, o possível mecanismo etiopatogênico da doença e propõe 4 categorias:

- I- *Diabetes mellitus do tipo 1*, subdividido em 1 A, quando pode ser comprovada a patogênese autoimune e 1 B, quando não é possível comprovar este mecanismo; esse grupo de pacientes é caracterizado pela impossibilidade de produzir insulina em quantidade minimamente suficiente para atender à demanda fisiológica;
- II- *Diabetes mellitus do tipo 2*, em que predomina a resistência dos tecidos à ação fisiológica da insulina, podendo ocorrer também, déficit secretório relativo. Esse grupo não requer tratamento insulínico desde o diagnóstico, pelo menos na maioria dos casos.
- III- *Outros tipos de diabetes*, que agrupa os pacientes com características clínicas e testes diagnósticos que não podem ser enquadrados nas duas categorias anteriores e na próxima.
- IV- *Diabetes mellitus gestacional*, diagnosticado na grávida e remitido ao parto.

A observação clínica de casos isolados e os estudos que acompanharam grande número de pacientes evidenciaram a existência de uma forma com características clínicas e laboratoriais peculiares, denominada, “Diabetes auto-imune latente do adulto”, do Inglês: “*Latent autoimmune diabetes of the adult*” ou “*LADA*”. Os pacientes apresentam sintomatologia menos intensa do que no tipo 1, podem responder inicialmente e por períodos variáveis de tempo aos tratamentos preconizados para os pacientes com DM2, mas deixam de responder e vêm a requerer tratamento insulínico como os primeiros. O tratamento insulínico desde o diagnóstico tem sido considerada a melhor opção para os pacientes, ao propiciar a manutenção da secreção insulínica remanescente por mais tempo do que nos demais, tratados com agentes hipoglicemiantes orais, estimuladores da produção.



2-1- Diagnóstico laboratorial :

- a- glicemia em jejum de 8 horas ≥ 126 mg/dL, confirmada em mais uma dosagem;
- b- glicemia aleatória ≥ 200 mg/dL, a qualquer hora, confirmada, independentemente do tempo decorrido desde a última refeição, em paciente sintomático;
- c- glicemia ≥ 200 mg/dL 2 horas após a ingestão de 75 g de dextrosol;

2-2- Confirmação laboratorial do diabetes do tipo 1 clássico ou da variante tardia do adulto, feita através da pesquisa de anticorpos anti-células das ilhotas.

São compostos de vários diferentes anticorpos, dirigidos para as moléculas das ilhotas pancreáticas, como Anti-GAD, IA-2/ICA-512 e para um gangliosídeo das ilhotas. Estão presentes em mais de 75% dos pacientes com DM1 de manifestação recente. De 5 a 10% dos pacientes inicialmente classificados como DM2 também apresentam esses anticorpos, e é possível que sejam, de fato, mais provavelmente acometidos da forma tardia do adulto do que da primeira. Podem estar presentes, também, em 5% das mulheres com o diagnóstico inicial de diabetes mellitus gestacional. Os valores normais dependem do método utilizado em cada laboratório e devem ser especificados no impresso dos resultados ou informados diretamente ao médico.

- a- Pesquisa e titulação dos *anticorpos anti-decarboxilase do ácido glutâmico* ou *anti-GAD65*; estes auto-anticorpos estão presentes em pacientes com lesão insular mediada por auto-imunidade, especialmente naqueles que se apresentam mais emagrecidos à época do diagnóstico e com secreção comprovadamente insuficiente de insulina; *auto-anticorpos anti-tireóide e anti-mucosa gástrica* estão frequentemente associados no mesmo paciente;
- b- Pesquisa e titulação dos *anticorpos anti-IA-2/ICA-512*; são também específicos e estão presentes também no mesmo grupo de paciente, mais frequentemente em mulheres; há associação importante com a presença de *auto-anticorpos anti-tireóide e anti-mucosa gástrica*;
- c- Pesquisa e titulação dos *auto-anticorpos anti-insulina*, específicos se o paciente nunca recebeu insulina exógena; a positividade é de cerca de 54%;
- d- Dosagem do *peptídeo C*, liberado pelas células beta junto com a insulina; não é extraído pelo fígado em quantidade significativa e por isso reflete melhor a secreção pancreática endócrina. A insulina é metabolizada pelo fígado e, portanto, sua dosagem no sangue periférico pode não refletir bem a secreção pancreática. Os paciente com diabetes do tipo 1 apresentam níveis de peptídeo C



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE MINAS GERAIS

muito baixos ou até indetectáveis. O teste é considerado o mais específico para confirmação do diagnóstico e propõe-se que seja realizado em estado prandial e não em jejum, uma vez que a alimentação funciona como estímulo para aumentar a secreção de insulina, impossível para os pacientes com diabetes do tipo 1. Em algumas situações, pode ser necessário realizar o teste do glucagon, que consiste em dosar o peptídeo C basal e após o estímulo com 6 mg de glucagon IV. Os valores normais para cada método devem ser informados pelo laboratório, mas o achado de uma concentração de peptídeo C circulante inferior a 0,4 ng/mL é confirmatório da incapacidade pancreática de secretar insulina.