

The logo for CATES (Centro Colaborador do SUS) features the word "CATES" in a bold, white, sans-serif font. The letter "C" is stylized with a teal-colored outline and a white fill, while the remaining letters "ATES" are solid white. The logo is set against a dark blue rectangular background.

CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

NOTA TÉCNICA

NT 02/2016

Fornecimento de análogo de insulina de ação ultrarrápida lispro pela Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte

**Supply of ultra-fast acting insulin analog lispro by the
Municipal Health Department of Belo Horizonte**

**Oferta de análogo de la insulina de actuación ultrarrápida lispro
por el Departamento Municipal de Salud de Belo Horizonte**

Belo Horizonte - MG
Fevereiro - 2016

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



UFMG

2015. CCATES.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Isabella Piassi Godói
Mestra em Biotecnologia aplicada a Saúde
CCATES/UFMG

Revisão Técnica

Lívia Lovato Pires de Lemos
Mestra em Medicamentos e Assistência
Farmacêutica
CCATES/UFMG

Renata Cristina R. Macedo do Nascimento
Mestra em Inovação Biofarmacêutica –
área propriedade intelectual
CCATES/UFMG

Epígrafe: Avaliar as indicações e evidências de eficácia do análogo de insulina de ação ultrarrápida lispro no tratamento do Diabetes Mellitus (DM), bem como os seus custos para o Sistema Único de Saúde. Conforme recomendação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a insulina lispro, de ação ultrarrápida, é aprovada para o tratamento de adultos e crianças com diabetes mellitus que necessitam de insulina para manter a homeostase normal da glicose, bem como para a estabilização inicial da doença. Foi verificada sua maior utilização em pacientes com DM1, demonstrando uma maior redução de hemoglobina glicosilada A1c nestes pacientes em relação aos com DM2, quando comparada à insulina regular. Além disso, verificou-se a indicação terapêutica da insulina lispro para todos os portadores de DM1 em esquema basal-bolus, bem como diabéticos com doença renal terminal, em tratamento dialítico, independente da classificação da doença através do protocolo da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte. Mediante as evidências apresentadas, sugere-se uma revisão do protocolo de fornecimento dos análogos de ação ultrarrápida atualmente utilizada pelo município de Belo Horizonte, considerando a não inferioridade da insulina regular em relação à lispro, as evidências de alguns subgrupos que melhor se beneficiam com a tecnologia e o elevado custo desta em relação à insulina regular, fornecida pelo Ministério da Saúde.

Epigraph: To evaluate the indications and evidence of effective action insulin analog ultrafast lispro in the treatment of diabetes mellitus (DM), and their cost to the National Health System. According to the recommendation of the National Health Surveillance Agency (ANVISA) insulin lispro, ultra-fast action, is approved for the treatment of adults and children with diabetes mellitus who require insulin to maintain normal glucose homeostasis and to the initial disease stabilization. It was checked their increased use in patients with DM1, demonstrating a greater reduction in glycosylated hemoglobin A1c in these patients compared to those with DM2 when compared to regular insulin. In addition, there was the indication of insulin lispro for all patients with DM1 on basal-bolus regimen, as well as diabetic patients with ESRD on dialysis, regardless of the disease through the Health Department's protocol classification Belo Horizonte. Upon the evidence presented, it is suggested that a review of the delivery protocol for ultra-fast-acting analogs currently used by the Belo Horizonte municipality, considering the non-inferiority of regular insulin compared to lispro, the evidence of some subgroups that best benefit from technology and its high cost compared to regular insulin, provided by the Ministry of Health.

Epígrafe: Para evaluar las indicaciones y pruebas de acción de la insulina lispro ultrarrápida analógico eficaz en el tratamiento de la diabetes mellitus (DM), y su coste para el Sistema Nacional de Salud. De acuerdo con la recomendación de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) de insulina lispro, la

acción ultra rápida, está aprobado para el tratamiento de adultos y niños con diabetes mellitus que requieren insulina para mantener la homeostasis de la glucosa normal y para la estabilización de la enfermedad inicial. Se comprobó el aumento de su uso en pacientes con DM1, lo que demuestra una mayor reducción de la hemoglobina glucosilada A1c en estos pacientes en comparación con las personas con DM2 en comparación con la insulina regular. Además, existía la indicación de insulina lispro para todos los pacientes con DM1 en régimen basal-bolo, así como los pacientes diabéticos con enfermedad renal terminal en diálisis, independientemente de la enfermedad a través de la clasificación de protocolo del Departamento de Salud Belo Horizonte. En la evidencia presentada, se sugiere que una revisión del protocolo de entrega para los análogos de ultra-rápida acción actualmente utilizados por el municipio de Belo Horizonte, considerando la no inferioridad de insulina regular en comparación con lispro, la convicción de algunos subgrupos que más se benefician de la tecnología y su alto costo en comparación con la insulina regular, proporcionada por el Ministerio de Salud.

Situação – problema

Trata-se de solicitação de esclarecimentos sobre as indicações do análogo de insulina de ação ultrarrápida lispro (Humalog®), considerando a atual disponibilização do medicamento aos portadores de Diabetes Mellitus, por meio das unidades vinculadas à Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte. Em decorrência da necessidade por maior entendimento sobre a indicação da insulina lispro, buscou-se maiores evidências sobre a mesma e, principalmente, as condições relacionadas à sua utilização, comparando os custos e benefícios desta com a insulina regular, bem como os outros análogos de insulina de ação ultrarrápida (asparte e glulisina) disponibilizados pela Secretaria Municipal de Belo Horizonte.

Métodos

Para a produção dessa Nota Técnica foi consultada a bula do medicamento (Bulário Eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária), recomendações da utilização de insulinas advindas da Sociedade Brasileira de Diabetes, bem como estudos científicos publicados e indexados na base de dados eletrônica PUBMED (busca realizada em dezembro de 2015), bem como protocolo de fornecimento dos análogos de insulina de insulina ultrarrápida e lispro da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte. Adicionalmente, foi realizada uma pesquisa sobre o preço dos análogos de ação ultrarrápida, dentre elas a insulina lispro, e regular disponibilizado pela Secretaria

Municipal de Saúde de Belo Horizonte, a partir do preço máximo de venda ao governo (ICMS 18%), disponível na tabela de Preços de Medicamentos para Compras Públicas da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), de 29 de janeiro de 2016.

Introdução

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), o Diabetes Mellitus (DM) é caracterizado como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos, com evidencia clínica comum de hiperglicemia. A classificação da doença em DM Insulino dependente e DM Insulinodependente baseia-se na sua etiologia, que pode ser decorrente, respectivamente, de defeitos da ação e/ou secreção da insulina (SBD, 2014). A Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Associação Americana de Diabetes (ADA) estabelecem quatro classes clínicas para a doença, DM tipo I e II, bem como outros tipos específicos de DM e DM gestacional (Quadro 1). Ressalta-se que glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída são consideradas importantes fatores de risco para o desenvolvimento de DM e doenças cardiovasculares (WHO, 1999; ADA, 2013).

Quadro 1. Classificações do Diabetes Mellitus

Tipo	Detalhamento	Caracterização
DM1	Autoimune Idiopática	Resultante da destruição das células β pancreáticas que leva à deficiência idiopática absoluta de insulina
DM2		Consequente à perda progressiva da capacidade secretória da célula beta sobreposta ao estado de resistência insulínica
Outros tipos específicos de DM	<ul style="list-style-type: none"> • Defeitos genéticos na função da célula beta (MODY, por exemplo); • Defeitos genéticos na ação da insulina; • Doenças do pâncreas exócrino (ex: pancreatite, fibrose cística, neoplasia); • Endocrinopatias (ex: síndrome de Cushing e acromegalia); • Uso de drogas (ex: antirretrovirais, interferon, glicocorticoides); • Associado a doenças genéticas (ex: síndrome de Down, síndrome de Turner) 	
Diabetes Gestacional		DM com início ou diagnosticado durante a gravidez

Fonte: SES-MG, 2013

No Brasil verificou-se um aumento da prevalência de DM, cuja taxa passou de 18,3%, em 1993, para 34,9%, em 2000, evidenciando o impacto das alterações no estilo de vida, em particular do padrão alimentar (GIMENO *et al.*, 2000). O crescimento do número de casos de DM verificado no Brasil nos últimos anos também foi observado no mundo, com o aumento de 135 milhões de casos em 1995 para 173 milhões em 2002 e, projeção para 300 milhões em 2030 (WILD *et al.*, 2004).

A relevância clínica e epidemiológica relacionada à DM relaciona-se com o significativo número de pacientes portadores da doença, bem como as inúmeras complicações decorrentes desta como doença coronariana, acidente vascular cerebral, neuropatia diabética, amputação, doença renal crônica e cegueira. Adicionalmente, destacam-se os elevados gastos do sistema público de saúde, que decorrem da elevada morbimortalidade, a redução da expectativa de vida, a perda de produtividade no trabalho e a aposentadoria precoce, reforçando a importância da doença no país (BRASIL, 2006).

Sintomatologia e Diagnóstico de Diabetes Mellitus

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (2011), são verificados alguns sintomas em grande parte dos pacientes com DM, dentre eles: poliúria, polidipsia (sede excessiva), boca seca, polifagia (aumento do apetite), fraqueza, astenia e prurido vulvar. Destacam-se também os sinais clínicos de emagrecimento rápido, diminuição da acuidade visual e, principalmente, glicosúria em exames de rotina que podem estar associados ao DM. Além disso, destacam-se alguns eventos clínicos relacionados a complicações de DM como proteinúria, neuropatia periférica, retinopatia, ulcerações crônicas nos pés, doença vascular aterosclerótica, impotência sexual, paralisia oculomotora e infecções urinárias.

O principal evento clínico associado a DM é o aumento da glicemia, que também pode estar associado com a utilização de alguns medicamentos sendo eles glicocorticoides, tiazídicos, fenitoína, estrógeno, beta-bloqueadores, pentamidina, interferonas, agentes simpaticomiméticos, ácido nicotínico, diazóxido e estreptozocina (BRASIL, 2001). Com isso, torna-se essencial a realização do diagnóstico a partir de exames complementares laboratoriais, listados a seguir, bem

como informações relacionadas à tolerância à glicose, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde (Quadro 2).

- Glicemia de jejum e duas horas após almoço;
- Hemoglobina glicada, caso não tenha sido realizada nos últimos dois a três meses;
- Perfil lipídico, incluindo colesterol total, HDL e triglicérides;
- Provas de função hepática: transaminase glutâmica oxalacética, transaminase glutâmico pirúvica, gama glutamil transpeptidase;
- Dosagem da creatinina sérica, para cálculo da taxa de filtração glomerular;
- Elementos Anormais e Sedimento + Piúria e hematúria quantitativas;
- Excreção urinária de albumina por meio da relação albumina/creatinina, em amostra isolada de urina;
- Dosagem de TSH, nos casos de DM1, dislipidemia ou em mulheres acima dos 50 anos.

Quadro 2. Categorias de Tolerância à glicose

Glicemia			
Categoria	Jejum (8 h)	2h após 75 g de glicose	Casual
Normal	Menor que 110	Menor que 140	Menor que 140
Glicemia de Jejum alterada	110 ou maior, menor que 126		
Tolerância de Glicose diminuída	Menor que 126	140 ou maior, menor que 200	
Diabetes	*Maior ou igual a 126	Maior que 200	Maior que 200, com sintomas

* necessita de um segundo exame (glicemia plasmática) para confirmação. Fonte: SBD, 2014

Diabetes Mellitus tipo 1

O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) caracteriza-se pela ausência absoluta de insulina por destruição das células beta-pancreáticas, representando cerca de 5 a 10% dos pacientes com a doença. DM1 pode ocorrer em qualquer idade, sendo a maior incidência verificada antes dos 30 anos (SES-MG, 2013). Para o tratamento de DM1 recomenda-se um plano terapêutico que vise o controle glicêmico por meio da administração de insulina e medidas não farmacológicas como mudança de estilo vida, orientação nutricional e atividade física (CASTANEDA *et al.*, 2002; KLEIN *et al.*, 2004; ADA, 2005). O principal objetivo do tratamento para pacientes com DM1 consiste no controle glicêmico, a fim de evitar complicações agudas (cetoacidose e hipoglicemia), evitar ou

retardar o aparecimento dos problemas crônicos (micro e macrovasculares) e diminuir a morbimortalidade da doença (SBD, 2012; BRASIL, 2013).

Diabetes Mellitus tipo 2

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é o tipo mais comum no adulto (90-95%), estando diretamente associada com a obesidade e a síndrome metabólica (hipertensão arterial, dislipidemia, hiperuricemia e obesidade visceral). DM2 representa cerca de 80% a 90% dos casos de diabetes e, em sua maioria, estão muito associados a sedentarismo, dieta inadequada, sobrepeso, história familiar de DM em parente de 1º grau e diagnóstico de pré-diabetes. Ressalta-se que o tratamento do DM2 contempla medidas não farmacológicas, com destaque para atividade física e reeducação alimentar, bem como a opção de drogas antidiabéticas orais, podendo necessitar de insulinoterapia combinada (SES-MG, 2013).

Insulinas

Por meio do SUS são disponibilizadas as insulinas de ação intermediária/longa (insulina isófana ou NPH) e de ação rápida (insulina regular). Além destas, encontram-se disponíveis no mercado farmacêutico as insulinas análogas de ação ultrarrápida (asparte, lispro e glulisina), longa ação (detemir e glargina), bem como pré-misturas que contenham associações entre estas diversas opções (BRASIL, 2013).

A escolha do melhor esquema terapêutico deve levar em consideração as características das insulinas, idade, estágio puberal, horário de escola/trabalho, atividades físicas, padrão de alimentação, assim como a aceitação do esquema proposto pelo paciente e pela família (SBD, 2012; BRASIL, 2013). Os tipos de análogos de insulina, bem como as suas respectivas propriedades farmacocinéticas, estão apresentados na Tabela 1. A meta terapêutica preconizada pela Sociedade Brasileira de Diabetes são valores de hemoglobina glicosilada A1c nas faixas de 7-8% e glicemia média < 150mg/dL, para pacientes com DM1 (SBD, 2012). As metas terapêuticas para pacientes com DM2 são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 1. Propriedades farmacocinéticas das insulinas e análogos

Insulina	Início de ação	Pico de ação	Duração do efeito terapêutico
Longa Duração			
Glargina (Lantus®)	2-4 h	Não apresenta	20-24 h
Detemir (Levemir®)	1-3 h	6-8 h	18-22 h
Ação Intermediária			
NPH (disponível no SUS)	2-4 h	4-10 h	10-18 h
Ação Rápida			
Regular (disponível no SUS)	0,5-1 h	2-3 h	5-8 h
Ação Ultrarrápida			
Asparte (Novorapid®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
Lispro (Humalog®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
Glulisina (Apidra®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h

NPH= protamina neutra hegedorn; NPL= protamina neutra lispro; NPA = protamina neutra asparte

Fonte: SBD, 2012

Tabela 2. Metas Laboratoriais para o tratamento de DM2

Parâmetro	Metas Laboratoriais	
	Metas Terapêuticas	Níveis Tolerados
Hemoglobina Glicada (HbA1C)	< 7% Adultos	As metas devem ser individualizadas de acordo com: - Duração da doença; - Idade; - Comorbidades; - Doença cardiovascular; - Complicações microvasculares; - Hipoglicemia não percebida;
	< 8% Idosos	
	< 8,5% de 0 a 6 anos	
	< 8% de 6 a 12 anos	
	< 7,5% de 13 a 19 anos	
< 6% gravidez		
Glicemia de Jejum	< 100 mg/dL	-
Glicemia Pré-Prandial	< 110 mg/dL	Até 130 mg/dL
Glicemia Pós-Prandial	< 140 mg/dL	Até 160 mg/dL

Fonte: SBD, 2011

Indicações clínicas gerais para os análogos de insulina de ação ultrarrápida para os serviços públicos de saúde

Os análogos de ação ultrarrápida permitem um perfil de secreção de insulina semelhante. Dentre estes análogos comercializados no Brasil destacam-se insulina lispro, asparte e glulisina (SBD, 2014). A principal diferença das insulinas dessa classe está no seu perfil de absorção, em relação à insulina regular, sendo as primeiras mais rapidamente absorvidas (BRASIL, 2013). Além da injeção subcutânea, os análogos de ação ultrarrápida podem ser utilizados em sistemas de infusão contínua de insulina (SIC), por via endovenosa e dentro do ambiente hospitalar (SBD, 2014).

Puttagunta & Toth (1998) em revisão de literatura contemplando 30 estudos, no período de 1966 a 1996, sobre eficácia, indicação e contra indicações de demonstraram que o uso da insulina lispro, em comparação à insulina regular, foi mais benéfico a pacientes com DM insulino dependente que estariam dispostos a monitorar glicemia antes das refeições com intuito ajustar a dose. Neste mesmo estudo são recomendadas algumas indicações para a utilização da insulina lispro conforme apresentada no Quadro 3.

Quadro 3. Indicações particularmente úteis para o tratamento com insulina lispro segundo Puttagunta & Toth (1998)

Pacientes que precisam de injeções múltiplas; Pacientes com hipoglicemia significativa em momentos de pico de ação de insulina regular; Pacientes com DM insulino dependente e independente que necessitem da insulina lispro por questões de flexibilidade ou de estilo de vida; Pacientes com comprometimento e necessidade de otimização no monitoramento do controle glicêmico

Puttagunta & Toth (1998) verificaram que o esquema de utilização de lispro mais comum é o de múltiplas doses, sendo demonstrado que ao trocar a insulina regular pela lispro poderá ocorrer a redução de 5% a 10% da dose. Ressalta-se que ajustes poderão ser realizados, sugerindo a monitorização frequente do nível glicêmico. A insulina lispro também pode ser utilizada em associação a insulina regular, se o seu efeito pós-prandial for muito rápido ou excessivo.

O Protocolo da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte para Fornecimento de Análogos de Insulina de Ação Ultrarrápida (2010) contempla as insulinas lispro, asparte e glulisina. Segundo o documento estes análogos não apresentam diferenças entre si quanto às propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas. Para o fornecimento destas insulinas são estabelecidos critérios de inclusão apresentados no Quadro 4. Pode-se verificar que se estabeleceu que lispro poderá ser fornecida para pacientes com DM1. Já no Protocolo de Fornecimento do Análogo de Insulina Lispro (2012), da mesma Secretaria, lispro poderá ser também para diabéticos com doença renal terminal em tratamento dialítico, seja qual for sua classificação de diabetes mellitus. Esse protocolo específico não estabelece critérios detalhados para o fornecimento do análogo.

Quadro 4. Critérios de inclusão estabelecidos pela Secretaria Municipal de Belo Horizonte para disponibilização dos análogos de insulinas de ação ultrarrápida

<p>Idade entre 6 e 19 anos</p> <p>Estar em esquema basal-bolus e/ou contagem de carboidratos</p> <p>Maiores de 19 anos</p> <p>DM1, fazendo contagem de carboidratos e sendo acompanhado por endocrinologista em uma das seguintes situações:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoglicemia pós prandial tardia e noturna com uso de insulina regular; • Hiperglicemia pós prandial que não responde a outros tratamentos; • Em associação com insulina análoga de ação prolongada para controle da hiperglicemia pós prandial, apesar do uso da insulina regular; • Pacientes em uso de bomba de infusão contínua de insulina

Fonte: SECRETARIA MUNICIPAL DE SAUDE DE BELO HORIZONTE, 2013

Os protocolos para disponibilização dos análogos de insulina de ação ultrarrápida das Secretarias de Estado de Saúde do Distrito Federal e do Paraná, bem como o protocolo do Instituto da Criança com Diabetes do Rio Grande do Sul (ICDRS), apresentam critérios de inclusão mais detalhados que os critérios de inclusão estabelecidos pela Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, como demonstrado no Quadro 5.

Quadro 5. Critérios de inclusão para disponibilização das insulinas asparte, lispro e glulisina nos estados do Distrito Federal, Paraná e Instituto da Criança com Diabetes do Rio Grande do Sul

Distrito Federal	Paraná	ICD - Rio Grande do Sul
DM1, DM2, diabetes gestacional + outras condições específicas	DM1 instável ou de difícil controle	DM1
1. Falha com o uso de esquemas prévios de insulino terapia	1. Falha com o uso de esquemas prévios de insulino terapia.	1. Hipoglicemias graves: pelo menos um episódio no ano anterior.
2. Mau controle persistente nos últimos 6 meses, comprovado por 3 testes de A1C nos últimos 12 meses. Níveis máximos de A1C definidos de acordo com faixa etária.	2. Mau controle glicêmico nos últimos 12 meses, caracterizado por glicemia de jejum >140 mg/dL + hemoglobina glicada 2 pontos acima do valor máximo para o método.	2. Hipoglicemias despercebidas (disautonomias).
3. Hipoglicemia grave, caracterizada por glicemia <50 mg/dL, necessitando auxílio de terceiros	3. Hipoglicemia grave, caracterizada por glicemia 180 mg/dL, 2 horas após as refeições.	3. Crianças menores de 6 anos cuja ingestão alimentar é imprevisível e que apresentem hipoglicemias após o uso de insulina regular.
4. Hipoglicemia despercebida (disautonomia)	4. Hiperglicemia pós-prandial, caracterizada por glicemia >180 mg/dL, 2 horas após as refeições.	4. Indivíduos com episódios leves ou moderados de hipoglicemia durante pelo menos três meses de tratamento intensivo.
5. Resistência imunológica às insulinas intermediárias		5. Controle metabólico instável com oscilações glicêmicas extremas e de difícil controle.

<p>6. Outras condições clínicas especiais: início direto dos análogos apenas diante de diabetes gestacional ou DM1 com ou sem gestação em andamento; as demais condições especiais seguem os critérios anteriores: hepatopatia, neoplasia em tratamento químico e/ou radioterápico, nefropatia (clearance de creatinina abaixo de 30 mL/min ou macroalbuminúria ou tratamento dialítico), retinopatia com perda parcial ou total da visão, doença coronariana aguda ou crônica e doença arterial periférica graves.</p>		<p>6. Início de complicações crônicas como microalbuminúria, retinopatia, ou doença renal avançada.</p>
		<p>7. Resistência imunológica às insulinas humanas.</p>

Fonte: SBD, 2011

Análogo de insulina de ação ultrarrápida lispro

A insulina lispro (classificação ATC: A10AB04) é registrada no Brasil sob o nome comercial Humalog® na apresentação de 100UI/mL, sendo fabricada pelo laboratório farmacêutico Eli Lilly. A insulina lispro é um análogo da insulina humana derivada de DNA recombinante, que se apresenta na forma de solução injetável em frascos com 3 ou 10 mL, sendo a dose determinada de acordo com as necessidades metabólicas de cada paciente, hábitos alimentares e estilo de vida (EMA,2015).

O análogo lispro de insulina é aprovado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de adultos e crianças com diabetes mellitus, que necessitam de insulina para manter a homeostase normal da glicose (ANVISA, 2015). Nos Estados Unidos da América o *Food and Drug Administration* (FDA) não recomendação da insulina lispro para o tratamento profilático de DM1 e DM2 decorrente de perturbação do sistema cardiovascular, bem para o tratamento de nefropatia diabética e de retinopatia diabética (BRASIL, 2012).

As preparações de Humalog® podem ser administradas por via subcutânea, bomba de perfusão contínua e intramuscular, embora esta última não seja recomendada. A administração por via intravenosa geralmente é utilizada no controle dos níveis glicêmicos durante eventos de

cetoacidose ou durante períodos intra e pós-operatórios. A insulina lispro tem um rápido início de ação (aproximadamente 15 minutos), o que possibilita sua utilização mais próxima das refeições (0 a 15 minutos antes da refeição), quando comparada com a insulina regular (30 a 45 minutos antes). Assim como as demais insulinas, a duração de ação do Humalog® é dose dependente e varia de acordo com o local da administração, irrigação sanguínea, temperatura e atividade física (EMA, 2015).

Segundo protocolo de fornecimento do análogo de insulina lispro da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte essa insulina é indicada para todos os portadores de DM1 em esquema basal-bolus; bem como diabéticos com doença renal terminal em tratamento dialítico, seja qual for sua classificação da doença – DM1 ou DM2 (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE BELO HORIZONTE, 2012, 2013).

A insulina lispro é contra indicada a pacientes que estejam em episódios de hipoglicemia e que apresentem hipersensibilidade a qualquer componente da formulação (BRASIL, 2012). A bula europeia de Humalog® destaca que esse medicamento só deve ser utilizado em crianças em substituição da insulina regular quando for necessário um início de ação mais rápido (EMA, 2015). Os eventos adversos comumente relatados incluem reações alérgicas, reações no local da aplicação, prurido, erupção cutânea e hipoglicemia. A alergia local é frequente (1/100 a <1/10) e pode desencadear eventos como vermelhidão, inchaço ou prurido, que podem ocorrer no local da injeção, e desaparecem em poucos dias ou semanas. A alergia sistêmica é rara (1/10.000 a <1/1.000), mas é potencialmente mais grave (BRASIL, 2012; EMA, 2015).

Dentre as interações medicamentosas associadas à utilização de insulina destacam-se medicamentos com atividade hipoglicemiante: salicilatos (por exemplo, ácido acetilsalicílico); antibióticos do grupo das sulfonamidas; certos antidepressivos (inibidores da monoamino oxidase, inibidores seletivos da recaptação da serotonina); certos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (captopril, enalapril); bloqueadores dos receptores da angiotensina II; beta-bloqueantes; e álcool (EMA, 2015).

Estudos aplicados à avaliação da insulina lispro demonstraram uma redução de 0,1% de hemoglobina glicosilada (HbA1c) em pacientes com DM1, e não houve diferença significativa para

os pacientes com DM2, em comparação à insulina regular. Os autores concluíram que a insulina análoga lispro exibiu apenas um benefício mínimo para a maioria dos pacientes diabéticos, em comparação à insulina regular (LACY *et al.*, 2004; BRASIL, 2012; EMA, 2014).

Em meta-análise realizada por Singh e colaboradores (2009), para a avaliação de eficácia e segurança dos análogos de insulina no tratamento de diabetes mellitus, foram incluídos 68 estudos randomizados controlados que compararam análogos de insulina de ação ultrarrápida a insulina regular no tratamento de adultos, sendo que 26 ensaios clínicos avaliaram especificamente a insulina lispro em comparação à regular. Resultados relacionados à hemoglobina glicosilada A1c demonstraram diferenças mínimas entre as insulinas, com diferença média de -0,09% (intervalo de confiança de 95%: -0,16%; -0,02%) para DM1 e de -0,03% (IC 95%: -0,12%;-0,06%) para DM2. Os dados disponíveis para comparação entre análogos de insulina e insulinas convencionais, considerando as complicações relacionadas com o diabetes e/ou morte foram insuficientes.

Brunetti e colaboradores (2010) conduziram um ensaio clínico randomizado multicêntrico com pacientes portadores de DM1 para avaliar a redução da incidência de eventos de hipoglicemia noturna grave, bem como o controle glicêmico em pacientes em uso de insulina glargina (ação lenta), uma vez ao dia, combinada à insulina regular humana (n=202) ou à insulina lispro (n=193), ao final de 16 semanas. A proporção de pacientes que apresentaram hipoglicemia noturna grave foi de 1,55% (n= 3) e 1,11% (n=2) para, respectivamente, os grupos de insulina regular e lispro, com diferença média de 0,44% (95% CI: 1,77; 2,21) sugerindo não inferioridade da insulina regular em relação à lispro. Ao final deste ensaio, não foi verificada diferença no controle glicêmico, verificado pela avaliação de hemoglobina glicosilada A1c e glicemia de jejum, em ambos os tratamentos, .

De acordo com a Nota Técnica nº 28/2012, do Ministério da Saúde sobre a insulina lispro, não há evidências suficientes sobre os benefícios dos análogos de insulina no controle glicêmico. A evidência disponível revela benefícios inconsistentes e clinicamente discutíveis no quesito ocorrência de hipoglicemia. Ressaltou-se inexistência de uma forte vantagem dos análogos de insulina em comparação com insulina regular, para ambos os tipos de diabetes mellitus (BRASIL, 2012).

Custos Insulina Lispro e Humana Regular para pacientes com DM1

Para se estimar os custos de tratamento de pacientes com DM1, foi considerada a dose média de 0,75 UI/Kg/dia de insulina diária, considerando um indivíduo adulto com 70 Kg, o que representaria 52,5 UI/dia (BRASIL, 2013; SBD, 2014). Em Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no SUS sobre Insulinas Análogas para Diabetes Mellitus tipo I estabelece-se que 50% da dose diária correspondem à insulina basal, por exemplo, a NPH, e a outra metade a insulina regular ou análogo de insulina lispro, que seria 26,25 UI/dia, conforme apresentado na Tabela 3 (BRASIL, 2013).

A partir do número de frascos ou tubetes calculados e dos menores preços máximos de venda ao governo (ICMS 18%) de insulina humana e insulina lispro obtidos na tabela CMED (29/01/2016), foi observado que o custo de tratamento com lispro é duas vezes maior que o custo do tratamento com insulina regular apresentado na Tabela 4. Sabe-se que, além do custo do medicamento em si, incidem os custos dos insumos para sua administração, os quais não foram contabilizados.

Tabela 3. Estimativa do número de frascos ou tubetes/ano por paciente em uso de insulinas

Insulina	Apresentação Farmacêutica	Dose Média (UI/Kg/dia)	Peso Médio (Kg)	Total de UI/ano	Frascos ou tubetes/ano
Regular	Frasco 10 mL	0,375	70	9581,25	10
Lispro	Tubete 3 mL	0,375	70	9581,25	32

Fonte: BRASIL, 2013

Tabela 4. Custo total do tratamento de um paciente DM1 com insulinas regular e lispro

Insulina	Apresentação	Frascos/tubetes/canetas (n ^o)	Preço Frasco/tubete (R\$)	Custo/paciente/ano (R\$)
Regular	100 UI/mL – suspensão injetável frasco de 10 mL	10	27,54	275,40
	100 UI/mL solução injetável frasco de 10 mL	10	60,62	606,20
Lispro	100 UI/mL solução injetável com 5 tubetes de 3 mL	32	24,21	774,72
	100UI/mL solução injetável com 5 tubetes de 3 mL + 5 sistemas de aplicação	32	22,20	710,40

Nota: Custo do tratamento de paciente com DM1 com insulina regular baseado no *preço máximo ao consumidor* (PMC): R\$468,60.

Fonte: ANVISA, 2016

Mediante a disponibilização dos análogos de insulina de ação ultrarrápida asparte, lispro e glulisina, pela Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, foram estimados os custos destas, considerando os menores preços máximos de venda ao governo (ICMS 18%), conforme apresentado na Tabela 5.

Tabela 5. Custo total tratamento de um paciente DM1 com análogos de insulina de ação ultrarrápida (asparte, lispro e glulisina) disponibilizados pela Secretaria Municipal de Belo Horizonte

Insulina	Apresentação	Frascos (n ^o)	Preço (R\$)	Custo/paciente/ano (R\$)
Asparte	100 UI/mL – suspensão injetável frasco de 10 mL	10	63,00	630,00
Lispro	100 UI/mL solução injetável frasco de 10 mL	10	60,62	606,20
Glulisina	100 UI/mL solução injetável frasco de 10 mL	10	56,61	566,10

Fonte: ANVISA, 2016

Considerações Finais

O análogo lispro da insulina é aprovado para o tratamento de adultos e crianças com DM1 e DM2, que necessitam de insulina para manter a homeostase normal da glicose, conforme registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Este análogo é fornecido pela SMS/BH, de acordo com o Protocolo de Fornecimento do Análogo Lispro (2012). A revisão de literatura possibilitou a identificação de outros protocolos, em âmbito estadual e do DF, que estabelecem maiores critérios de inclusão para o fornecimento dos análogos de ação ultrarrápida. Dentre os critérios de inclusão comumente encontrados nesses protocolos, destacam-se: portadores de DM1; pacientes com falha a esquemas prévios de insulino terapia (comprovada por três testes de hemoglobina glicada- HbA1c, nos últimos 12 meses); ocorrência de hipoglicemia grave e/ou despercebida (disautonomia). No Paraná e segundo o Instituto da Criança com Diabetes do Rio Grande do Sul (ICDRS) os análogos de ação ultrarrápida devem ser fornecidos apenas aos pacientes com DM1.

Algumas situações especiais podem justificar o fornecimento do análogo de ação ultrarrápida, como o diabetes gestacional e portadores de DM1 em uso de análogos de ação longa, uma vez que a Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais disponibiliza o análogo glargina a portadores de DM, conforme protocolo em vigor.

Importante destacar que as insulinas de ação ultrarrápida, diferentemente da insulina regular, podem ser aplicadas imediatamente após as refeições o que permite maior flexibilidade, tanto para os adultos como para as crianças que apresentem uma alimentação irregular (ANDERSON Jr *et al.*, 1997; BRASIL, 2013). Este tipo de análogo é considerado efetivo na redução das oscilações das glicemias pós-prandiais em pacientes com DM1 e DM2 (PLANK *et al.*, 2002). Entretanto, as evidências científicas encontradas demonstram a não inferioridade da insulina regular em relação à lispro para a redução de eventos de hipoglicemia noturna e controle glicêmico (BRASIL, 2012).

Reações alérgicas locais e sistêmicas já foram relatadas, bem como anafilaxia aos análogos de insulina de ação ultrarrápida. Dentre os inconvenientes da utilização destas destaca-se o seu maior custo e a falta de cobertura nos períodos pós prandiais tardios (4 às 6h após as refeições), o que, em geral, acarreta o aumento frequente das doses de insulinas basais (SBD, 2014). Segundo estimativa, o tratamento mensal com lispro poder duas vezes mais ao sistema de saúde que o tratamento com insulina regular e maior custo (606,20) também comparado à insulina glulisina (566,10).

Mediante as evidências apresentadas, sugere-se uma revisão do protocolo de fornecimento dos análogos de ação ultrarrápida atualmente utilizada pelo município de Belo Horizonte, considerando a não inferioridade da insulina regular em relação à lispro, as evidências de alguns subgrupos que melhor se beneficiam com a tecnologia e o elevado custo desta em relação à insulina regular, fornecida pelo Ministério da Saúde.

Diabetes é uma doença de alta complexidade e multifatorial, sendo caracterizada como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia. Diversas atividades são realizadas no contexto do paciente com DM desde o diagnóstico até a integralidade do cuidado. Com isso, torna-se essencial a otimização dos serviços e tecnologias a serem disponibilizados aos portadores de DM. Para isso, destaca-se a necessidade do acompanhamento dos usuários destes análogos, no contexto de BH, com o intuito de identificar quais os pacientes que melhor se beneficiam da tecnologia avaliada, o que contribui para direcionar de forma racional os recursos a serem utilizados no contexto desta importante condição clínica.

Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Preços Máximos De medicamentos por Princípio Ativo. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/3a5b0e804646b72ca7e6bfec1b28f937/LISTA+CONFORMIDADE_2014-11-20.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso: 17/12/15.

AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS. **Resumos informações medicamento Humalog 100UI/mL**. Disponível:<http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR-_Product_Information/human/000088/WC500050332.pdf> Acesso: 17/12/2015.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of care for diabetes. *Diabetes Care*.n.1, p.S13-S61, 2009.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes – 2012. *Diab. Care*. n.1, p.S11-63, 2012

ANDERSON Jr, JH *et al*. Reduction of Postprandial Hyperglycemia and Frequency of Hypoglycemia in IDDM Patients on Insulin-Analog Treatment. *Diabetes*. n.46, p.265-70, 1997.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Básica Diabetes Mellitus/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde. Brasília. Ministério da Saúde, p.64. 2006

BRASIL. Ministério da Saúde – **Nota Técnica N° 28/2012: Insulina Lispro. Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**. Brasília. 10p. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos: **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS: Insulinas análogas para Diabetes Mellitus tipo 1**. Brasília. 27p. 2013.

BRUNETTI, P *et al*. Incidence of severe nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes treated with insulin lispro or regular human insulin in addition to basal insulin glargine. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**. n. 20, p-519-526,2010.

CASTANEDA, C *et al*. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. **Diabetes Care**. n.25, p.2335-41, 2002.

CURTIS, B. H *et al*. Efficacy and safety of insulin lispro in geriatric patients with type 2 diabetes: a retrospective analysis of seven randomized controlled clinical trials. **Aging Clin Exp Res**. n.26, p.77-88, 2014.

EUROPEAN AGENCY MEDICINES. Humalog Insulina Lispro. 2014. Disponível em:<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000088/WC500050328.pdf>. Acesso: dez/2015.

GIMENO, SGA *et al*. The Japanese- Brazilian Diabetes Study Group. Weight gain in adulthood and risk of developing glucose disturbance – A study of a Japanese-Brazilian population. **J Epidemiol**. n.2, p.103-10, 2000.

KLEIN, S *et al*. Weight management through lifestyle medication for the prevention and management of type 2 DM: rationale and strategies: a statement of the American DM Association, the North American Association for the Study of Obesity and the American Society for Clinical Nutrition. **Diabetes Care**. n.8, p. 2067-73, 2004.

LACY, C.F; ARMSTRONG, L.L; GOLDMAN, M.P. Drug Information Handbook, 12. ed. Lexi Comp: EUA, 2004.

PUTTAGUNTA, A.L; TOTH, E.L. Insulin lispro (Humalog), the first marketed insulin analogue: indications, contraindications and need for further study. **JAMC**. n.4, p. 506-511, 1998.

PLANK, J *et al.* A Direct Comparison of Insulin Aspart and Insulin Lispro in Patients With Type 1 Diabetes. **Diabetes Care.** n. 25, p.2053-7, 2002.

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DE MINAS GERAIS. **Atenção a Saúde do Idoso: Linha-guia de Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus e Doença Renal Crônica.** 202p. 2013.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE BELO HORIZONTE. Protocolo de Fornecimento do Análogo Insulina Lispro. Programa Diabetes. Belo Horizonte. 5p. 2012.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE BELO HORIZONTE. Protocolo da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte para fornecimento de análogos de Insulina de Ação Ultrarrápida. Belo Horizonte. 3p. 2013.

SINGH, S. R *et al.* Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. **CMAJ.** n.17, p. 385-397, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2011: tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus.** 4ª ed. São Paulo. 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Posicionamento da SBD nº 1-2012.** Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/images/stories/pdf/diagnostico-e-tratamento-dm-posicionamento-da-sbd-2012.pdf>. Acesso em 17/06/2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes:** São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.

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.** n.5; p.1047-53, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION CONSULTATION. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus.** Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO. 1999.