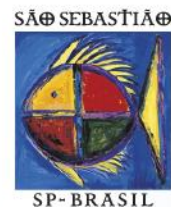




PREFEITURA MUNICIPAL DE SÃO SEBASTIÃO
ESTÂNCIA BALNEÁRIA - ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE SAÚDE



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA A
DISPENSAÇÃO DE ANÁLOGO DE INSULINA BASAL

JULHO/2023



Sumário

1. INTRODUÇÃO	3
2. CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES MELLITUS	4
2.1 Diabetes mellitus tipo 1	5
2.2 Diabetes mellitus tipo 2	5
2.3 Diabetes mellitus gestacional	6
3. TIPOS DE INSULINAS	6
4. AMPARO LEGAL	9
5. PROGRAMA DA SECRETARIA DA SAÚDE DA PREFEITURA MUNICIPAL DA ESTÂNCIA BALNEÁRIA DE SÃO SEBASTIÃO	10
6. JUSTIFICATIVA	10
7. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	11
7.1 Critérios de inclusão no programa municipal de fornecimento de análogos de insulina	11
7.1.1 Paciente com diabetes tipo 2:	12
7.1.2 Pacientes com diabetes tipo 1:	13
8. MANUTENÇÃO DO TRATAMENTO NO PROGRAMA MUNICIPAL DE FORNECIMENTO DE ANÁLOGOS DE INSULINA	14
9. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DO PROGRAMA	14



1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) não se trata de uma única doença, mas de um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, resultante de defeitos da ação da insulina, da secreção de insulina ou em ambas. Devesse à deficiência absoluta ou parcial na produção de insulina pelo pâncreas, associada a graus variáveis de resistência a mesma.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a prevalência mundial de diabetes quase que quadruplicou desde 1980. O diabetes é considerado uma doença crônica com alta morbimortalidade, sendo uma das principais causas de acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio, insuficiência renal crônica, cegueira e amputações não-traumáticas de membros inferiores. Estudos demonstram que o tratamento intensivo do diabetes diminui significativamente suas complicações microvasculares e sua mortalidade. A educação em diabetes é a chave mestra para atingir este objetivo e melhorar a qualidade de vida do indivíduo. A educação do paciente diabético é um investimento benéfico para atingir as mudanças de comportamento desejadas. Mudanças no estilo de vida incluindo a orientação nutricional e atividade física, são consideradas bases da terapia e devem ser sustentadas por um programa de educação e apoio contínuo com estratégias simples, objetivas e de baixo custo. O indivíduo com diabetes apresenta, não raro, comorbidades que tornam a terapia nutricional ainda mais imprescindível. Obesidade, hipertensão, dislipidemia e situações especiais como gestação, aumentam o desafio da nutrição. Adesão por parte do paciente é um componente sem o qual a terapia não poderá ser bem sucedida.

A descoberta da insulina em 1921 foi um grande marco na história do DM, sendo a insulina regular a primeira insulina comercializada. Entre 1930 e 1940 foi sintetizada a insulina Neutral Protamine Hagedorn (NPH), prolongando o tempo de ação da insulina e proporcionando redução da quantidade de aplicações diárias. Com o advento da biologia molecular na década de 90, foi produzida a insulina sintética humana através da técnica de



DNA recombinante, permitindo que as insulinas de origem animal fossem gradualmente retiradas do mercado em função da sua significativa associação com reações alérgicas. No final da década de 90 e meados de 2000 surgiram os primeiros análogos de insulina de ação ultrarrápida e de longa ação, respectivamente, que permitiram o melhor manejo dos diabéticos insulínodospendentes. Os esquemas de insulínoterapia basal e bólus promovem melhores resultados e melhor qualidade de vida porque mimetizam a liberação fisiológica da insulina pelas células beta do pâncreas.

As secretarias estaduais e municipais de saúde, bem como o governo federal disponibilizam para todos os diabéticos a dispensação das insulinas NPH e regular, mediante receituário médico. Já os análogos de insulinas basais e ultrarrápidas só estão disponíveis em alguns estados e cidades e são dispensados através de protocolos específicos para este fim e sob a responsabilidade das secretarias estaduais e municipais.

2. CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES MELLITUS

A classificação do diabetes mellitus é baseada na etiologia da doença e não no tipo de tratamento. A classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA) é a seguinte:

TABELA 1 – CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DO DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus Tipo 1

Auto-imune

Idiopático

Diabetes mellitus Tipo 2

Outros tipos específicos de diabetes mellitus

Diabetes mellitus gestacional



2.1 Diabetes mellitus tipo 1

Geralmente acomete indivíduos com peso normal, sendo caracterizado pela ausência absoluta de insulina por destruição das células beta pancreáticas por mecanismos autoimunes. Os marcadores imunológicos de destruição da célula beta são: anticorpos anti-célula beta (ICA), anticorpos anti-insulina, anticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD 65) e antitirosinase-fosfatases (IA-2 e IA-2beta). Esses anticorpos podem estar presentes na fase pré-clínica da doença, e em até 90% dos indivíduos quando a hiperglicemia é detectada. Estes pacientes em geral têm um fator genético predisponente relacionado ao Antígeno Leucocitário Humano (HLA), que é modulado por fatores ambientais para desencadear a doença. Nestes casos, a taxa de destruição das células beta é variável, sendo rápida em alguns indivíduos (crianças e adolescentes), levando à necessidade de insulina como única forma de tratamento imediatamente após o diagnóstico e no máximo no primeiro ano de doença. A destruição das células beta pode ocorrer de forma mais lenta (maioria adulta acima de 35 anos). Estes casos são chamados de diabetes tipo LADA (diabetes autoimune latente do adulto). Normalmente estes indivíduos apresentam anticorpos anti-GAD ao diagnóstico e poderão precisar de insulina como única forma de tratamento no decorrer de um a três anos do diagnóstico. Alguns pacientes apresentam cetoacidose diabética como primeira manifestação da doença, outros não. Estes últimos tendem a apresentar hiperglicemia moderada que evolui rapidamente para hiperglicemia mais elevada e tendem a fazer cetoacidose na presença de infecção ou outro fator de stress.

2.2 Diabetes mellitus tipo 2

Ocorre geralmente em pessoas obesas, desde crianças até idosos. Tem forte herança familiar (herança poligênica) e costuma estar associado à síndrome metabólica (hipertensão arterial, dislipidemia e acúmulo de gordura abdominal). Nestes casos ocorrem graus variados de resistência à insulina,



deficiência de insulina e de incretinas e supressão inadequada de glucagon. Seu tratamento pode ser feito com hipoglicemiantes orais, especialmente nos primeiros anos da doença, associado a mudanças no estilo de vida, com redução de peso e prática de atividades físicas. Pelo menos inicialmente, estes indivíduos não precisam de insulina como única forma de tratamento. É frequentemente assintomático por muitos anos antes do diagnóstico, porque a elevação da glicemia ocorre de forma lenta e progressiva. Raramente ocorre cetoacidose ao diagnóstico, exceto se associado a fatores infecciosos ou a outras doenças concomitantes.

2.3 Diabetes mellitus gestacional

O diabetes gestacional é definido como a intolerância à glicose de qualquer grau diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez, que pode ou não persistir após o parto. Toda mulher com glicemia de jejum < 92 mg/dL inicial deve ser submetida a teste de sobrecarga oral com 75 g de glicose anidra entre 24 e 28 semanas de gestação, sendo o diagnóstico de diabetes gestacional estabelecido quando no mínimo um dos valores a seguir encontrar-se alterado:

- Glicemia em jejum ≥ 92 mg/dL;
- Glicemia 1 hora após sobrecarga ≥ 180 mg/dL;
- Glicemia 2 horas após sobrecarga ≥ 153 mg/dL.

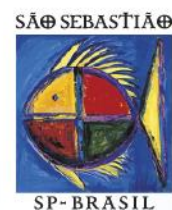
Tipos específicos Página 3 de diabetes incluem outras causas, tais como defeitos genéticos na secreção ou ação de insulina e anormalidades metabólicas que prejudicam a secreção de insulina.

3. TIPOS DE INSULINAS

TABELA 2. PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS DAS INSULINAS E DOS ANÁLOGOS DE INSULINAS.
--



PREFEITURA MUNICIPAL DE SÃO SEBASTIÃO
ESTÂNCIA BALNEÁRIA - ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE SAÚDE



INSULINA	INÍCIO DE AÇÃO	PICO DE AÇÃO	DURAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO
LONGA DURAÇÃO			
GLARGINA	2-4h	Não apresenta	20-24h
DEGLUDECA	2-3 h	Não apresenta	25-42 h
AÇÃO INTERMEDIÁRIA			
NPH	2-4 h	4-10 h	10-18 h
AÇÃO RÁPIDA			
REGULAR	0,5-1 h	2-3 h	5-8 h
AÇÃO ULTRARRÁPIDA			
ASPARTE	5-15 min	0,5-2h	3-5h
FIASP	4-15 min	0,5-2h	3-5h

A principal função da insulina basal é regular a homeostase hepática da glicose no estado de jejum ou entre as refeições, mimetizando o que ocorre com a secreção fisiológica de insulina pelas células beta-pancreáticas em indivíduos não diabéticos. Os análogos de insulina de ação prolongada apresentam eficácia similar à NPH em redução de hemoglobina glicada, entretanto, exibem maior previsibilidade no controle glicêmico, além de estarem associados a menor risco de hipoglicemia noturna.

No Brasil, a ANVISA publicou, em 2010, no Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS), uma excelente revisão sobre insulina glargina e insulina detemir no controle do diabetes tipo 1, apontando também semelhança em eficácia entre análogos de insulina e insulina NPH, mas maior relevância no uso de análogos de insulina em pacientes diabéticos tipo 1 com maior frequência de hipoglicemias noturnas.

E, em 2011, a ADA (American Diabetes Association), reconhece como válida a opção terapêutica do uso de análogos de insulina em pacientes com DM1 que apresentam maior risco de hipoglicemias. Recentemente, foram lançados análogos de insulina ultralonga com perfis de farmacocinéticas mais



PREFEITURA MUNICIPAL DE SÃO SEBASTIÃO
ESTÂNCIA BALNEÁRIA - ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE SAÚDE



constantes e com duração de ação superior a 24 horas no intuito de diminuir a variabilidade glicêmica e minimizar os riscos de hipoglicemias.

O análogo de insulina degludeca, considerado análogo de ação ultralonga, apresenta uma ação linear e constante por mais de 24 horas, com aplicação única diária, levando a uma maior flexibilidade no horário de aplicação de insulina e menor variabilidade glicêmica, com menor risco de hipoglicemias quando comparada à glargina.

A avaliação da relação custo-benefício da utilização de análogos de insulina de ação lenta é bastante favorável, já que apresenta a possibilidade de menor número de aplicações, com alta eficácia, segurança e menor risco de hipoglicemias, além de uma maior flexibilidade de no horário das aplicações na insulina ultralenta. Assim, justificando plenamente o uso destes análogos (lentos e ultralentos) em pacientes com indicação precisa.

Os análogos de ação ultrarrápida permitem uma boa aproximação dos perfis fisiológicos da secreção de insulina (bólus pré-prandiais). Atualmente, existem quatro análogos de insulina de ação ultrarrápida: a insulina lispro, insulina asparte, glulisina e a fiasp.

Embora o controle glicêmico não se diferencie com a utilização dos análogos de ação ultrarrápida, quando comparado ao com insulina regular, a administração adequada destes análogos permite uma maior flexibilidade, podendo ser aplicados imediatamente após as refeições, quando a ingesta alimentar já foi bem quantificada. São efetivos na redução das oscilações das glicemias pós-prandiais, tanto do DM1 como do DM2 e bem indicados nos pacientes com tendência a ter hipoglicemias pósprandiais tardias e noturnas. Os análogos de ação ultrarrápida (lispro, asparte, glusina e fiasp) podem ser utilizados em sistemas de infusão contínua de insulina (SIC) e, também, por via endovenosa.

Desse modo, os análogos de insulina basal e ultrarrápida passaram a ser indicados em pacientes com DM1 e DM2 em fases avançadas (insulinopênicos) que apresentem oscilações importantes de suas glicemias diárias, com alternância de episódios de hiper e hipoglicemias, como também



para pacientes com episódios frequentes de hipoglicemias noturnas. Este esquema de análogos de insulina basal associado à bólus de análogos de ação ultrarrápida pré-refeição promove melhores resultados, melhorando a qualidade de vida do paciente, porque mimetizam a liberação fisiológica da insulina pelas células beta-pancreáticas.

Não existe um tratamento que consiga atender a todos os tipos de diabéticos. Diferentes opções terapêuticas precisam ser disponibilizadas pelos serviços de Saúde para garantir o tratamento mais próximo do ideal, associando eficácia terapêutica e segurança.

4. AMPARO LEGAL

Legislação que implementa e regulamenta o cuidado aos pacientes portadores de diabetes mellitus no Sistema Único de Saúde (SUS)

- Lei federal nº 11.347, de 27 de setembro de 2006, que dispõe sobre a disposição gratuita de medicamentos e matérias necessários à sua aplicação e ao monitoramento da glicemia capilar aos portadores de diabetes inscritos em programas de educação para diabéticos.

- Portaria GM/MS nº 2.583, de 10 de outubro de 2007, que define elenco de medicamentos e insumos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde, nos termos da Lei nº 11.347/2006, aos usuários portadores de diabetes.

- Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013, que dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

- Portaria GM/MS nº 2.436, de 21 de setembro de 2017, que aprova a Política Nacional de Atenção Básica, estabelecendo a revisão de diretrizes e normas para a organização da Atenção Básica.

- Programa do Ministério da Saúde: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica diabetes – Cadernos nº 36/2013 e nº 38/2014.

Portaria conjunta SAS/SCTIE nº 08, de 15 de março de 2018, que aprova o protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da diabetes tipo 1.



5. PROGRAMA DA SECRETARIA DA SAÚDE DA PREFEITURA MUNICIPAL DA ESTÂNCIA BALNEÁRIA DE SÃO SEBASTIÃO

O programa de análogos de insulina, implantado e financiado pela PMSS/SP, tem por objetivo complementar de forma racional o elenco de insulinas padronizadas pelo Ministério da Saúde e normatizar a dispensação dos análogos de insulina de ação basal e ultrarrápida na rede pública do município.

Esse programa é destinado ao tratamento de pacientes com diabetes tipos 1 e 2 instáveis e de difícil controle.

6. JUSTIFICATIVA

A partir dos resultados do DCCT (Estudo de Complicações e Controle do Diabetes tipo 1), manter a glicemia o mais próximo possível do normal durante as 24 horas tornou-se um objetivo fundamental no tratamento do diabetes.

As opções terapêuticas tradicionalmente disponíveis (NPH e Regular) são capazes de promover o adequado controle da glicemia, porém algumas vezes com aumento do risco de hipoglicemias. A hipoglicemia frequente é considerada um dos obstáculos para o bom controle glicêmico com o tratamento insulínico intensivo.

O uso de análogos de insulina de longa e de curta duração promove níveis adequados de insulinemia basal e pós-prandial com menor risco de hipoglicemia e menor variação glicêmica.

São fatores determinantes na efetividade deste programa:

- A regulação da porta de entrada, definida como usuário do Sistema Único de Saúde, sendo o mesmo avaliado por um médico de referência, cadastrado no programa pelo município de São Sebastião
- A participação do paciente em curso de educação para diabéticos, disponibilizado pela rede pública municipal;



- O fornecimento, além das insulinas, dos insumos para a aplicação do medicamento e acompanhamento da glicemia;
- A adesão do paciente ao tratamento, incluindo a mudança de estilo de vida.

7. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para inclusão no protocolo, cada paciente deverá ter sido previamente avaliado, clínico-laboratorialmente pelo seu médico especialista endocrinologista e deverá ser encaminhado com este, receita médica e relatório médico padrão preenchidos pelo médico especialista. Não serão aceitas receitas de médicos das unidades de saúde básica (USF), bem como receitas incompletas ou preenchidos com rasuras.

Na primeira perícia, equivalente à inclusão do paciente no referido protocolo, será exigida a presença do solicitante ou de um representante, desde que comprovado incapacidade de comparecimento do paciente em questão através de relatório médico com os seguintes documentos e exames:

- Cartão do SUS (Xerox legível)
- RG (Xerox legível).
- CPF (Xerox legível).
- Comprovante de residência atualizado (Xerox legível).
- Receituário médico (CRM/SP).
- Cartão do diabetes da Unidade básica de Saúde (cópia) ou gráfico ou mapa de glicemias capilares.
- Exames recentes com até 3 meses: cópia do exame da hemoglobina glicosilada, cópia do exame de dosagem de glicose em jejum e cópia do exame da glicemia pós-prandial.

7.1 Critérios de inclusão no programa municipal de fornecimento de análogos de insulina



Início de tratamento com análogos de insulina de ação basal (glargina) e ultrarrápida (Asparte e Fiasp).

7.1.1 Paciente com diabetes tipo 2:

É necessário o preenchimento obrigatório do item seguinte:

- Ter feito uso terapêutico prévio de, pelo menos, seis meses de insulina humana intermediária, NPH, em dose adequada ao perfil do paciente (pelo menos 0,6 kg/peso/dia) e devidamente comprovada através de relatório médico, cartão do Diabético da Unidade Básica de Saúde – UBS e/ou Mapa das Glicemias capilares.
- Apresentar hipoglicemias moderadas de repetição, caracterizadas pela presença de sintomas adrenérgicos e/ou neuroglicopênicos, com frequência igual ou superior a 2 vezes por semana, que obrigam o paciente a interromper, temporariamente, suas atividades, com comprometimento da qualidade de vida e/ou da atividade laborativa do paciente. Estas hipoglicemias deverão ser confirmadas através de relatório médico e, quando necessário, mapa de glicemias capilares domiciliares, exame de monitorização glicêmica contínua (CGMS) ou relatório da unidade básica ou pronto atendimento que documentou a hipoglicemia.
- Ter diagnóstico de diabetes lábil, caracterizado por instabilidade glicêmica diária, com episódios de hipoglicemia (glicemia < 50 mg/dl, com sintomas adrenérgicos e/ou neuroglicopênicos) e hiperglicemia (glicemia > 270 mg/dl), com requerimento de dose de insulina muito variável, apesar de plano alimentar e exercícios físicos regulares rigorosamente controlados. O referido diagnóstico deverá ser confirmado através de relatório médico e, quando necessário, mapa de glicemias capilares domiciliares, exame de monitorização glicêmica contínua (CGMS) ou relatório da Unidade Básica ou pronto atendimento que documentou a hipoglicemia.



- Apresentar lipodistrofia insulínica em 2 (dois) ou mais locais de aplicação de insulina, resultando em limitação na área de aplicação, mediante a apresentação de relatório médico comprobatório.
- Apresentar mau controle persistente do diabetes, caracterizado por níveis de HbA1c 1 ponto acima das metas preconizadas para idade, apesar de boa adesão ao tratamento.
 - HbA1C > 8,5% para crianças e adolescentes
 - HbA1C > 8,0% para faixa etária 20-60 anos
 - HbA1C > 9,0% para > 60 anos

Os pacientes deverão estar devidamente insulinizados com insulina NPH e regular com doses preconizadas pelas diretrizes de diabetes. Não será aceita a inclusão de pacientes tendo como critério “controle ruim” para pacientes em uso de insulina NPH sem associação de regular, já que o controle ruim possa ser devido à necessidade de um esquema mais intensivo de insulina, devendo-se tentar esquema NPH + regular antes de mudança para análogos de insulina (salvo em situações especiais).

- Resistência imunológica às insulinas humanas, clinicamente caracterizadas.
- Situações especiais: idade avançada (> 65 anos) complicações graves como insuficiência renal (estágio 4 ou mais) ou insuficiência hepática (Child –Pugh > 7 – Child B ou C), retinopatia grave com amaurose, cardiopatia grave (Classe funcional III ou IV). Estas condições deverão ser descritas pelo médico assistente através de relatório médico e poderá ser necessário comprovação da patologia.

7.1.2 Pacientes com diabetes tipo 1:

Na inclusão dos pacientes com diagnóstico de diabetes tipo 1, não é necessário o uso prévio de insulina NPH, sendo que para pacientes DM1 adultos (>20 anos), serão exigidas dosagens de Peptídeo C e anti – GAD, para comprovação do diagnóstico de DM1. Ou seja, pacientes com diabetes tipo 1



devidamente comprovados, terão acesso direto aos análogos de insulina, sem necessidade de uso prévio das insulinas NPH e /ou regular.

8. MANUTENÇÃO DO TRATAMENTO NO PROGRAMA MUNICIPAL DE FORNECIMENTO DE ANÁLOGOS DE INSULINA

É necessário o preenchimento das condições descritas:

- A cada mês para retirada das insulinas, os pacientes deverão devolver as canetas vazias (SEM AGULHA) que foram dispensadas no mês anterior para que possa ser contabilizado o quantitativo a ser dispensado no mês vigente.
- Renovar semestralmente relatório e prescrição médica (princípio ativo ou nome genérico) sem rasuras e completas.
- Não apresentar critério de exclusão do programa.
- Além das condições nos itens acima, é necessário a cada ano um relatório emitido por um profissional de saúde da Unidade Básica de Saúde, indicando a adesão ao plano alimentar e a prática de exercícios físicos regulares controlados (se possível).

9. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DO PROGRAMA

O paciente poderá ser excluído do programa, caso:

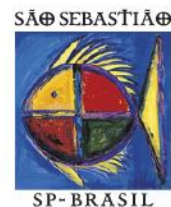
- Não atingir HBA1c menor ou igual à sua meta (de acordo com a idade) após 24 meses de tratamento.
- Não apresentar redução de pelo menos 50% do valor excedente da HBA1C nos 12 meses após o início do tratamento.

O paciente, antes de ser excluído do tratamento com análogo, será convocado para uma perícia presencial para que a comissão da perícia médica possa avaliar os motivos da descompensação, sendo dado um prazo de 6 meses para que ocorra a melhora do controle.

Em caso de não melhora e falta de adesão ao tratamento após os 6 meses de prazo, será excluído do programa.



PREFEITURA MUNICIPAL DE SÃO SEBASTIÃO
ESTÂNCIA BALNEÁRIA - ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE SAÚDE



Os pacientes excluídos do programa poderão pleitear a reinclusão após um período de 6 meses da exclusão e serão avaliados por perícia médica presencial e analisados de acordo com os critérios de inclusão do programa. Porém, só poderão ser reincluídos 2 vezes.

São Sebastião, 13 de julho de 2023.

Bianca Bandini

Chefe de Divisão de Assistência
Farmacêutica e Gestão de Estoque

Frederico Cordeiro

Médico Endocrinologista

Reinaldo Alves Moreira Filho

Secretário da Saúde