



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA A DISPENSAÇÃO DE SISTEMA DE INFUSÃO CONTÍNUA DE INSULINA E SEUS INSUMOS PARA DIABÉTICOS

TIPO 1

1. INTRODUÇÃO

Em diabéticos tipo 1 a insulinoterapia objetiva promover um padrão fisiológico de administração de insulina a ser efetuado com injeções de insulinas basal e *bolus* diariamente ou através da infusão contínua de insulina *bolus* (regular ou ultrarrápida) em Sistema de Infusão Contínua de Insulina (SICI), também conhecido como bomba de insulina.^{1,2}

O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)^{3,4} demonstrou que a melhora do controle glicêmico em diabéticos tipo 1 através da insulinoterapia intensiva levou a uma gradual redução de complicações microvasculares do diabetes (retinopatia, nefropatia e neuropatia). O *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC)⁵ seguiu os participantes do DCCT e demonstrou que a melhora do controle glicêmico com a insulinoterapia intensiva, além de reduzir estágios mais avançados da doença microvascular, também reduziu significativamente a doença cardiovascular no diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

Os esquemas de tratamento intensivo com insulinas basal e *bolus* promovem melhores resultados e melhor qualidade de vida, porque mimetizam a liberação fisiológica da insulina pelas células beta do pâncreas. O tratamento intensivo consiste em proporção de dose diária da insulina *bolus* mínima de 40% da dose total diária de insulina. O restante deve ser administrado em forma de insulina basal, objetivando atingir metas de glicemias pré e pós-prandiais.³⁻⁶

Cinquenta e cinco por cento dos participantes diabéticos tipo 1 no DCCT utilizaram SICI durante parte do estudo e 34% o finalizaram utilizando o SICI.^{3,4} Na ocasião, o DCCT não demonstrou diferença significativa de controle glicêmico, de hipoglicemias graves e de progressão de doença microvascular entre os diabéticos que efetuaram insulinoterapia intensiva em SICI e aqueles em múltiplas injeções diárias de insulina (MDI).⁷ Desde a finalização do DCCT em 1993 a tecnologia do SICI evoluiu e se



difundiu, todavia ainda não há comprovação de que o SICI seja superior ao MDI na redução da doença micro ou macrovascular e na redução de hipoglicemias graves.⁸⁻¹⁶ Por outro lado, a complexidade e o custo do tratamento em SICI é substancialmente maior quando comparado ao tratamento em MDI. Portanto, ao se considerar o custo-benefício do SICI para DM1 em saúde pública, conclui-se que se trata de terapia de segunda linha, reservada a diabéticos tipo 1 refratários à MDI.¹⁷

Mais recentemente vem sendo comercializados sensores de glicose para automonitorização contínua de glicose (CGM). A CGM é especialmente indicada a diabéticos que apresentem hipoglicemias assintomáticas ou com maior risco de hipoglicemia grave, incluindo gestantes. Seu uso intermitente pode ser feito em diabéticos com hipoglicemias noturnas, assintomáticas e frequentes, a fim de aumentar a segurança com o tratamento.¹⁸⁻²⁴ Outra tecnologia consiste no sensor de glicose acoplado ao SICI (*sensor-augmented insulin pump*)²⁵, programado para suspender a infusão de insulina quando o sistema prevê hipoglicemias. Os estudos que avaliaram essa tecnologia incluíram participantes diabéticos tipo 1 com hipoglicemias noturnas e assintomáticas. Embora não tenham comprovado redução adicional da hemoglobina glicada, demonstraram redução de hipoglicemias noturnas sem aumento da ocorrência de cetoacidose diabética.^{26,27}

Até o momento, no entanto, não há evidência de superioridade do *sensor-augmented insulin pump* em relação ao sensor de glicose não acoplado ao SICI, mas em uso concomitante, no que se refere à redução de complicações do diabetes e hipoglicemias.¹⁸⁻²⁵

2. CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES MELLITUS

A classificação atual proposta pela OMS e pela Associação Americana de Diabetes (ADA) classifica o diabetes em quatro categorias:^{2,29}

- Diabetes tipo 1
- Diabetes tipo 2



- Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)
- Tipos específicos de diabetes devido a outras causas

As duas principais categorias de DM são os tipos 1 e 2. O DM tipo 1 resulta da destruição autoimune das células beta pancreáticas levando à deficiência absoluta de insulina e necessidade de reposição desse hormônio desde o diagnóstico. O DM tipo 2 se deve à progressiva redução da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, frequentemente associada à resistência à ação tecidual da insulina. A hiperglicemia que se instala durante o segundo ou terceiro trimestre de gestação configura o Diabetes Gestacional. Tipos específicos 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. DIAGNÓSTICO

3.1 DIABETES MELLITUS^{1,2,28,29}

Tabela 1: Parâmetros Laboratoriais para diagnóstico de Diabetes Mellitus

Glicose (mg/dL)			HbA1c (%) ^{a,d}
em jejum ^a	2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose ^a	casual ^b	
≥ 126	≥ 200	≥ 200 com sintomas inequívocos de hiperglicemia ^c	≥ 6,5%

^aEm duas ocasiões (dias diferentes); ^bA glicose plasmática casual é definida como aquela realizada a qualquer hora do dia, sem observar o horário da última refeição. ^cOs sintomas clássicos que podem fazer parte dos critérios diagnósticos são poliúria, polidipsia e perda de peso não explicado. ^dHbA1c: hemoglobina glicada por método certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program.

Fontes: Organização Mundial de Saúde (OMS), Associação Americana de Diabetes (ADA) e Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).

4. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID)

4.1. CID-10³⁰



Tabela 2: Descrição de CID-10

Código	Descrição
E10	Diabetes mellitus insulino-dependente
E10.1	Diabetes mellitus Diabetes mellitus insulino-dependente com cetoacidose
E10.2	Diabetes mellitus insulino-dependente com complicações renais
E10.3	Diabetes mellitus insulino-dependente com complicações oftálmicas
E10.4	Diabetes mellitus insulino-dependente com complicações neurológicas
E10.5	Diabetes mellitus insulino-dependente com complicações circulatórias periféricas
E10.6	Diabetes mellitus insulino-dependente com outras complicações especificadas
E10.7	Diabetes mellitus insulino-dependente com complicações múltiplas
E10.8	Diabetes mellitus insulino-dependente com complicações não especificadas
E10.9	Diabetes mellitus insulino-dependente sem complicações

4.2. CID-11³¹

Tabela 3: Descrição de CID-11

Código	Descrição
5A10	Diabetes mellitus tipo 1

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA A DISPENSACÃO DO SISTEMA DE INFUSÃO CONTÍNUA DE INSULINA

São candidatos à inclusão neste protocolo, para a dispensação do Sistema de Infusão Contínua de Insulina e seus insumos, aqueles que preencherem TODOS os critérios abaixo:

- I. Ser diabético tipo 1 em tratamento intensivo^e com análogo de insulina de ultralonga ação e sensor de glicose para monitorização contínua da glicose, por pelo menos seis meses, e ser aderente às medidas terapêuticas não farmacológicas, incluindo dieta e atividade física;
- II. Efetuar regularmente correção pré-prandial e contagem de carboidratos como parte da estratégia nutricional para o controle do diabetes;
- III. Efetuar acompanhamento médico regular (mínimo quatro vezes ao ano) com endocrinologista ou endocrinologista pediatra;
- IV. Ter efetuado *test drive*^f com o SICI por um período mínimo de 30 dias;



- V. Realizar automonitorização contínua da glicose, com mais de 95% de captura, por pelo menos seis meses, e se mostrar refratário em termos de hipoglicemias, conforme descrito no critério de inclusão VI;
- VI. Apresentar hipoglicemias nos últimos seis meses, comprovadas por exame laboratorial e/ou aferição de glicosímetro^g e/ou relatório de atendimento hospitalar e/ou boletim de ocorrência^h, dentro de quaisquer dos critérios abaixo, após terem sido excluídos fatores causaisⁱ:
- Hipoglicemias graves, pelo menos dois episódios num período de seis meses, definidas pela necessidade de auxílio de um terceiro para sua resolução;
 - Hipoglicemias noturnas repetidas (definidas como mais de dois episódios por semana) caracterizadas por glicemia capilar < 70 mg/dL.
 - Hipoglicemias assintomáticas ≤ 54 mg/dL (definidas como mais de um episódio por semana).
- VII. Apresentar refratariedadeⁱ aos ajustes terapêuticos efetuados nos últimos seis meses no que diz respeito a ocorrência de hipoglicemias.
- ^e*Esquema basal-bolus em terapia intensiva através de MDI a ser realizado com insulina análoga de ação ultralonga, associada a insulina bolus (insulina regular ou insulina análoga ultrarrápida) em duas a quatro aplicações ao dia, na proporção de dose diária da insulina bolus mínima de 40% da dose total diária de insulina.*^{8-10,16}
- ^f*Todos os dados referentes ao teste drive, incluindo a automonitorização da glicose, deverão ser fornecidos para análise.*
- ^g*Impressão dos gráficos do padrão glicêmico diário com leituras da glicose dos últimos 60 dias, obtidas através do software do leitor do sensor.*
- ^h*Documento oficial utilizado pelos órgãos da Polícia Civil, Polícia Federal, Polícias Militares, Bombeiros ou pela Guarda Municipal. No documento deve ser mencionada a ocorrência de hipoglicemia.*
- ⁱ*A refratariedade ao tratamento intensivo com análogo de insulina de ação ultralonga e monitorização contínua com sensor de glicose deverá ser detalhadamente*



descrita em laudo médico, documentada por CGM dos últimos 60 dias e enviada para avaliação por perito endocrinologista GEAF.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo aqueles que apresentarem pelo menos um dos critérios abaixo:

- I. Diabéticos que não atendam aos critérios de inclusão para a dispensação do SICI e seus insumos.
- II. Diabéticos tipo 2.
- III. Incapacidade de manejo do SICI e insumos.
- IV. Crianças ou adolescentes que não tenham suporte familiar para apoiá-los e auxiliá-los no tratamento.
- V. Transtornos psiquiátricos ou distúrbios alimentares que possam se comprometer a terapia.

7. TECNOLOGIA

- Sistema de Infusão Contínua de Insulina e insumos necessários.

8. TEMPO DE USO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Aqueles incluídos neste protocolo serão reavaliados periodicamente com a apresentação de exames e laudos médicos com validade máxima de três meses e poderão ter a dispensação do SICI (bomba de insulina) e insumos contemplados neste Protocolo interrompida, retornando à insulinoterapia prévia, caso apresentem QUAISQUER das condições abaixo:

- I. Não seguir as recomendações médicas em relação ao tratamento não farmacológico^j, farmacológico, uso correto do SICI e insumos e monitorização glicêmica.
- II. Não melhora dos episódios hipoglicêmicos e/ou da variabilidade glicêmica^k.



- III. Apresentar persistente mau controle glicêmico, caracterizado pelo não alcance das metas glicêmicas, apesar dos sucessivos ajustes terapêuticos^l.
- IV. Recusar-se a preencher instrumentos de monitorização e de avaliação de educação em diabetes.
- V. Recusar-se a apresentar documentos solicitados para avaliação do adequado uso dos medicamentos dispensados.

^jA correção pré-prandial e a contagem de carboidratos consistem em estratégias nutricionais inseridas no tratamento não farmacológico e indicadas pela Sociedade Brasileira de Diabetes a todos os diabéticos em tratamento intensivo com insulinas.

^kAtestada por perito endocrinologista da GEAF com base no gráfico do padrão glicêmico diário, o qual deve ser composto por leituras da glicemia dos últimos 60 dias.

^lDemonstrado por exames efetuados num período de pelo menos seis meses após a primeira dispensação.

A suspensão da dispensação do SICI e insumos contemplados neste Protocolo, mediante o cumprimento dos critérios de interrupção I, II e III, será precedida por aviso prévio, em carta elaborada ao médico assistente pelo médico perito endocrinologista GEAF. Na carta o perito informará o prazo para adequação ao Protocolo e o paciente será reavaliado ao final do referido prazo através dos documentos solicitados e/ou avaliação presencial. Caso não haja readequação ao Protocolo, a dispensação dos insumos será interrompida, com devolução da bomba de insulina e o paciente retornará à insulino terapia prévia. A dispensação de quaisquer outras terapias disponibilizadas pelo Estado somente será efetuada mediante a devolução da bomba de insulina.

A suspensão da dispensação dos insumos contemplados neste Protocolo será imediata diante do cumprimento dos critérios de interrupção IV e V.



A suspensão da dispensação da bomba de insulina e/ou insumos contemplados neste Protocolo será imediata em situações de comportamento inadequado com os servidores públicos, registrada a sua ocorrência por documentação audiovisual e/ou por declaração de duas testemunhas presenciais.

A necessidade de avaliação presencial da solicitação do SICI (bomba de insulina) e seus insumos será determinada por médico perito endocrinologista GEAF.

9. MONITORIZAÇÃO

A monitorização do SICI e insumos contemplados neste Protocolo será realizada pela Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica (GEAF). Por se tratar de doença crônica, o tratamento do diabetes mellitus é contínuo e necessita de avaliação regular por médico endocrinologista ou endocrinologista pediatra para adequado tratamento e rastreamento de complicações crônicas da doença.

NOTA: A Secretaria de Estado de Saúde do Espírito Santo (SESA) fornecerá o SICI e insumos por meio de procedimentos licitatórios regularizados e, apesar dos avanços tecnológicos, não terá obrigatoriedade de adquirir itens mais modernos, exceto quando houver descontinuidade de fabricação por parte da empresa responsável.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018; 41:S55.
2. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>.
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. 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* 1993; 329:977.
4. Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *JAMA* 1996; 276:1409.
 5. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643.
 6. Malerbi D, Damiani D, Rassi N, Chacra AR, Niclewicz ED, Silva Filho RL, et al. Brazilian Diabetes Society consensus statement--intensive insulin therapy and insulin pump therapy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(1):125-35.
 7. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997; 46:271.
 8. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; 51:941.
 9. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324:705.
 10. Fatourechí MM, Kudva YC, Murad MH, et al. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:729.
 11. Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010.
 12. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157:336.
 13. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008; 25:765.
 14. Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012; 366:1616.
 15. Tsui E, Barnie A, Ross S, et al. Intensive insulin therapy with insulin lispro: a randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. *Diabetes Care* 2001; 24:1722.



16. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care* 2009; 32:1170.
17. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Bomba de infusão de insulina no tratamento de segunda linha de pacientes com diabetes mellitus tipo 1. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_BombaInfusao_Insulina_CP08_2018.pdf.
18. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40:1631.
19. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388:2254.
20. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011; 343:d3805.
21. Langendam M, Luijf YM, Hooft L, et al. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1:CD008101.
22. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317:371.
23. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317:379.
24. Mastrototaro J, Shin J, Marcus A, et al. The accuracy and efficacy of real-time continuous glucose monitoring sensor in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10:385.
25. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363:311.
26. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369:224.
27. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310:1240.



28. Organização Mundial de Saúde. Global report on diabetes. Disponível em: <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>.
29. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S13-S27.
30. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas à Saúde (CID 10). Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/cadastros-nacionais/cid-10>.
31. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas à Saúde (CID 11). Disponível em: <https://www.paho.org/bra>.

DOCUMENTO DESTINADO A CONSULTA PÚBLICA