



**Universidade Federal do Pará  
Instituto de Ciências da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Atenção e  
Estudo Clínico no Diabetes**

**PPG  
DIABETES**  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM  
ATENÇÃO E ESTUDO CLÍNICO NO DIABETES

**PROTOCOLO CLÍNICO PARA O ATENDIMENTO DE ANÁLOGOS DE  
INSULINA ÀS PESSOAS COM DIABETES *MELLITUS* NA REDE PÚBLICA  
DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE BELÉM-PARÁ**

**HIRLEY GABRIEL REIMÃO NORONHA**

**BELÉM – PA**

**Fevereiro-2024**



**Universidade Federal do Pará  
Instituto de Ciências da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Atenção e  
Estudo Clínico no Diabetes**



**Hirley Gabriel Reimão Noronha**

**PROTOCOLO CLÍNICO PARA O ATENDIMENTO DE ANÁLOGOS DE  
INSULINA ÀS PESSOAS COM DIABETES *MELLITUS* NA REDE PÚBLICA  
DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE BELÉM-PARÁ**

Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes para obtenção do grau de Mestre pela Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Profa. Dra. Ândrea Kely Campos Ribeiro dos Santos.

**Belém-PA**

**Fevereiro-2024**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD  
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará  
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a)  
autor(a)**

---

R363p REIMÃO NORONHA, HIRLEY GABRIEL.  
PROTOCOLO CLÍNICO PARA O ATENDIMENTO DE  
ANÁLOGOS DE INSULINA ÀS PESSOAS COM DIABETES  
MELLITUS NA REDE PÚBLICA DE SAÚDE DO MUNICÍPIO  
DE BELÉM-PARÁ / HIRLEY GABRIEL REIMÃO NORONHA.  
— 2024.  
90 f. : il. color.

Orientador(a): Prof<sup>a</sup>. Dra. Andrea Kely Campos Ribeiro  
dos Santos  
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,  
Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação  
em Atenção e Estudo Clínico da Diabetes, Belém, 2024.

1. Diabetes mellitus. 2. Insulinoterapia. 3. Análogos  
de Insulina. I. Título.

CDD 616.39

---

**Hirley Gabriel Reimão Noronha**

**PROTOCOLO CLÍNICO PARA O ATENDIMENTO DE ANÁLOGOS DE  
INSULINA ÀS PESSOAS COM DIABETES *MELLITUS* NA REDE PÚBLICA  
DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE BELÉM-PARÁ**

**Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico  
no Diabetes para obtenção do grau de Mestre pela Universidade Federal do Pará.**

**Banca examinadora:**

---

**Profa. Dra. Ândrea Kely Campos Ribeiro dos Santos**

**(UFPA – Orientadora)**

---

**Profa. Dra. Lilian de Souza d'Albuquerque Silva**

**(UFPA – Membro Interno)**

---

**Prof. Dr. Pablo Diego do Carmo Pinto**

**(UFPA – Membro Externo)**

**Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_**

**Conceito: \_\_\_\_\_**

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ter me abençoado sempre, fazendo com que eu conseguisse chegar até aqui para realizar este sonho e por todos os outros sonhos que nunca imaginei que fosse conquistar.

À minha Mãe, Sandra de Nazaré Carvalho Reimão, obrigado por toda luta e apoio para conseguir fazer com que eu hoje me tornasse quem eu sou. Você é um grande exemplo de lutar contra as adversidades que a vida lhe impõe e de altruísmo, buscando sempre ver o melhor de cada pessoa. Obrigado por tudo Mãe, eu nunca teria chegado até aqui se não fosse pela senhora. Eu te amo muito.

À minha noiva, Gabrielle Fátima Marques Correa, obrigado por ser a minha companheira, amiga, parceira, meu amor, força e inspiração de todos os dias. *Você me faz invencível, desconheço o impossível, se me viro e te encontro aqui, quero viver perto de você, sempre ao seu lado. Apesar da tempestade que possa atingir o nosso barco, ao seu lado, sempre mantenho a calma. Apesar das dificuldades e dos obstáculos, ao seu lado, nada me dá medo. Ao seu lado, sei que estou a salvo.* Eu te amo muito, meu amor. Obrigado por estar sempre ao meu lado e agradeço a Deus todos os dias por ter você na minha vida.

À minha Tia, Vera Lúcia Reimão Amoras, aos meus primos, Andressa Valéria Reimão Amoras, Andrea Verônica Reimão Amoras, Ellen Kamily Amoras da Costa e Thomas Andrew Amoras, e ao meu tio, Edivaldo de Moraes Carvalho Mota Reimão, obrigado por todo apoio para que eu chegasse a mais esta conquista.

Aos meus sogros, Shirley Magno Marques e Carlos Aguiar, tia do coração, Sheila do Socorro Magno Marques, irmãos do coração, Gabriel Felipe Marques Corrêa e Carlos Alberto Marques Cordeiro, avô do coração, Sebastiana Magno Marques e à toda a sua família, obrigado por terem me acolhido, incentivando e apoiando sempre, vocês foram a família que Deus me deu e eu só tenho a agradecer a Ele por ter vocês na minha vida.

Aos meus avós, Custódio de Moraes Mota Reimão (*in memorian*) e Hélia Carvalho Reimão (*in memorian*), ao meu tio, Mário Custódio Carvalho Reimão (*in memorian*) e, ao meu avô de coração, Apollinário Pinho Marques (*in memorian*), vocês estarão para sempre em meu coração, amo muito vocês. Esta vitória também é de vocês.

Aos meus professores, Moisés Hamoy, Cristovam Wanderley Picanço Diniz, Márcia Consentino Kronka Sosthenes, José Alberto Neder, Carlos Augusto Abreu Alberio, José Tadeu Colares Monteiro, Adriana Rodrigues Barretto, Sônia Elenita Lopes Valente, Roberta Kahwage Santos, Rudival Faial de Moraes Junior, Rodrigo Bona Maneschky, Vitor Nina de Lima, João Soares Felício, Karem Soares Felício, Natércia Neves Marques de Queiroz, Pedro Paulo Freire Piani, e às suas equipes, que me acolheram em seus laboratórios, ambulatórios e/ou centros de ensino e pesquisa, obrigado por sempre me auxiliarem a crescer cada vez mais academicamente, profissionalmente e como pessoa.

À professora e orientadora Dra. Ândrea Kely Campos Ribeiro dos Santos e à toda a sua equipe do Laboratório de Genética Humana da Universidade Federal do Pará, muito obrigado por ter me acolhido no seu laboratório e por toda a receptividade da sua equipe. Agradeço por toda a orientação, ensino, apoio e confiança nestes projetos, foram anos de grande aprendizado, não apenas sobre produção científica ou genômica, mas também sobre a importância de buscar sempre ser um professor e pesquisador que esteja motivado a ensinar e a aprender cada vez mais, em prol de projetos que visam melhorar a qualidade de vida da população.

**HIRLEY GABRIEL REIMÃO NORONHA**

## AGRADECIMENTOS

À Professora e orientadora Ândrea Kely Campos Ribeiro dos Santos, por estar sempre empenhada a me ajudar durante a produção deste projeto, durante as orientações, além de todo o aprendizado e crescimento profissional que foram construídos durante este período.

A todos os funcionários da Universidade Federal do Pará (UFPA), do Laboratório de Genética Humana da UFPA, do Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico no Diabetes, do Hospital Universitário João de Barros Barreto e da Secretaria Municipal de Saúde de Belém-PA por todo apoio na produção deste Mestrado.

A todos que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização deste trabalho.

*“Neste trabalho contra a doença, começamos não com interações genéticas ou celulares, mas com seres humanos. São eles que tornam a medicina tão complexa e fascinante”*

Atul Gawande

## SUMÁRIO

<b>SUMÁRIO</b> .....	<b>9</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>12</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	<b>13</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>14</b>
<b>Resumo</b> .....	<b>17</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>18</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>19</b>
<b>1.1. Classificação do diabetes mellitus</b> .....	<b>19</b>
Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) .....	19
Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) .....	19
Diabetes Mellitus gestacional (DMG) .....	20
Outros tipos específicos de diabetes .....	22
<b>1.2. Classificação Internacional de Doenças (CID-10)</b> .....	<b>22</b>
<b>1.3. Epidemiologia</b> .....	<b>22</b>
<b>1.4. Metas de tratamento</b> .....	<b>23</b>
<b>1.5. Tratamento</b> .....	<b>25</b>
Tratamento não-medicamentoso .....	25
Tratamento medicamentoso .....	25
<b>1.6. Metformina</b> .....	<b>27</b>
<b>1.7. Glibenclamida</b> .....	<b>28</b>
<b>1.8. Insulinoterapia</b> .....	<b>29</b>
Insulina Humana Regular (Ação rápida) .....	33
Análogos de insulina de ação ultrarrápida .....	33
Insulina NPH Humana (Ação intermediária) .....	34
Insulinas de ação longa.....	35

1.9. Atendimento ao paciente com <i>diabetes mellitus</i> do município de Belém/PA .....	37
1.10. Necessidade de elaboração de Protocolo Clínico para atendimentos dos munícipes de Belém.....	38
Legislações para cadastros no SUS – Insulinas e Insumos .....	39
Análogos de insulina.....	41
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>43</b>
<b>3. FLUXOGRAMA PARA O ATENDIMENTO DE ANÁLOGOS DE INSULINA À PESSOAS COM DIABETES MELLITUS NA REDE PÚBLICA DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE BELÉM-PARÁ.....</b>	<b>44</b>
<b>4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO, MANUTENÇÃO E EXCLUSÃO DO PROTOCOLO PARA ATENDIMENTO DE ANÁLOGOS DE INSULINA DE AÇÃO PROLONGADA E ULTRARRÁPIDA.....</b>	<b>53</b>
4.1. Critérios de Inclusão no Protocolo de Análogos de Insulina de Ação Ultrarrápida.....	53
Para atendimento de análogos de insulina de ação ultrarrápida: .....	53
4.2. Critérios de Inclusão no Protocolo de Análogos de Insulina de Ação Prolongada .....	55
Para atendimento de análogos de insulina de ação prolongada (Glargina, Degludeca, Detemir): .....	55
4.3. Critérios Gerais para manutenção no Programa de Análogos de Insulina	57
4.4. Critérios de exclusão do Programa:.....	58
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>59</b>
5.1. Do Formulário para Continuidade no Atendimento de Análogos de Insulina– SESMA/PA .....	59
5.2. Da Carta de Justificativa de Não Inclusão.....	59
5.3. Do Atendimento no Serviço de Farmácia .....	60
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>61</b>

**ANEXOS.....64**

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Fluxograma decisório para diagnóstico diferencial de diversos tipos de diabetes, em caso de dúvida diagnóstica. ....	20
<b>Figura 2.</b> Classificação e critérios diagnósticos da hiperglicemia na gestação. ....	21
<b>Figura 3.</b> Manejo da hiperglicemia em pacientes com DM2 sem doença cardiorrenal. ....	26
<b>Figura 4.</b> Farmacocinética da metformina. ....	28
<b>Figura 5.</b> Mecanismo de ação das Sulfoniureias. ....	30
<b>Figura 6.</b> Farmacocinética e farmacodinâmica das diversas formulações de insulina. .	32
<b>Figura 7.</b> Estrutura da Insulina. ....	36
<b>Figura 8.</b> Mecanismo de formação de di-hexâmero das insulinas detemir e degludeca no espaço SC e ligação à albumina. ....	37
<b>Figura 9.</b> Mapa Territorial do Município de Belém-PA. ....	45
<b>Figura 10.</b> Distritos Administrativos do Município de Belém-PA. ....	52

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Classificação do Estado Clínico do Idoso.....	23
<b>Tabela 2.</b> Formulações de insulinas disponíveis no programa HiperDia. ....	38
<b>Tabela 3.</b> Formulações de insulinas disponíveis no programa de Análogos de Insulina da Prefeitura de Belém-PA.....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS

AA .....	Aminoácidos
AD .....	Anti-Diabético
AMG .....	Automonitorização de Glicemia Capilar
CEMEC .....	Centro de Especialidades Médicas do CESUPA
CEMO .....	Centro de Especialidades Médicas e Odontológicas
CPF .....	Cadastro de Pessoas Físicas
DABEL .....	Distrito Administrativo de Belém
DABEN .....	Distrito Administrativo do Benguí
DAENT .....	Distrito Administrativo do Entroncamento
DAGUA .....	Distrito Administrativo do Guamá
DAICO .....	Distrito Administrativo de Icoaraci
DAOUT .....	Distrito Administrativo de Outeiro
DAMOS .....	Distrito Administrativo de Mosqueiro
DASAC .....	Distrito Administrativo da Sacramenta
DM .....	Diabetes mellitus
DM1 .....	Diabetes mellitus tipo 1
DM2 .....	Diabetes mellitus tipo 2
DMG .....	Diabetes mellitus gestacional
DNA .....	Ácido Desoxirribonucleico
FDA .....	<i>Food and Drug Administration</i>
FENAD .....	Federação Nacional de Associações e Entidades de Diabetes
HAS .....	Hipertensão Arterial Sistêmica

HbA1c ..... Hemoglobina glicada

HiperDia ..... Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos

HIV ..... Vírus da Imunodeficiência Humana

IMC ..... Índice de massa corporal

LADA ..... *Latente Autoimmune Diabetes In Adults*

MATE1 ..... Via Transportador de Extrusão de Toxinas e Multidrogas 1

MATE 2-k ..... Via Transportador de Extrusão de Toxinas e Multidrogas 2-k

MODY ..... *Mature Onset Diabetes of the Young*

MS ..... Ministério da Saúde

NPH ..... *Neutral Protamine Hegedorn*

OCT1 ..... Transportador de Cátions Orgânico 1

OCT3 ..... Transportador de Cátions Orgânico 3

OMS ..... Organização Mundial de Saúde

Pep ..... Peptídeo

pH ..... potencial Hidrogeniônico

PMAT ..... Transportador Monoamina na Membrana Plasmática

POP ..... Procedimento Operacional Padrão

REMUME ..... Relação Municipal de Medicamentos

RENAME ..... Relação Nacional de Medicamentos

SBD ..... Sociedade Brasileira de Diabetes

SBEM ..... Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

SBPC/ ML ..... Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial

SC ..... Subcutâneo

SCTIE/MS..... Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/Ministério da Saúde

SESMA ..... Secretaria Municipal de Saúde de Belém

SUS ..... Sistema Único de Saúde

TOTG ..... Teste Oral de Tolerância à Glicose com 75 gramas de glicose anidra

UBS ..... Unidade Básica de Saúde

## Resumo

O diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico que causa um estado hiperglicêmico persistente, relacionado com a produção inadequada de insulina e/ou com o mecanismo de ação ineficaz deste hormônio. De modo geral, o DM pode ser classificado em DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), e DM Gestacional (DMG). O DM1 é causado pela destruição parcial ou total das células Beta-pancreáticas, responsáveis pela secreção da insulina. O DM2 é oriundo da combinação entre a resistência progressiva à ação da insulina, associada com a perda gradativa na secreção deste hormônio. O DMG ocorre pela intolerância aos carboidratos na dieta que iniciou durante a gestação, porém, não preenche critérios diagnósticos para DM Pré-Gestacional. Aproximadamente 6,9% dos adultos residentes da cidade de Belém (PA) referiram possuir alguma forma de DM. O tratamento envolve medidas não-medicamentosas e medicamentosas, somado a uma abordagem multiprofissional que permite um controle melhor dos níveis glicêmicos, garantindo mais qualidade de vida aos pacientes. O tratamento medicamentoso é feito por meio da combinação entre os antidiabéticos orais com ou sem a adição da insulinoterapia no DM2 e depende da reposição hormonal de insulina no DM1. A distribuição da insulina exógena, atualmente, se encontra nas seguintes formulações: ação longa, ação intermediária, ação rápida e ação ultrarrápida. Os análogos de insulina são moléculas onde a estrutura do aminoácido é alterada por meio da engenharia genética e da tecnologia de DNA recombinante, modificando as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas em comparação com as insulinas humanas regulares, preservando as propriedades biológicas e de estabilidade da molécula de insulina. A proposta do presente “Protocolo Clínico” tem por objetivo normatizar o atendimento dos análogos de insulina de ação longa e ultrarrápida na rede pública do município de Belém (PA), otimizando o tratamento dos pacientes com DM estável, instável ou de difícil controle, possibilitando a redução de complicações agudas e crônicas, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-Chave: Diabetes Mellitus; Insulinoterapia; Análogos de Insulina.

## **Abstract**

*Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder that causes a persistent hyperglycemic state, related to inadequate insulin production and/or the ineffective mechanism of action of this hormone. DM1 is caused by the partial or total destruction of pancreatic beta cells, responsible for insulin secretion. DM2 arises from the combination of progressive resistance to the action of insulin, associated with the gradual loss of this hormone secretion. GDM occurs due to intolerance to carbohydrates in the diet that began during pregnancy, however, it does not meet the diagnostic criteria for Pre-Gestational DM. Approximately 6.9% of adults living in Belém-PA reported having some form of DM. DM treatment involves non-drug and drug measures. The multidisciplinary approach allows for better control of glycemic levels, ensuring a better quality of life. Drug treatment is carried out through a combination of oral antidiabetics with or without the addition of insulin therapy in DM2 and depends on hormonal insulin replacement in DM1. Exogenous insulin is currently available in the following formulations: long-acting, intermediate-acting, rapid-acting and ultrafast-acting. Insulin analogues are molecules where the amino acid structure is altered through genetic engineering and recombinant DNA technology, modifying the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties compared to regular human insulins, while preserving the biological and stability properties of the insulin molecule. The present Clinical Protocol aims to standardize the care of long-acting and ultra-rapid insulin analogues in the public network of the city of Belém-PA, optimizing the treatment of patients with stable, unstable, or difficult-to-control DM, enabling the reduction of acute complications, and chronic diseases, improving patients' quality of life.*

*Keywords: Diabetes Mellitus; Insulin therapy; Insulin analogues.*

## 1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico que causa um estado hiperglicêmico persistente, relacionado com a produção inadequada de insulina e/ou com o mecanismo de ação ineficaz deste hormônio. Acomete aproximadamente 8,8% da população mundial, sendo o Brasil o quarto país no mundo com o maior número de casos (FORTI et al., 2019).

### 1.1. Classificação do diabetes mellitus

#### Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)

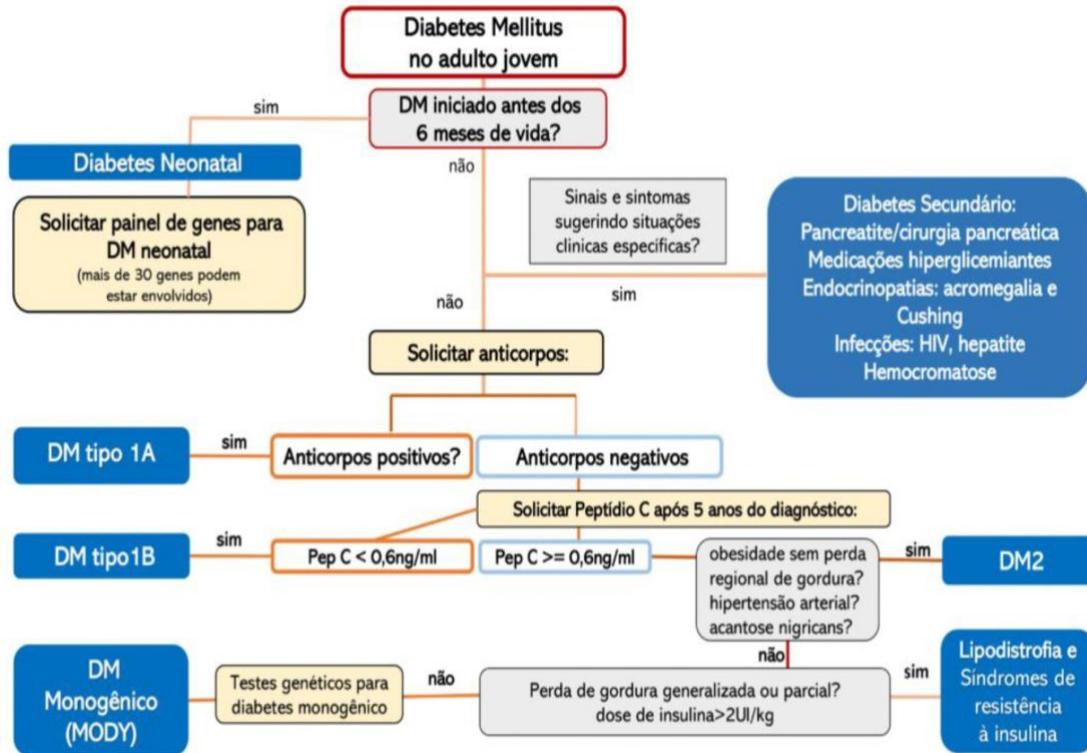
O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é causado pela destruição parcial ou total das células Beta-pancreáticas, responsáveis pela secreção da insulina. A etiologia do DM1 é poligênica e autoimune. O diagnóstico geralmente é feito em crianças e adolescentes, podendo se manifestar na vida adulta de forma mais lenta, como *latente autoimmune diabetes in adults* (LADA) (JANEŽ et al., 2020; RODACKI et al., 2022; WARSHAUER; BLUESTONE; ANDERSON, 2020) (Figura 1).

Na sua fisiopatologia, possui três estágios de evolução, sendo observado em todos, a presença de anticorpos para DM1. O primeiro estágio é o normoglicêmico. No segundo estágio ocorre a disglucemia, com testes glicêmicos compatíveis com pré-diabetes. O primeiro e o segundo estágio são assintomáticos. No terceiro estágio surge uma hiperglicemia de início recente, com critérios diagnósticos para DM associado a sintomas, como: poliúria, polidipsia, noctúria, enurese, polifagia, perda de peso, mialgia, entre outros (JANEŽ et al., 2020; RODACKI et al., 2022; SVEHLIKOVA et al., 2021; WARSHAUER; BLUESTONE; ANDERSON, 2020) (Figura 1).

#### Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2), é oriundo da combinação entre a resistência progressiva à ação da insulina, associada com a perda gradativa na secreção deste hormônio. O DM2 possui etiologia multifatorial, ocorrendo geralmente em adultos e, de forma menos frequente, surge em crianças e idosos. Em geral, este se relaciona com história familiar de DM2, principalmente em parentes de primeiro grau, havendo uma

associação com a síndrome metabólica (HAS, hiperuricemia, obesidade e dislipidemia) (RODAKI et al., 2022; TAYLOR; YAZDI; BEITELSHEES, 2021) (Figura 1).



**Figura 1.** Fluxograma decisório para diagnóstico diferencial de diversos tipos de diabetes, em caso de dúvida diagnóstica.

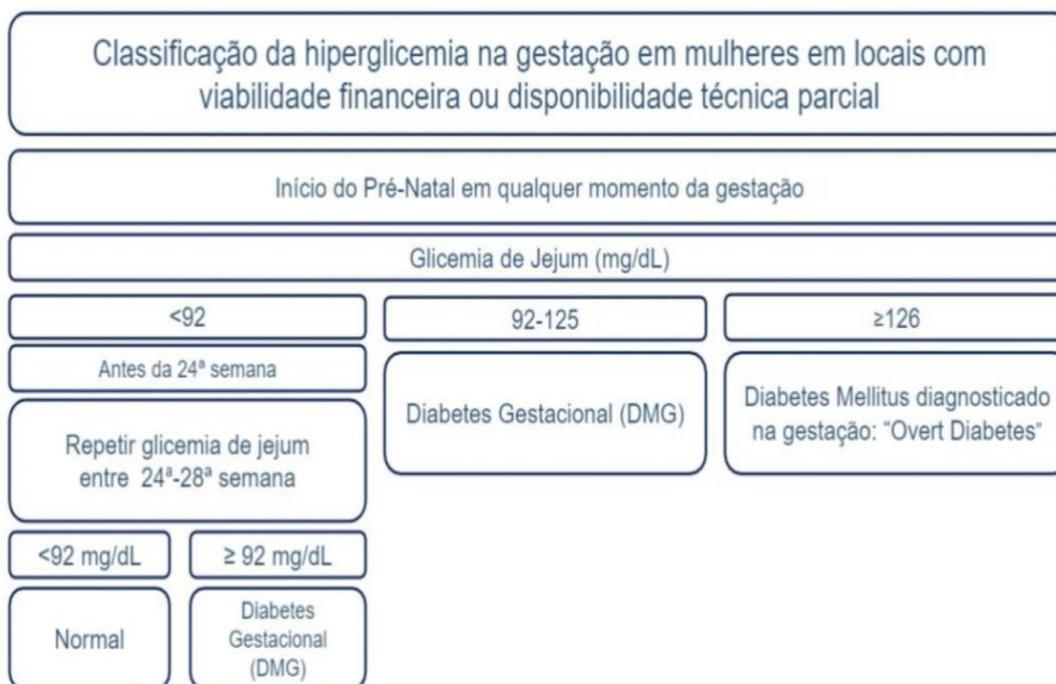
DM = Diabetes Mellitus; Pep = Peptídeo; HIV = Vírus da Imunodeficiência Humana; MODY = *Mature Onset Diabetes of the Young*. Adaptado de: RODACKI, M. et al. *Classificação do diabetes. Em: Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. Conectando Pessoas, 2022.*

### Diabetes Mellitus gestacional (DMG)

A alteração metabólica mais frequente durante o período gestacional é a disglucemia, onde se estima que 16% dos nascidos vivos são oriundos de algum período de hiperglicemia gestacional. Nestes casos, em média, 8% são de mulheres com DM diagnosticado antes do período de gravidez. Segundo a OMS, existem duas categorias durante a gestação, sendo: DM diagnosticado na gestação (DM Pré-Gestacional) e o

Diabetes mellitus gestacional (DMG). O rastreio e manejo adequado das hiperglicemias durante a gestação podem reduzir o risco de anomalias congênitas (FORTI et al., 2019; RODACKI et al., 2022; ZAJDENVERG et al., 2022) (Figura 2).

O DMG ocorre em cerca de 3 a 25% das gestações, sendo a forma mais comum de hiperglicemia gestacional. Ele ocorre pela intolerância aos carboidratos na dieta que iniciou durante a gestação, porém, não preenche critérios diagnósticos para DM Pré-Gestacional (CHEN et al., 2018; FORTI et al., 2019; ZAJDENVERG et al., 2022).



**Figura 2.** Classificação e critérios diagnósticos da hiperglicemia na gestação.

DM = Diabetes Mellitus; TOTG = Teste Oral de Tolerância à Glicose com 75 gramas de glicose anidra. Adaptado de: ZAJDENVERG, L. et al. *Rastreamento e diagnóstico da hiperglicemia na gestação. Em: Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. Conectando Pessoas, 2022.*

### Outros tipos específicos de diabetes

- Associada a endocrinopatias. Exemplo: Acromegalia, Síndrome de Cushing, Hipertireoidismo;
- Associada a mutações nos genes de ação da insulina. Exemplo: Síndrome de resistência à insulina tipo A;
- Defeitos monogênicos na função das células Beta-Pancreáticas. Exemplo: MODY (*Mature Onset Diabetes of the Young*);
- Doenças do pâncreas exócrino. Exemplo: Pancreatite, Neoplasia pancreática, Trauma, Fibrose cística;
- Formas incomuns de DM imunomediado. Exemplo: Síndrome de resistência à insulina tipo B;
- Outras síndromes genéticas associadas ao DM. Exemplo: Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Turner;
- Secundário a drogas (quimicamente induzido). Exemplo: Glicocorticoides, hormônio de tireoide, tiazídicos;
- Secundário a infecções. Exemplo: Rubéola congênita, Citomegalovírus. (RODAKI et al., 2022).

### 1.2. Classificação Internacional de Doenças (CID-10)

- E10: Diabetes mellitus insulino dependente
- E11: Diabetes mellitus não insulino dependente
- E12: Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição
- E13: Outros tipos especificados de diabetes mellitus

### 1.3. Epidemiologia

Segundo dados do VIGITEL (2020), aproximadamente 6,9% dos adultos residentes em Belém (PA) referiram possuir alguma forma de DM. Destes, 7,5 % eram homens e 4,4% mulheres (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Dados do DATASUS indicam que, em 2021, houve 867 internações devido complicações do DM de indivíduos que residem em Belém (PA), com custo efetivo total aproximado de 762.766,75 mil reais,

tempo médio de internação de 9,7 dias e taxa de mortalidade de 5,88% (BRASIL; DATASUS; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

#### **1.4. Metas de tratamento**

Segundo o que preconiza a Sociedade Brasileira de Diabetes, as metas de tratamento são individualizadas de acordo com as características dos pacientes, sendo estimadas a partir da tabela abaixo (não válidos para gestantes) (PITITTO et al., 2022) (Tabela 1):

- **Idoso saudável:** Poucas comorbidade crônicas; Estados funcional e cognitivo preservados;
- **Idoso comprometido:** Múltiplas comorbidades crônicas (Exemplo: artrite reumatoide, neoplasias, insuficiência cardíaca congestiva, doença de Parkinson, doença enfisematosa, infarto do miocárdio prévio, acidente vascular cerebral prévio e insuficiência renal crônica classe III, IV ou V); Comprometimento funcional leve a moderado e/ou comprometimento cognitivo moderado
- **Idoso muito comprometido:** Doença terminal (Exemplo: Neoplasia com metástase, insuficiência cardíaca classes 4 e 5, Doença Pulmonar Crônica que necessite de oxigenioterapia e pacientes em diálise) (PITITTO et al., 2022) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Classificação do Estado Clínico do Idoso.

	Pacientes DM1 ou DM2	Idoso Saudável	Idoso Comprometido	Idoso Muito Comprometido	Criança e adolescente
Glicemia de Jejum e Pré- Prandial	<b>80 - 130</b>	<b>80 - 130</b>	<b>90 - 150</b>	<b>100 - 180</b>	<b>70 – 130</b>
Glicemia 2h Pós-Prandial	<b>&lt; 180</b>	<b>&lt; 180</b>	<b>&lt; 180</b>	-	<b>&lt; 180</b>
Glicemia ao deitar	<b>90 - 150</b>	<b>90 - 150</b>	<b>100 - 180</b>	<b>110 - 200</b>	<b>90 – 150</b>
HbA1c%	<b>&lt; 7,0</b>	<b>&lt; 7,5</b>	<b>&lt; 8,5</b>	<b>Evitar sintomas de hiper ou hipoglicemia</b>	<b>&lt; 7</b>
Tempo no alvo (70 – 180 mg/dL)	<b>&gt; 70%</b>	<b>&gt; 70%</b>	<b>&gt; 50%</b>	-	<b>&gt; 70%</b>
Tempo em Hipoglicemia < 70 mg/dl	<b>&lt; 4%</b>	<b>&lt; 4%</b>	<b>&lt; 1%</b>	<b>0</b>	<b>&lt; 4%</b>
Tempo em Hipoglicemia < 54 mg/dL	<b>&lt; 1%</b>	<b>&lt; 1%</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>&lt; 1%</b>

DM = Diabetes Mellitus; HbA1c = Hemoglobina glicada. Adaptado de: *PITITTO, B. DE A. et al. Metas no tratamento do diabetes. Em: Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. Conectando Pessoas, 2022.*

## 1.5. Tratamento

O tratamento no DM envolve medidas não-medicamentosas e medicamentosas. A abordagem multiprofissional permite um controle melhor nos níveis glicêmicos, garantindo mais qualidade de vida (FORTI et al., 2019; PITITTO et al., 2022).

### Tratamento não-medicamentoso

Recomenda-se a prática de atividades físicas por, pelo menos, duas a três vezes por semana, com o mínimo de 150 minutos semanais. Além disso, deve-se reduzir o período em que o indivíduo realiza atividades sedentárias durante o dia (FORTI et al., 2019; PITITTO et al., 2022).

Outra forma não-medicamentosa é por meio de hábitos dietéticos que visem uma dieta rica em fibras (vegetais, frutas, legumes, grãos integrais). A educação quanto a contagem de carboidratos em pacientes insulino dependentes é fundamental para auxiliar no controle glicêmico e reduzir o risco de hipoglicemia (FORTI et al., 2019; GRAY; THRELKELD, 2019; PITITTO et al., 2022).

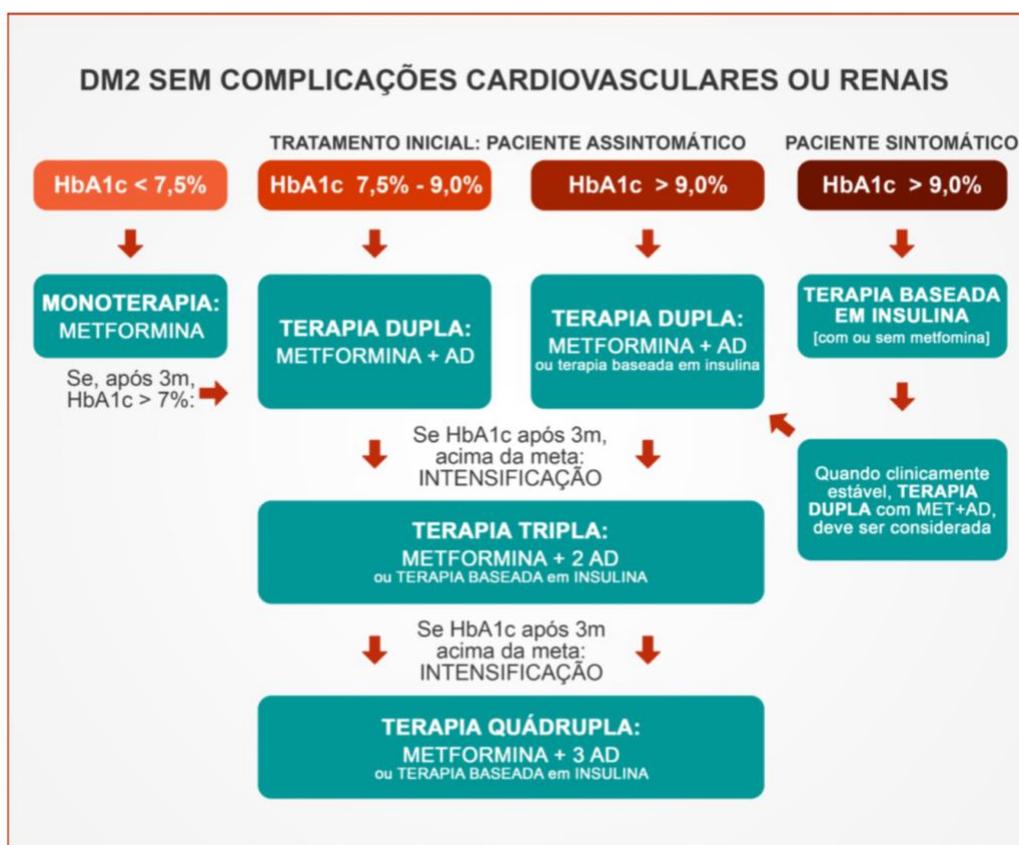
Estas medidas de estilo de vida, como controle adequado do peso, hábitos alimentares saudáveis e realização de atividade física devem ser realizadas em todas as fases no tratamento do DM (PITITTO et al., 2022).

### Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso é feito através da combinação entre os antidiabéticos orais com ou sem a adição da insulino terapia. Em adultos que não estejam em período gestacional, com diagnóstico recente de DM2, sem história clínica de doenças cardiovasculares ou renais e com HbA1C < 7,5%, recomenda-se a monoterapia com metformina para iniciar o tratamento. Quando a HbA1C destes indivíduos se encontra entre 7,5 - 9,0%, recomenda-se iniciar a terapia dupla com metformina associada a outro antidiabético. Nestes, quando a HbA1C está > 9,0%, o tratamento será realizado em terapia dupla com metformina, associada à insulino terapia. Aos indivíduos sintomáticos (polidipsia, perda de peso ou poliúria), com glicemia de jejum maior ou igual a 250 mg/dL e HbA1C maior que 9%, sugere-se a realização de insulino terapia como base, com

posterior reavaliação quanto a sua manutenção (FORTI et al., 2019; PITITTO et al., 2022; TAYLOR; YAZDI; BEITELSHEES, 2021) (Figura 3).

O tratamento do DM1 também deve ser realizado de forma multiprofissional, sendo o medicamentoso realizado pela reposição hormonal de insulina visando as metas glicêmicas pré e pós-prandiais. A insulino terapia é realizada em esquemas de insulina basal, bolus de refeição e bolus de correção, sendo a insulina basal fundamental na inibição da lipólise e glicogenólise hepática nos intervalos entre as refeições (FORTI et al., 2019; JANEŽ et al., 2020).



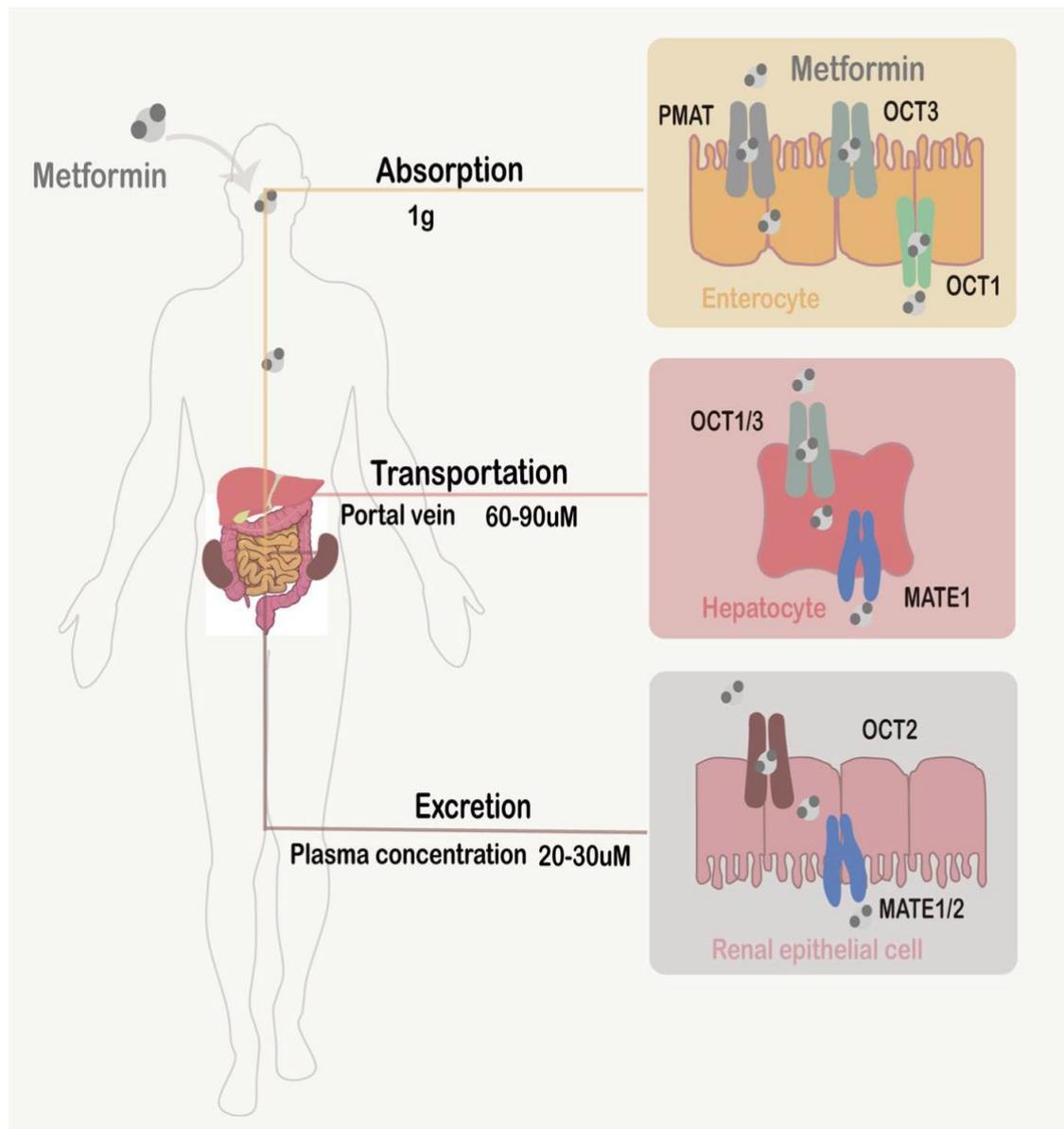
**Figura 3.** Manejo da hiperglicemia em pacientes com DM2 sem doença cardiorrenal.

DM = Diabetes Mellitus; HbA1c = Hemoglobina glicada. AD = Anti-Diabético. Adaptado de: SILVA FILHO, R. L. DA et al. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. Em: *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. Conectando Pessoas*, 2022.

## 1.6. Metformina

A metformina é uma droga da classe das biguanidas, sendo a terapia de primeira linha mais utilizada no DM 2 devido a sua capacidade em reduzir os níveis séricos de glicose associado à perda de peso. Após a ingestão de 1g de metformina, espera-se que o seu pico de concentração sérica ocorra em 3 horas, atuando principalmente no trato gastrointestinal, fígado, rins, cérebro, dentre outros órgãos (DU et al., 2022; FELÍCIO et al, 2021; ELSAYED et al., 2023).

A absorção da metformina ocorre inicialmente no intestino, mediado pelo transportador monoamina na membrana plasmática (PMAT) ou pelo transportador de cátions orgânico 3 (OCT3) no lúmen dos enterócitos. Em seguida, a metformina deixa os enterócitos e é transferida para a veia porta pelo OCT1 na membrana basolateral, onde ocorre a absorção hepática através dos OCT1/OCT3, expressos na membrana basolateral dos hepatócitos e é excretada do fígado para a circulação via transportador de extrusão de toxinas e multidroga 1 (MATE1). Por fim, a metformina é absorvida nas células epiteliais renais, mediadas pela OCT2 na membrana basolateral dos túbulos renais e eliminada na urina pela MATE 1 e MATE 2-k na membrana apical das células tubulares renais proximais. Portanto, ela não é metabolizada durante este processo (DU et al., 2022; FELÍCIO et al, 2021; PITITTO et al., 2022; TAYLOR; YAZDI; BEITELSHEES, 2021; ZHANG et al., 2020) (Figura 4).



**Figura 4.** Farmacocinética da metformina.

Adaptado de: *DU, Y. et al. Metformin in therapeutic applications in human diseases: its mechanism of action and clinical study. Molecular Biomedicine* Springer, 1 dez. 2022.

### 1.7. Glibenclamida

A glibenclamida faz parte da classe de segunda linha das sulfonilureias. Elas foram a primeira classe farmacológica de agentes antidiabéticos orais. Foram descobertas na França por *Auguste Lubatières* e a sua equipe de pesquisa. Estes agentes estimulam a

secreção de insulina ao fechar os canais de potássio nas células beta-pancreáticas das ilhotas de Langerhans, independente do nível plasmático de glicose. Como consequência, são associadas com um maior risco de hipoglicemia. Além disso, alguns estudos apontam que esta classe possui um maior risco cardiovascular. Outra desvantagem é o ganho de peso com o uso da medicação. Como vantagem, elas possuem uma boa ação em reduzir os níveis basais de glicose, um baixo custo e uma vasta experiência clínica devido seu uso por mais de 60 anos. A glibenclamida possui um período de duração de ação de 16 a 24 horas, não é recomendada quando o *clearance* de creatinina é  $< 50$  mL/min e é contraindicada na insuficiência hepática (KALRA et al., 2018; PITITTO et al., 2022; RIEFFLIN et al., 2015) (Figura 5).

## 1.8. Insulinoterapia

A descoberta e posterior comercialização da insulina para o manejo do diabetes completou 100 anos em 2020. Ela foi descoberta pelo grupo de pesquisa do professor J. J. R. Macleod, fisiologista da Universidade de Toronto. Durante este século de descoberta, houve diversas inovações no manejo da insulina, como o seu isolamento de extratos animais e purificação, assim como o desenvolvimento da produção de análogos de insulina humana por meio de técnicas de recombinação do DNA (HIRSCH et al., 2021).

A insulina exógena atualmente se encontra disponível nas seguintes formulações: ação longa, ação intermediária, ação rápida e ação ultrarrápida. O tempo de ação é determinado pela farmacodinâmica (ou seja, o tempo de efeito da insulina na concentração de glicose no sangue) e farmacocinética (tempo em que a concentração de insulina ficou circulando no organismo a partir da administração pela via subcutânea) de cada formulação e ambos podem ser afetados por diversos fatores fisiológicos, sendo eles: o fluxo sanguíneo no sítio de aplicação, temperatura corpórea, atividade física, sensibilidade à insulina e lipodistrofia no local de administração (HIRSCH et al., 2021) (Figura 6).

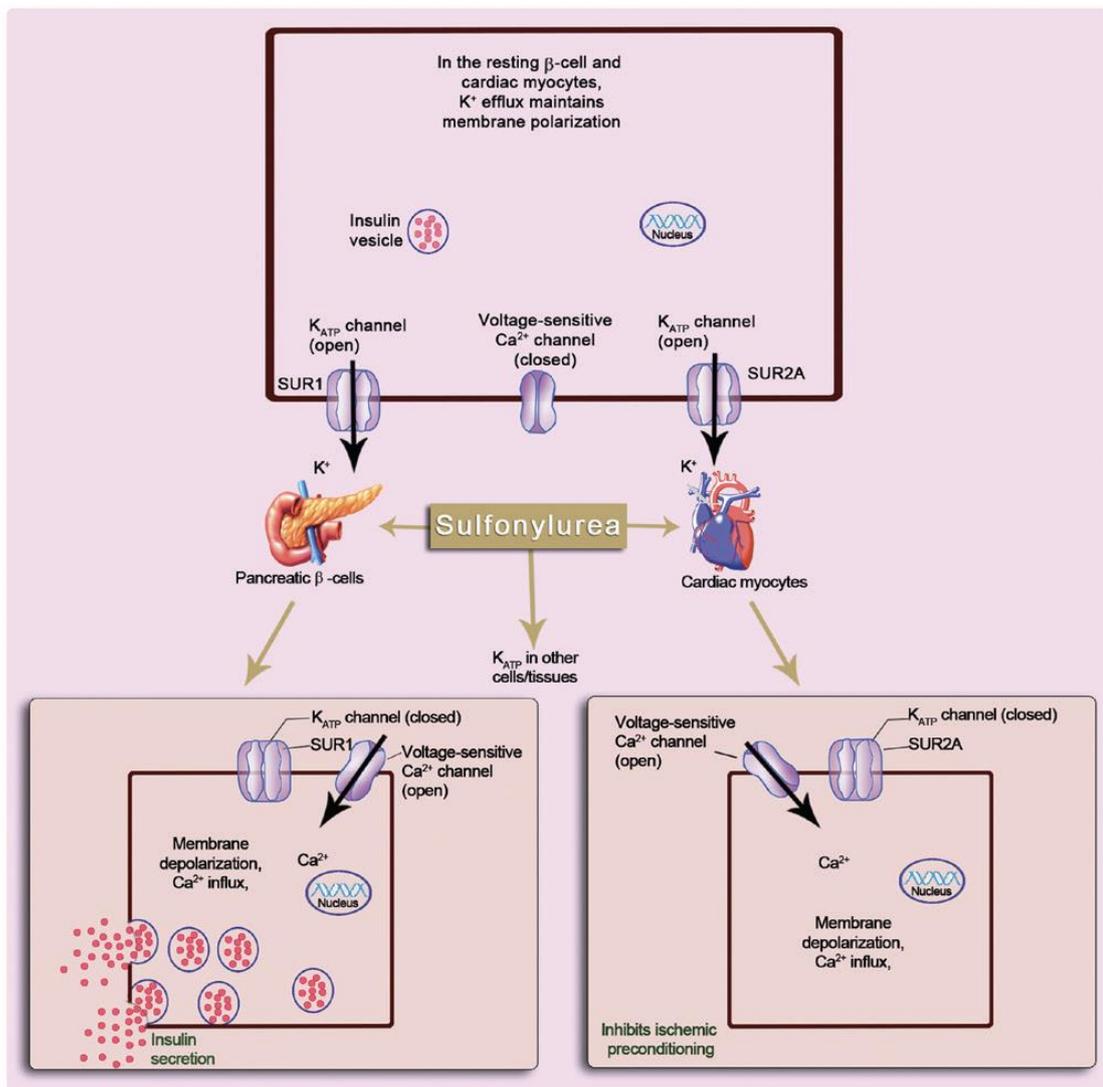


Figura 5. Mecanismo de ação das Sulfonylureias.

Adaptado de: KALRA, S. et al. *Consensus recommendations on sulfonylurea and sulfonylurea combinations in the management of Type 2 diabetes mellitus - International Task Force. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism Medknow Publications, 1 jan. 2018.*

A estrutura das insulinas modernas e seus análogos ou derivados, assim como as insulinas humanas, é composta por uma proteína pequena com 51 aminoácidos (AA) de 2 cadeias (Cadeia A - 21 AA; e cadeia B - 30 AA), com 2 cadeias de ligação através de pontes de dissulfeto conectando as cadeias A e B. Nas células beta-pancreáticas, a forma ativa com 2 cadeias de insulina é formada a partir de uma pró-insulina de cadeia única

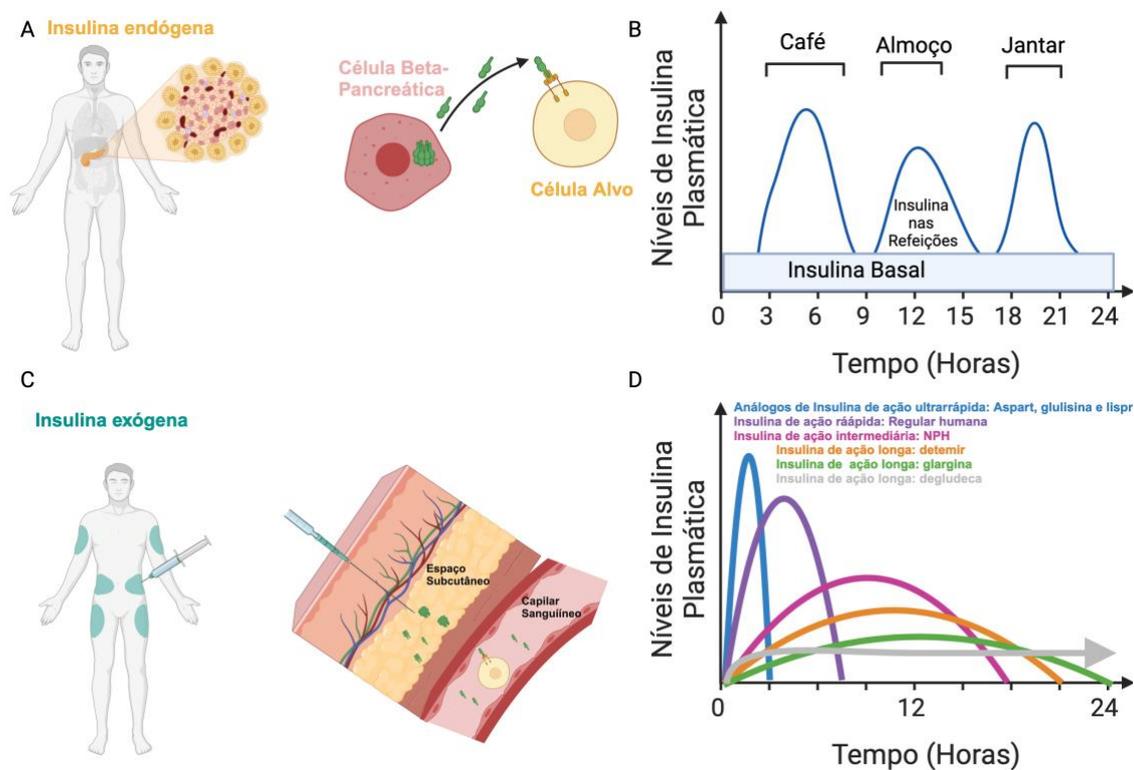
através da proteólise do peptídeo C, que circula no organismo e é utilizado para mensurar a secreção endógena de insulina (HIRSCH et al., 2021; JANEŽ et al., 2020; WARSHAUER; BLUESTONE; ANDERSON, 2020).

A insulina é armazenada nas células beta-pancreáticas como hexâmetros estabilizados por íons de zinco que, ao ser decretada pelas células beta-pancreáticas, dilui os hexâmetros na corrente sanguínea, transformando-os em monômeros, ou seja, a forma ativa da insulina (JANEŽ et al., 2020; WARSHAUER; BLUESTONE; ANDERSON, 2020) – (Figura 6).

Inicialmente, estes monômeros de insulina ativa perfundem o fígado e os rins, suprimindo a glicogenólise hepática e a gliconeogênese. Após, os monômeros são carregados aos tecidos periféricos, atuando inicialmente no tecido adiposo e nos músculos, respectivamente inibindo a quebra de triglicerídeos no tecido adiposo e estimulando a captação de glicose (HIRSCH et al., 2021) (Figura 6).

Enquanto isso, nas formulações exógenas de insulina, ocorre a quebra dos hexâmetros em solúveis estáveis que serão carregados no organismo. Esta estabilidade se deve ao uso do zinco que atua tanto como agente antibacteriano, quanto como corretor do pH. Ao ser injetado no espaço subcutâneo (SC), ocorrerá a diluição dos aditivos no fluido intersticial com dispersão dos monômeros na corrente sanguínea (HIRSCH et al., 2021) (Figura 6).

A curva de medidas da concentração de insulina na corrente sanguínea x tempo mostra o perfil farmacocinético dela, e a curva da concentração na corrente sanguínea x tempo demonstra o perfil farmacodinâmico (HIRSCH et al., 2021; SILVA JÚNIOR et al., 2022). Os três principais parâmetros avaliados no tempo de ação da insulina são: (i) início de ação, que corresponde ao tempo entre a administração SC e o início da atividade em reduzir a concentração sérica de glicose; (ii) tempo de pico, definido como o tempo após a administração que ocorrerá o efeito máximo; e (iii) duração da ação, ou seja, quanto tempo após a injeção SC a insulina permanecerá agindo no organismo (PITITTO et al., 2022; SILVA JÚNIOR et al., 2022).



**Figura 6.** Farmacocinética e farmacodinâmica das diversas formulações de insulina.

Adaptado de: *HIRSCH, I. B. et al. The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. Endocrine Reviews Endocrine Society, 2021.*

Apenas os monômeros podem passar pela parede capilar. Se as insulinas possuem soluções contendo formas hexaméricas, o tempo de início de ação vai aumentar e dependerá da força de ligação desta estrutura com o meio SC (Figura 7). Quando estas interações são fortes, aumenta o tempo para se quebrar os hexâmeros em monômeros, aumentando tanto o início de ação quanto o tempo de ação. E, no oposto, interações fracas aceleram a geração de insulinas monoméricas, resultando na redução do tempo de início e de duração de ação. Desta forma, as diferentes formulações entre monômeros e hexômeros vão determinar os diferentes tipos de ação de insulina (ex.: ultrarrápida, rápida, intermediária e longa) (HIRSCH et al., 2021) (Figura 6).

A secreção fisiológica de insulina depende de um sistema basal contínuo em níveis baixos, seguido por um incremento pós-prandial associado com a dieta. Quando a insulina é administrada de forma exógena, não há um *feedback* para se ajustar a dose, sendo necessário monitorizar a glicemia capilar e a ingesta de carboidratos, direcionando a dose adequada de insulina (HIRSCH et al., 2021; SILVA JÚNIOR et al., 2022).

A insulina basal se refere ao nível constante e baixo de insulina que é secretada para manter os níveis de glicose sanguínea estáveis entre as refeições e durante a noite. A insulina basal é importante para suprimir a produção hepática de glicose e manter os níveis séricos basais circulantes durante o dia. As formulações existentes de insulina basal são as de ação intermediária e longa, sendo a terapia inicial no DM2 a intermediária através da NPH humana. Devido às limitações da insulina NPH em conseguir manter os níveis basais com uma dose, foram desenvolvidos estudos com uso da biotecnologia para produção das insulinas de ação longa (HIRSCH et al., 2021).

#### Insulina Humana Regular (Ação rápida)

O tempo para se aplicação da insulina humana regular administrada via SC é de aproximadamente 30 a 60 minutos antes das refeições para que possa atingir atividade máxima, com menor exposição em um período prolongado. Em algumas situações, este período pode acabar levando a um maior risco de hipoglicemia antes e após as refeições se ela não for administrada de forma adequada. Com o surgimento dos análogos de insulina de ação ultrarrápida, houve melhora quanto às limitações da insulina regular como insulina bolus (HIRSCH et al., 2021; PITITTO et al., 2022; SILVA FILHO et al., 2022).

#### Análogos de insulina de ação ultrarrápida

Os análogos de insulina são moléculas onde a estrutura do AA é modificada por meio da engenharia genética e da tecnologia de DNA recombinante, alterando as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas em comparação com as insulinas humanas regulares, preservando as propriedades biológicas e de estabilidade da molécula de insulina. Todos os análogos de insulina de ação ultrarrápida variam da insulina humana pela adição de 1 ou 2 AA na estrutura primária. Nas insulinas Lispro e Aspart, estas

variações reduzem a força de interação entre os dímeros, permitindo uma dissociação mais rápida dos hexâmeros no espaço subcutâneo e a consequente absorção dos monômeros (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; HIRSCH et al., 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

A insulina Glulisina possui os mesmos efeitos de desestabilização dos hexâmeros no espaço subcutâneo, mas a molécula é formulada em um estado com monômeros/dímeros, reduzindo o tempo necessário para a dissociação da molécula hexâmera no tecido subcutâneo (BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; HIRSCH et al., 2021).

Todas as insulinas modificadas análogas foram aprovadas pela FDA: (i) a Insulina Lispro (Humalog®) foi aprovada em 1996; (ii) a insulina Aspart (NovoLog® ou NovoRapid®) foi aprovada em 2000; (iii) enquanto a insulina Glulisina (Apidra®) foi aprovada em 2004 (HIRSCH et al., 2021; MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASIL, 2019). Estes análogos resultam no início de ação mais rápido, pico de ação mais rápido e uma curta duração no período de ação em comparação com a insulina regular humana, possuindo uma melhor ação na administração próximo às refeições (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2022; GIACAGLIA et al., 2022).

#### Insulina NPH Humana (Ação intermediária)

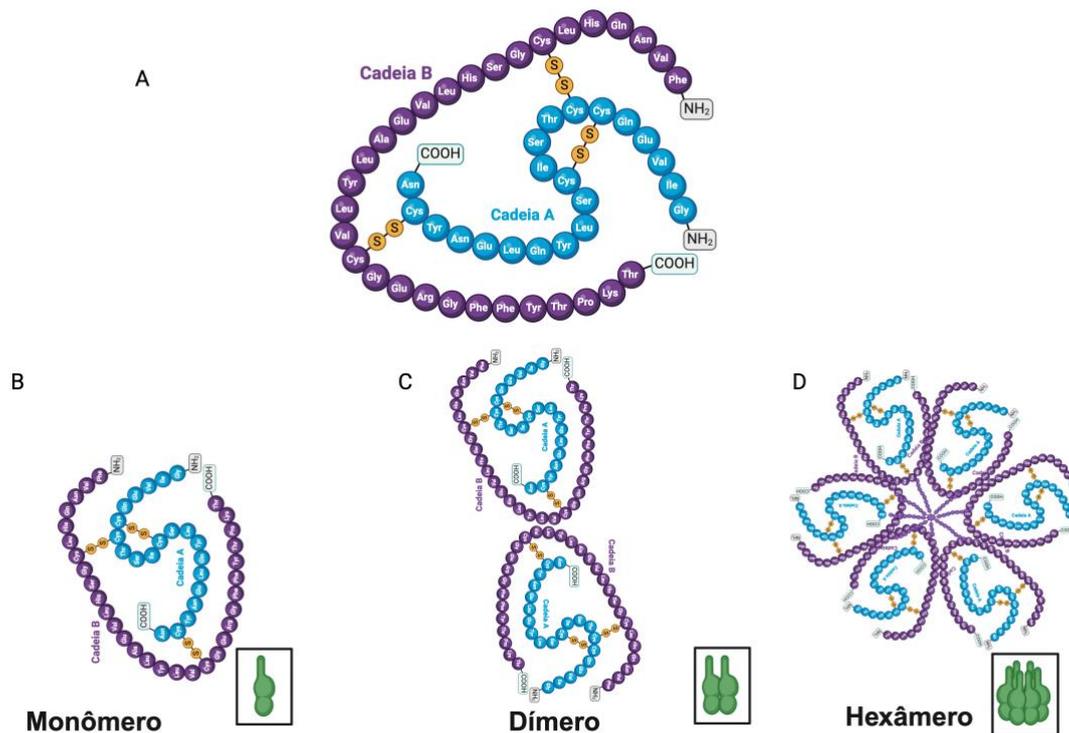
Inicialmente, a protamina, uma proteína obtida do sêmen de trutas, pode prolongar o efeito da injeção de insulina. Ela cristaliza os hexâmeros de insulina, precipitando-os, gerando uma formulação em suspensão da insulina, dissociando de forma mais demorada o cristal produzido, lentificando a absorção em monômeros na circulação (HIRSCH et al., 2021; SILVA FILHO et al., 2022).

Em 1950, a insulina *neutral protamine hagedorn* (NPH) ficou disponível como a primeira insulina de ação intermediária, com um início de ação mais lento e uma duração maior de ação em comparação com as insulinas regulares, sendo útil em permitir que os pacientes pudessem dormir à noite sem necessitar acordar para nova administração de insulina. Inicialmente este medicamento era de origem animal, mas atualmente é feita a partir da insulina regular humana. A NPH necessita ser aplicada duas vezes por dia para atingir os níveis basais de cobertura (HIRSCH et al., 2021).

## Insulinas de ação longa

A insulina Glargina (Lantus®) foi aprovada pela FDA em 2000. Difere da insulina humana devido a adição de glicina e duas arginas (complexo glargina), modificando o pH para próximo do neutro, mantendo a estabilidade química em um pH mais baixo (aproximadamente 4). Ao ser injetado no pH de aproximadamente 7 do espaço subcutâneo, a insulina glargina reage com precipitação induzida pelo pH. Isto permite que a dissociação ocorra de forma mais lenta, com um achatamento do pico de ação e uma duração média de efeito próxima de 24 horas. Ela é administrada uma vez ao dia na maioria dos pacientes (HIRSCH et al., 2021; KELLER et al., 2019).

A insulina detemir (Levemir®) foi aprovada em 2005 pelo FDA. A molécula omite o AA treonina e se liga a um carbono-14 covalente ao ácido graxo ligado à lisina. É uma formulação com hexâmeros e um pH de 7. Após a sua injeção no espaço SC, ocorre estabilização dos ácidos graxos, promovendo a ligação entre eles e formando dihexâmeros. Isto permite prolongar o tempo de ação da insulina detemir pela lentificação na absorção da mesma e da dissociação hexâmera com absorção dos monômeros. Esta cadeia de ácido graxo também permite a ligação à albumina sérica, lenificando a disponibilidade do detemir nos tecidos periféricos e o seu *clearance* corpóreo (Figura 8). Comparado com a insulina NPH, a detemir possui um início de ação mais lento, com um pico de 6 horas e duração de ação em até 24 horas. Contudo, ao se comparar a glargina com a detemir, esta possui uma duração de ação mais curta e pode necessitar da aplicação duas vezes/dia em pacientes com DM1, assim como no DM2 que apresentem mais elevado (HIRSCH et al., 2021; KELLER et al., 2019).



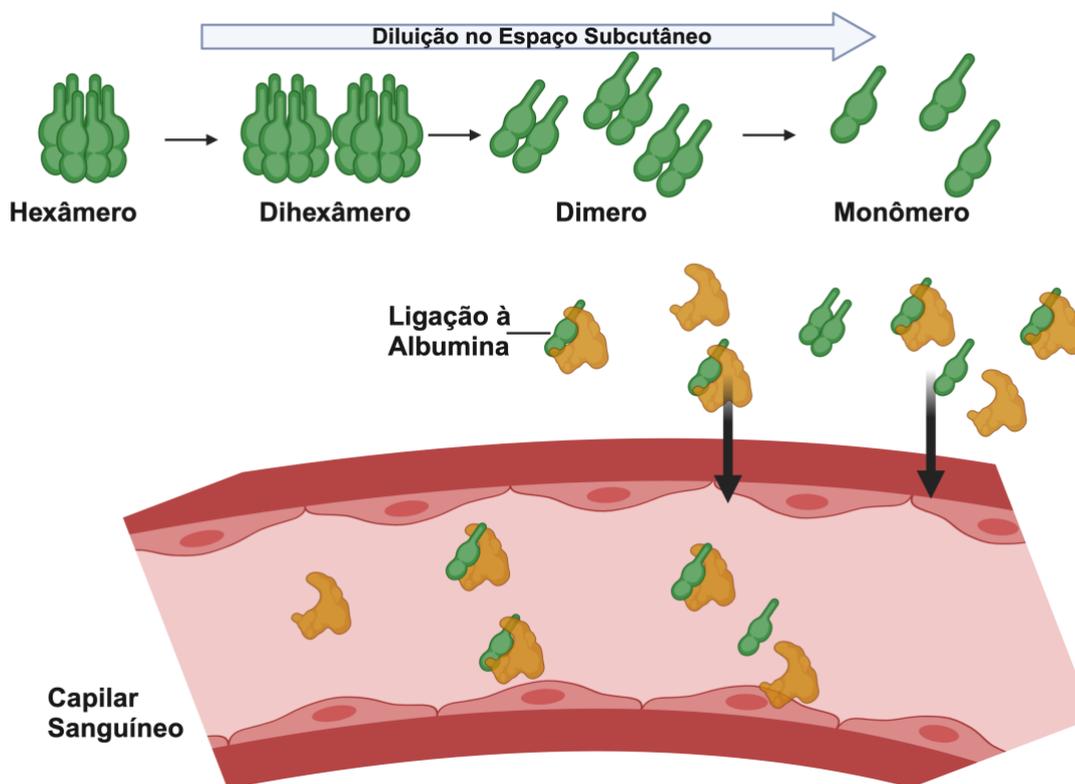
**Figura 7.** Estrutura da Insulina.

Adaptado de: *HIRSCH, I. B. et al. The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. Endocrine Reviews Endocrine Society, 2021*

A insulina degludeca (Tresiba®) foi aprovada em 2015 pela FDA, com o objetivo de duração de ação maior do que 24 horas, sendo a insulina com ação mais longa no mercado atualmente. A molécula de treonina é omitida e uma cadeia se liga à lisina com ácido glutâmico e ácidos graxos com 16 carbonos, promovendo a associação entre dihexâmeros nas formulações. Após a injeção da insulina degludeca no espaço SC, ocorre a formação de complexos multihexâmeros, reduzindo significativamente a dissociação hexamérica e a consequente absorção de monômeros. A ligação de monômeros com a albumina também reduz a disponibilidade da degludeca nos tecidos periféricos e o seu *clearance* do corpo. Quando estável, ela pode durar até 42 horas (HIRSCH et al., 2021) (figura 8).

Como tanto a insulina detemir quanto a degludeca são ligadas à albumina no plasma, ambas possuem a sua quantidade livre circulante reduzida para se ligar ao receptor de insulina, enquanto a glargina está livre no plasma para se ligar aos receptores de insulina.

As insulinas de ação longa permitem mimetizar de forma mais próxima com o que a insulina basal endógena realiza no organismo, em comparação com a insulina NPH, reduzindo o risco de hipoglicemias, principalmente noturna (HIRSCH et al., 2021; KELLER et al., 2019) (Figura 8).



**Figura 8.** Mecanismo de formação de di-hexâmero das insulinas detemir e degludeca no espaço SC e ligação à albumina.

Adaptado de: HIRSCH, I. B. et al. *The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices*. *Endocrine Reviews Endocrine Society*, 2021

### 1.9. Atendimento ao paciente com *diabetes mellitus* do município de Belém/PA

A Secretaria Municipal de Saúde de Belém - SESMA disponibiliza as insulinas NPH (*neutral protamine hagerdon*) e Regular, assim como os antidiabéticos orais, contidos na Relação Nacional de Medicamentos/Relação Municipal de Medicamentos (RENAME/REMUME), os quais são adquiridos por meio do componente básico da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde e distribuídos para as Unidades Básicas de Saúde

(UBS) municipais, sendo liberadas mediante o cadastro dos pacientes no programa *HiperDia*, através do sistema de cadastramento e acompanhamento de hipertensos e diabéticos do Governo Federal, sendo estes (Tabela 2):

- **Metformina;**
- **Glibenclamida;**
- **Insulina NPH Humana 100 UI/mL (ação intermediária);**
- **Insulina Regular Humana 100 UI/mL (ação curta);**

	<b>Início de ação</b>	<b>Pico de ação</b>	<b>Duração de ação</b>
<b>Insulinas Humanas</b>			
<b>Ação Curta</b>			
Regular	30 – 60 min.	2 – 4 horas	5 – 8 horas
<b>Ação intermediária</b>			
NPH	1 – 2 horas	2 – 8 horas	14 – 24 horas

**Tabela 2.** Formulações de insulinas disponíveis no programa HiperDia.

Adaptado de: *SILVA JÚNIOR, W. S. et al. Insulinoterapia no diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Em: Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. Conectando Pessoas, 2022.*

### **1.10. Necessidade de elaboração de Protocolo Clínico para atendimentos dos municípios de Belém**

Em decorrência de inúmeras solicitações à Secretaria de Saúde do Município de Belém (SESMA) para o fornecimento dos análogos da insulina, por meio de demandas via Ministério Público e/ou por demandas administrativa, embasadas na Lei Federal nº 11.347, de 27 de setembro de 2006, na qual a mesma delibera quanto a distribuição gratuita de medicamentos e insumos necessários à sua administração e à monitoração ambulatorial da glicemia capilar das pessoas com diabetes matriculados em programas de educação continuada para pessoas que vivem com diabetes, assim como na ação civil pública nº 2008.39.00.006479-9 que dispõe sobre o fornecimento de medicamentos

destinados ao tratamento de pacientes diabéticos do município de Belém, houve a necessidade de se elaborar o **PROTOCOLO CLÍNICO PARA O ATENDIMENTO DE ANÁLOGOS DE INSULINA ÀS PESSOAS COM DIABETES MELLITUS NA REDE PÚBLICA DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE BELÉM-PARÁ.**

Este foi elaborado por uma equipe multiprofissional atuante no serviço, embasada em publicações da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) bem como, em protocolos já existentes de outros estados brasileiros. Segundo os critérios de inclusão no programa, deverão ser atendidas pessoas que comprovadamente tenham apresentado falha aos esquemas prévios com insulina (NPH e Regular) e/ou antidiabéticos orais contidos na RENAME/REMUME, pacientes que apresentam oscilações importantes de suas glicemias diárias, com alternância de episódios de hipo e hiperglicemias e/ou com quadro de hipoglicemias graves, identificando desta forma os pacientes com perfil para realizar o tratamento com os análogos de insulina não contidos na RENAME/REMUME (BUZO, A et al., 2014; AMARAL, A et al., 2021; ALBUQUERQUE, A ALBUQUERQUE, E 2019).

Legislações para cadastros no SUS – Insulinas e Insumos

- Lei Federal nº 11.347, em 27 de setembro de 2006, delibera quanto a distribuição gratuita de medicamentos e insumos necessários à sua administração e à monitoração ambulatorial da glicemia capilar **das pessoas com de diabetes matriculados em programas de educação continuada para pessoas que vivem com diabetes.**
- Portaria nº 2.583, em 10 de outubro de 2007, **elencas os insumos e medicamentos disponibilizados pelo SUS, de acordo com o que foi disposto na Lei nº 11.347**, em 2006, aos usuários com diabetes mellitus.
  - **Insulinoterapia:** insulina humana NPH - suspensão injetável 100 UI/mL; e insulina humana regular - suspensão injetável 100 UI/mL.
  - **Materiais:** seringas com agulha acoplada para aplicação de insulina; tiras reagentes de medida de glicemia e lancetas para punção digital. Ativa em todo o Brasil.
- Portaria nº 11, de 13 de março de 2017 da Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/Ministério da Saúde (SCTIE/MS), **torna pública a decisão de incorporar a caneta descartável para injeção de insulina humana NPH e insulina**

**humana regular, U100, no SUS.** Nota Técnica nº 204/2019 – CGAFB/DAF/SCTIE/MS, informa sobre distribuição e critérios para dispensação das canetas de insulina NPH e regular e agulhas para canetas de insulina. Serão contemplados pacientes com **diabetes mellitus 1 na faixa etária menor ou igual a 15 anos; e pacientes com diabetes mellitus 1 na faixa etária maior ou igual a 60 anos.** Dispensação iniciada em julho/2019, em poucos municípios.

- Portaria nº 10, em 21 de fevereiro de 2017 da Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/Ministério da Saúde (SCTIE/MS), **tornou pública a incorporação da insulina análoga de ação ultrarrápida no tratamento medicamentoso do DM tipo 1 no SUS.** Após processo licitatório, definida e iniciada dispensação: **caneta descartável preenchida com insulina análoga rápida asparte U100; agulha descartável para caneta com 4 mm de comprimento.** Dispensação iniciada em julho/2019, em poucos municípios.
- Portaria conjunta nº 8, 41 de 15 de março de 2018 – **Aprova Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do diabetes melitus tipo 1.** Protocolo: contém o conceito de DM1, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação. Incorporados critérios de inclusão de pessoas com DM1 para tratamento com insulina análoga rápida. É de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.
- Portaria nº 19,42 de 27 de março de 2019, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégico/Ministério da Saúde (SCTIE/MS), **torna pública a incorporação da insulina análoga de ação prolongada no tratamento de DM tipo 1 no SUS.** Com a dispensação das insulinas análogas de ação rápida e análogas de ação prolongada, o Ministério da Saúde, instituições e profissionais envolvidos com o tratamento do diabetes mellitus esperam melhor controle glicêmico das pessoas com DM1.

## Análogos de insulina

Os análogos de insulina disponíveis na SESMA e com vasta literatura científica são (Tabela 3):

- **Asparte;**
- **Glulisina;**
- **Lispro;**
- **Glargina;**
- **Detemir;**
- **Degludeca;**

	<b>Início de ação</b>	<b>Pico de ação</b>	<b>Duração de ação</b>
<b>Análogos de Insulina</b>			
<b>Ação Ultrarrápida</b>			
Asparte	15 min	60 – 180 min	3 – 5 horas
Glulisina	12 – 30 min	90 min	~ 5,3 horas
Lispro	15 – 30 min	30 – 150 min	≤ 5 horas
<b>Ação Prolongada</b>			
Glargina	3 – 4 horas*	Sem pico	24 horas
Detemir	1 – 2 horas*	Sem pico	7,6 → 24 horas
Degludeca	1 – 2 horas*	Sem pico	Até 42 horas

**Tabela 3.** Formulações de insulinas disponíveis no programa de Análogos de Insulina da Prefeitura de Belém-PA.

*\*Não Relevante. Adaptado de: SILVA JÚNIOR, W. S. et al. Insulinoterapia no diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Em: Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. Conectando Pessoas, 2022.*

Mais do que apenas fornecer estes medicamentos, o **PROTOCOLO CLÍNICO PARA O ATENDIMENTO DE ANÁLOGOS DE INSULINA ÀS PESSOAS COM DIABETES MELLITUS NA REDE PÚBLICA DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE BELÉM-PARÁ** se fundamenta que a utilização destes só será eficiente mediante realização de testes domiciliares frequentes para o automonitorização de glicemia capilar

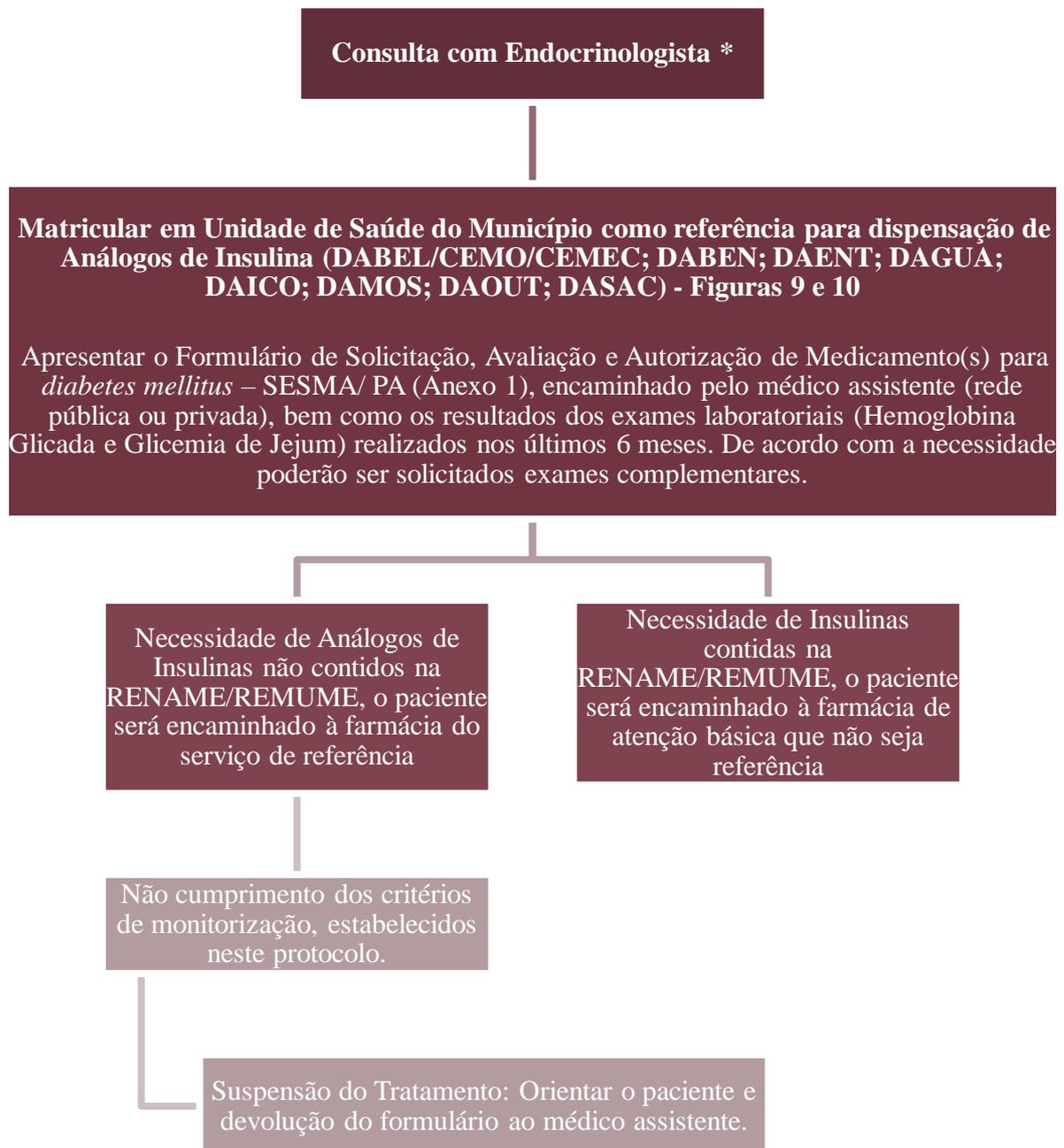
(AMG) (glicosímetro, tiras e lancetas) e acompanhamento regular pela equipe multiprofissional, seguindo as devidas orientações que são imprescindíveis para o sinergismo do tratamento medicamentoso e não-medicamentoso (nutricional associado à prática de atividades física). Por conseguinte, há a necessidade do paciente em realizar acompanhamento periódico junto à atenção básica por meio do programa *HiperDia*. Este acompanhamento proporcionará eficácia no tratamento, melhores resultados e otimização do atendimento, com maior número de pacientes beneficiados.

## 2. OBJETIVOS

O presente Protocolo Clínico tem por objetivos:

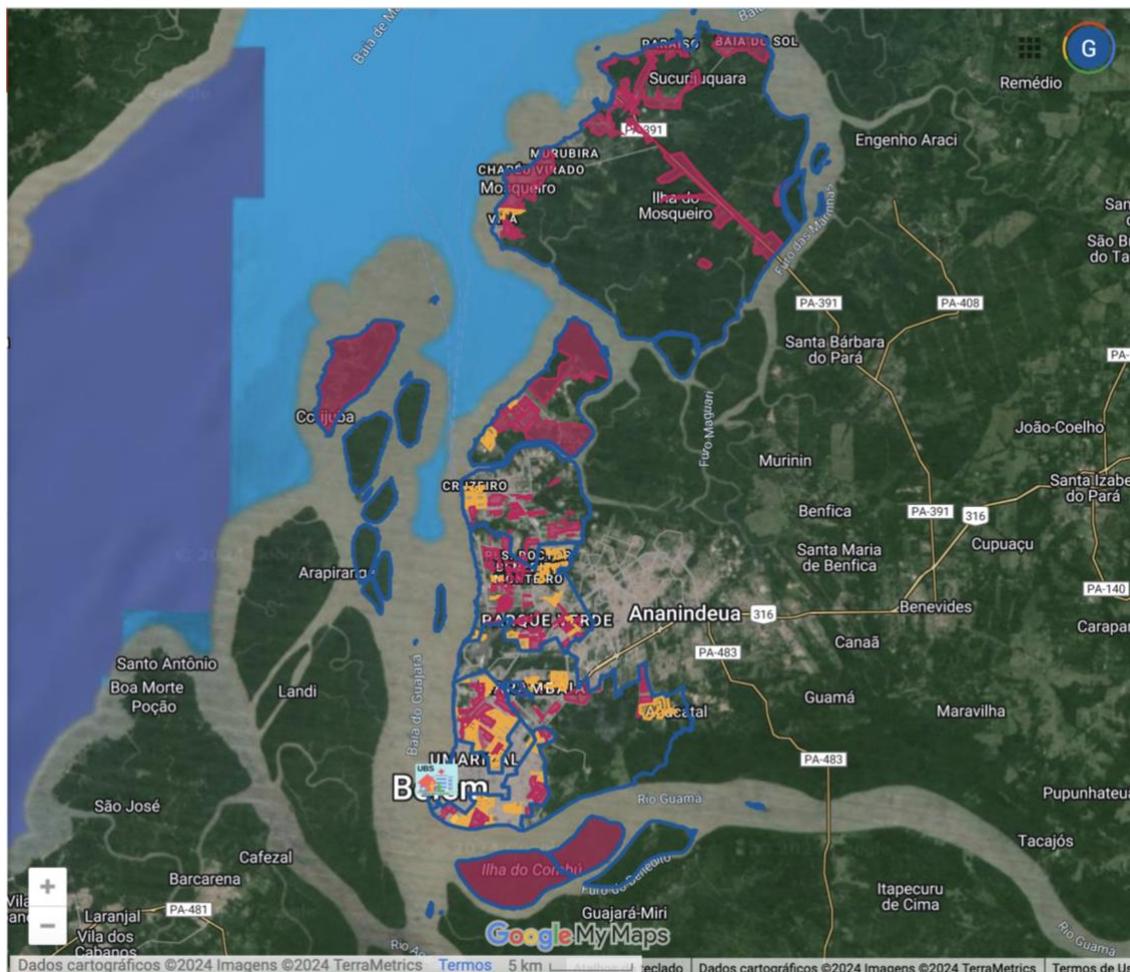
- Reformular o Protocolo Clínico para dispensação de Análogos de Insulina do Município de Belém-PA (2018) (Anexo 9);
- Normatizar o atendimento dos análogos de insulina de ação longa e ultrarrápida na rede pública do município de Belém-PA;
- Otimizar o tratamento dos pacientes com Diabetes *Mellitus* estável, instável ou de difícil controle, possibilitando a redução de complicações agudas e crônicas, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

### 3. FLUXOGRAMA PARA O ATENDIMENTO DE ANÁLOGOS DE INSULINA À PESSOAS COM DIABETES *MELLITUS* NA REDE PÚBLICA DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE BELÉM-PARÁ



\* Código Brasileiro de Ocupação (CBO): 225155 - Médico Endocrinologista.

A endocrinologia é uma especialidade médica que estuda as desordens do sistema endócrino e suas secreções específicas, denominadas hormônios. As principais áreas de atuação do especialista, que é denominado Endocrinologista, são: Tratamento do diabetes, da obesidade, alterações hormonais como desordens da glândula tireoide, alterações do ciclo menstrual e outras doenças relacionadas à falta ou ao excesso de hormônios.



**Figura 9.** Mapa Territorial do Município de Belém-PA.

Em vermelho, a cobertura atual por Estratégias de Saúde da Família; em amarelo, a cobertura atual nas Unidades Básicas de Saúde; Em Azul, a divisão por distritos no município.

Obtido

de:

[https://www.google.com/maps/d/u/1/viewer?mid=1xs\\_iP9KhmEhOkEKiPIi0l\\_hf1mrUGOg&ll=-1.286621034662633%2C-48.432528500000004&z=10](https://www.google.com/maps/d/u/1/viewer?mid=1xs_iP9KhmEhOkEKiPIi0l_hf1mrUGOg&ll=-1.286621034662633%2C-48.432528500000004&z=10)

As UBS que se encontram em cada distrito são as seguintes (Figuras 9 e 10):

**DAMOS - Coordenação de Saúde de Mosqueiro:**

- UMS MARACAJÁ - Travessa Siqueira Mendes, s/n, esquina com a oitava rua, passando o cemitério do Mosqueiro, próximo ao Porto Pelé, Vila.
- UMS CARANANDUBA - Praça de Carananduba s/n, em frente a Praça do Carananduba, entre Avenida Beira mar e Rua Santo Antônio, bairro: Carananduba.
- UMS BAÍA DO SOL - Av. Beira Mar, s/n, próximo ao mercado municipal da Baía do Sol, bairro Baía do Sol

**DASAC – Coordenação de Saúde da Sacramenta:**

- UMS SACRAMENTA - Av. Senador Lemos, s/n esquina com Dr. Freitas, bairro da Sacramenta
- UMS TELÉGRAFO - Rua do Fio s/nº entre Passagem São João e São Pedro, bairro do Telégrafo
- UMS FÁTIMA - Rua Domingos Marreiros nº 1664, de esquina com a travessa 14 de abril, bairro de Fátima
- UMS PARAÍSO DOS PÁSSAROS - Rua dos Tucanos s/nº, ao lado da COSANPA, bairro: Val de Cães
- UMS VILA DA BARCA - Endereço: Travessa Coronel Luis Bentes, próximo a Av. Pedro Álvares Cabral, próximo Seccional Telégrafo. Telégrafo

**DABEL:**

- CEMO – Av. Almirante Barroso, 1648, entre Barão do Triunfo e Mauriti. Bairro: Marco
- CEMEC – Av. Gov. José Malcher, 1242. Bairro: São Brás

### **DABEN – Coordenação de Saúde do Benguí:**

- UMS TAPANÃ - Rua São Clemente, s/n ao lado do Conj. Cordeiro de Farias, Bairro: Tapanã
- UMS PRATINHA - Rodovia Arthur Bernardes, s/nº (Base Naval), próximo ao Ciaba, Bairro: Pratinha
- UMS BENGUI I - Rua Benfica, 1, esquina da travessa São Pedro. Bairro: Benguí
- UMS BENGUI II - Passagem Maciel, s/n, ao lado da escola Marilda Nunes. Bairro: Benguí
- UMS CABANAGEM - Rua São Paulo, s/n, entre rua São Pedro e rua Olímpia, bairro: Cabanagem
- UMS SATÉLITE - Conjunto Satélite, WE 08, s/n, próximo à creche da Funcap, Bairro: Nova Marambaia
- UMS SIDERAL - Rua Sideral s/n, esquina com Avenida Brasil, bairro: Sideral

### **DAGUA – Coordenação de Saúde do Guamá**

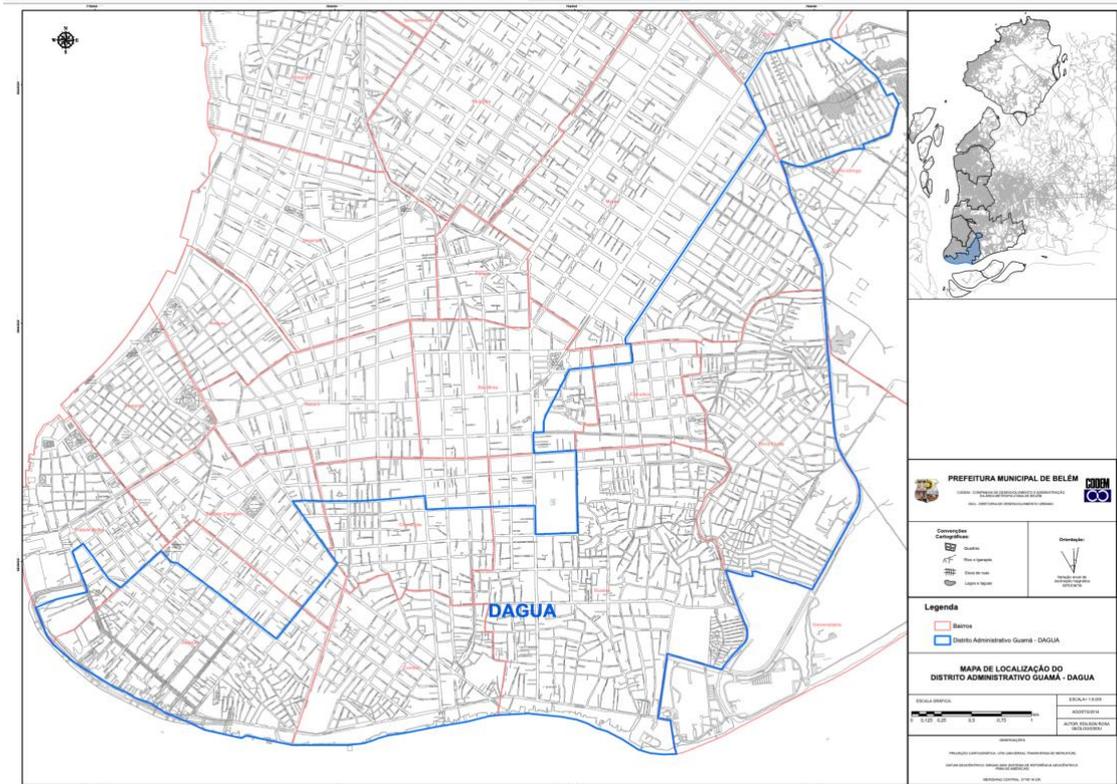
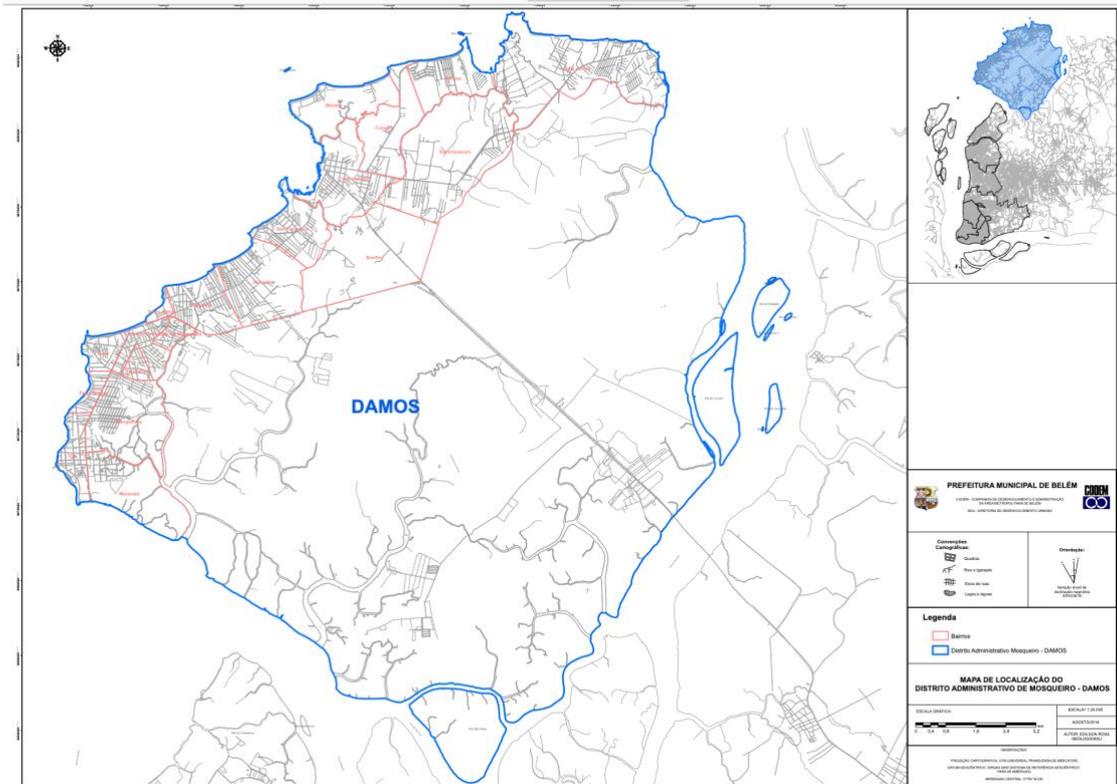
- UMS TERRA FIRME - Passagem São João, nº 170, entre passagem Liberdade e São Domingos, próximo a Praça Amazonas, Bairro: Terra Firme
- UMS JURUNAS - Rua Fernando Guilhon, s/n, entre Bernardo Sayão e Breves, ao lado da passagem Jacobi, Bairro: Jurunas
- UMS GUAMÁ - Rua Barão de Igarapé Miri, nº479, Bairro: Guamá
- UMS CONDOR - Rua Lauro Malcher nº 285, entre travessa Apinagés e travessa Padre Eutíquio, Bairro: Condor
- UMS CREMAÇÃO - Avenida Alcindo Cacela s/n, com rua São Miguel, em frente a Praça Adalcídio Jurandir, Bairro: Cremação
- UBS PORTAL - Rua: Osvaldo de Caldas Brito, esquina como o Portal da Amazônia. Bairro: Jurunas

### **DAENT – Coordenação de Saúde do Entroncamento**

- UMS ÁGUAS LINDAS - Conjunto Verdejante I, Quadra II, s/n, em frente a comunidade São José, próximo a caixa d'água, Bairro: Águas Lindas
- UMS CURIÓ - Passagem Engº Alberto Engelhard (Estrada do CEASA), s/n, ao lado da Praça das Castanheiras, Bairro: Curió Utinga
- UMS PROVIDÊNCIA - Avenida Norte, s/nº próximo à escola Renato Condurú, na rua da Estação do Maréx, em frente ao muro do colégio Renato Condurú, Bairro: Val de Cães
- UMS TAVARES BASTOS - Av. Tavares Bastos nº 631, Bairro: Marambaia
- UMS MARAMBAIA - Rodovia Augusto Montenegro, s/n, Km 1, em frente ao colégio Madre Celeste, Bairro: Marambaia
- UBS CASTANHEIRA - Av. Primeiro de Dezembro – Castanheira, Belém – PA, 66645-057

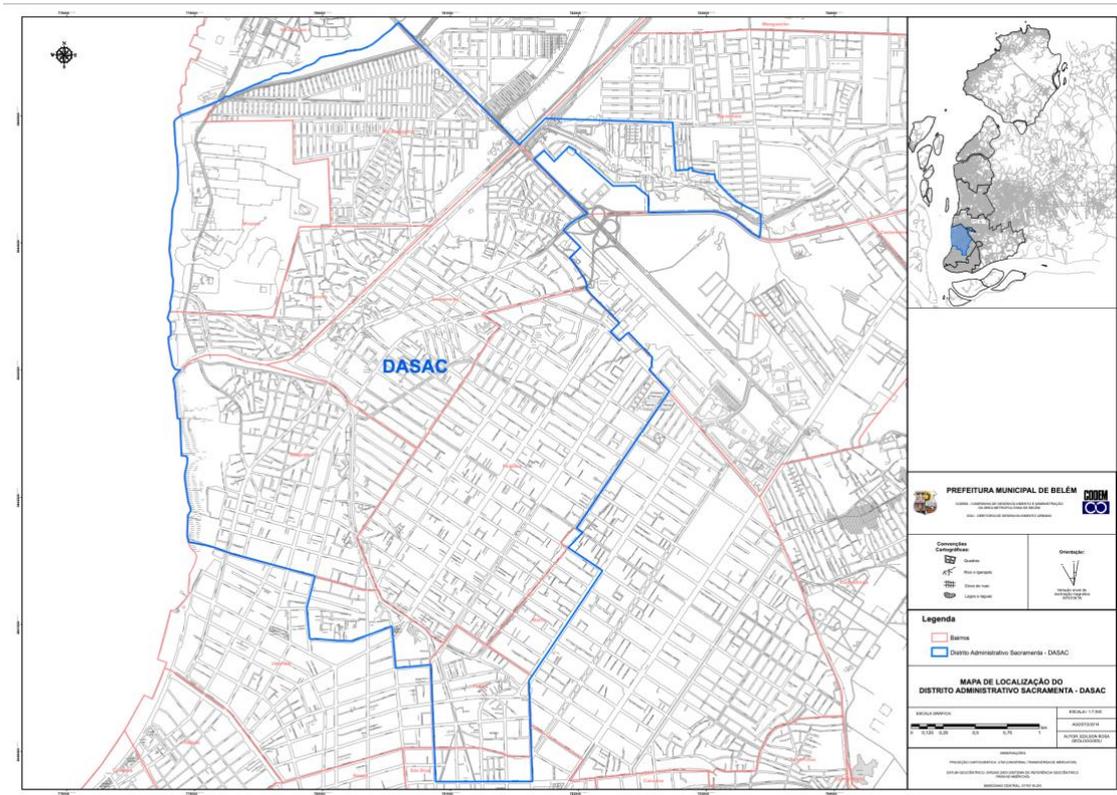
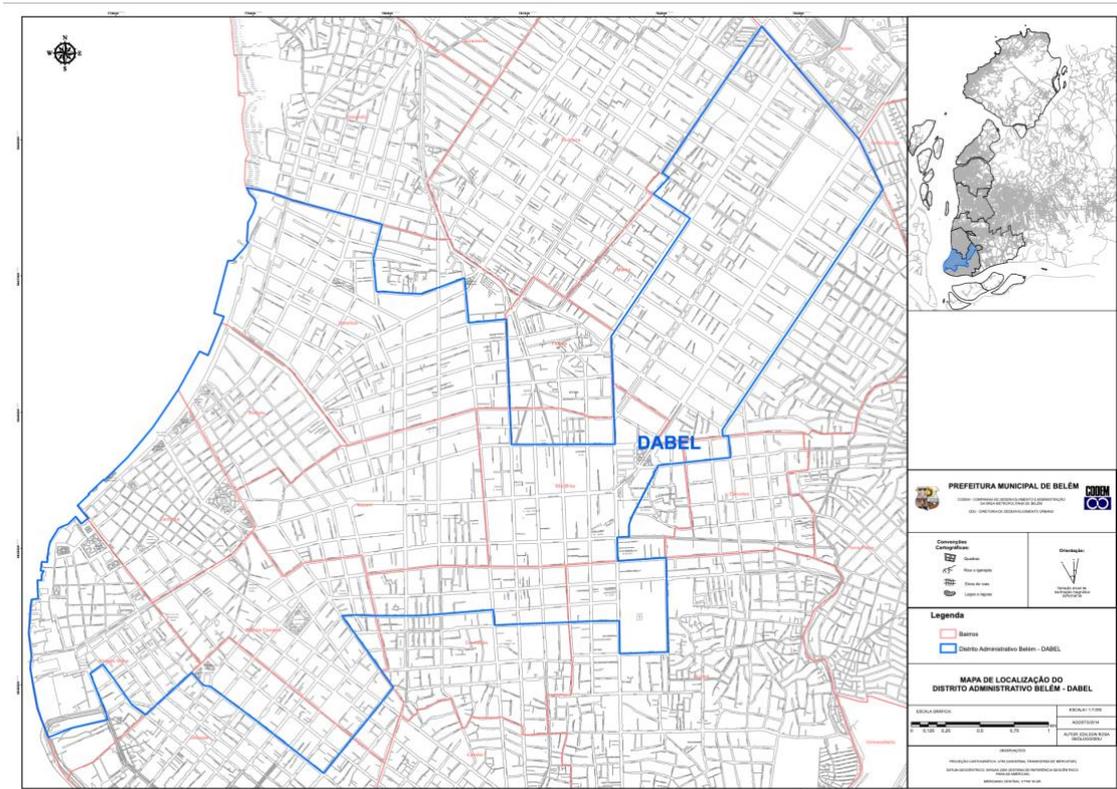
### **DAICO/ DAOUT – Coordenação de Saúde de Icoaraci/Outeiro:**

- UMS ICOARACI - Rua Manoel Barata, nº 840, entre Itaboraí e São Roque, próximo ao colégio Madre Celeste, Bairro: Centro
- UMS OUTEIRO - Rua Manoel Barata, s/n, ao lado da Agência Distrital de Outeiro, no começo da escola Bosque, Bairro: São João do Outeiro
- UBS Quinta dos Paricás - Estrada da Maracacuera, s/n, bairro do Maracacuera, Icoaraci (500 metros após o posto de combustível ICCAR)
- UMS COTIJUBA - Rua Magalhães Barata, s/n, em frente à igreja São Francisco, Bairro: Centro (ilha de Cotijuba)
- UMS MAGUARI - Conj. Maguari, Alameda 15, s/n, passando o centro comercial, Bairro: Coqueiro



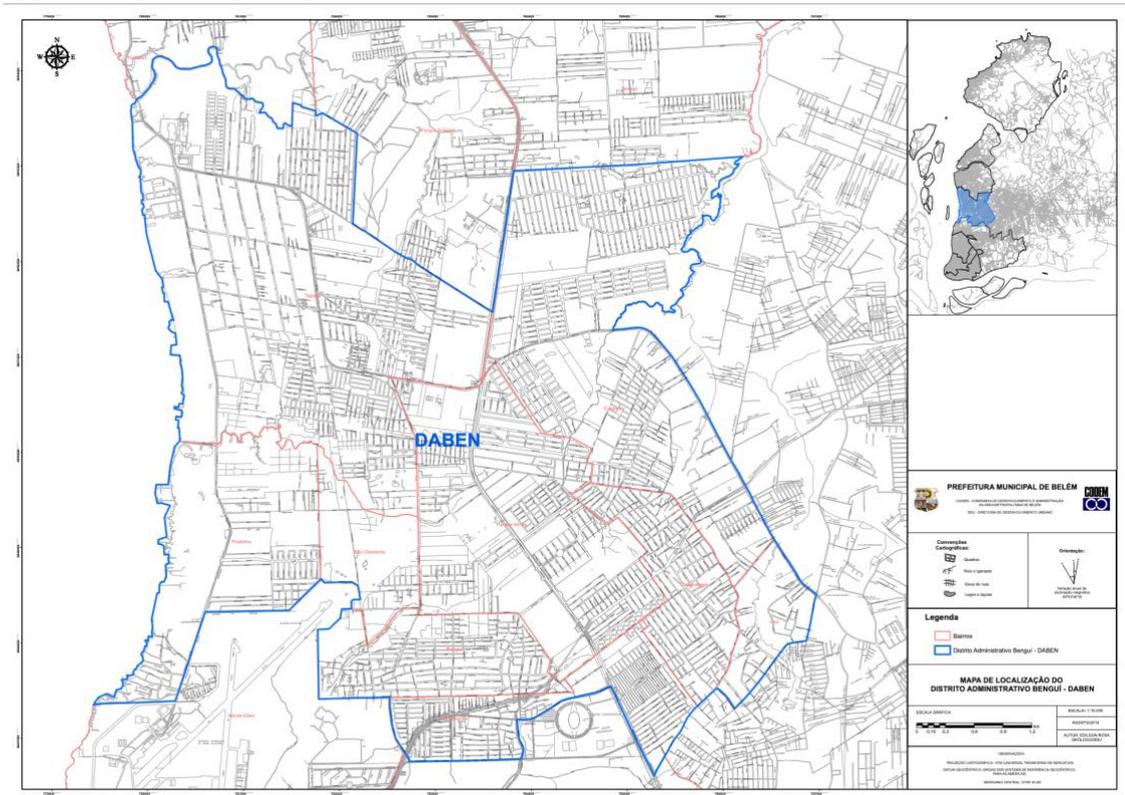
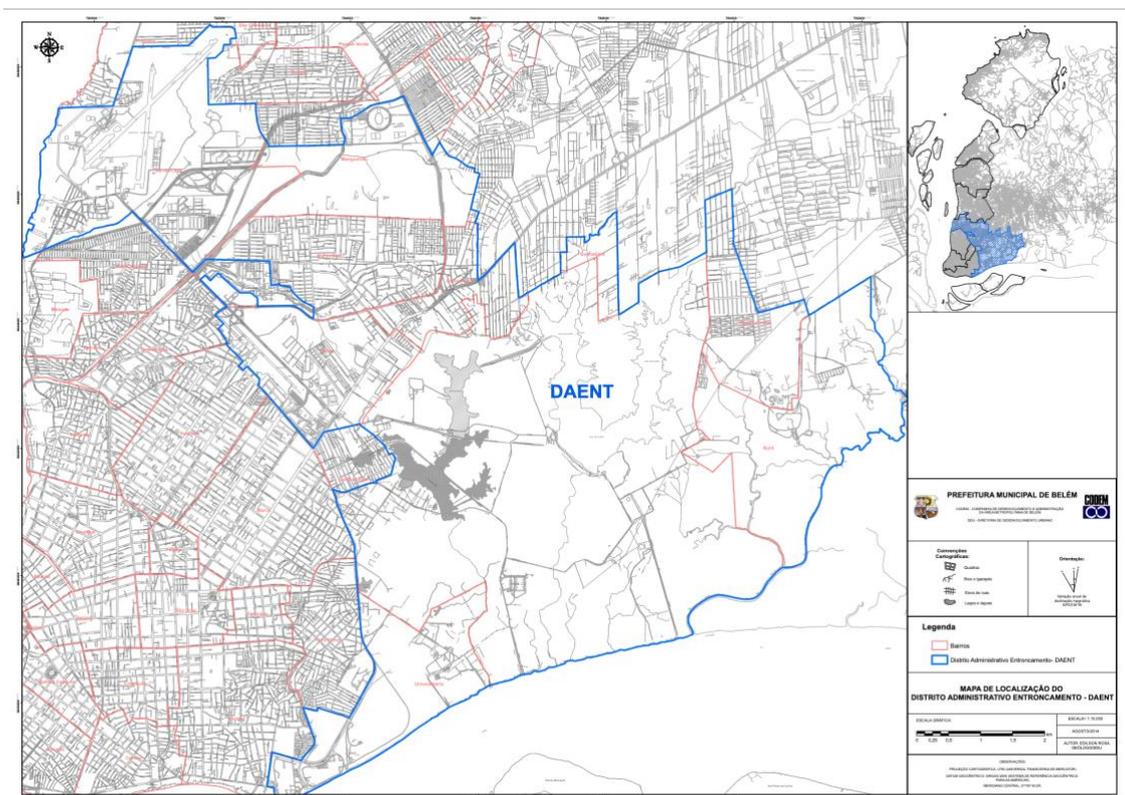
**Figura 10.** Distritos Administrativos do Município de Belém-PA.

**Continua**



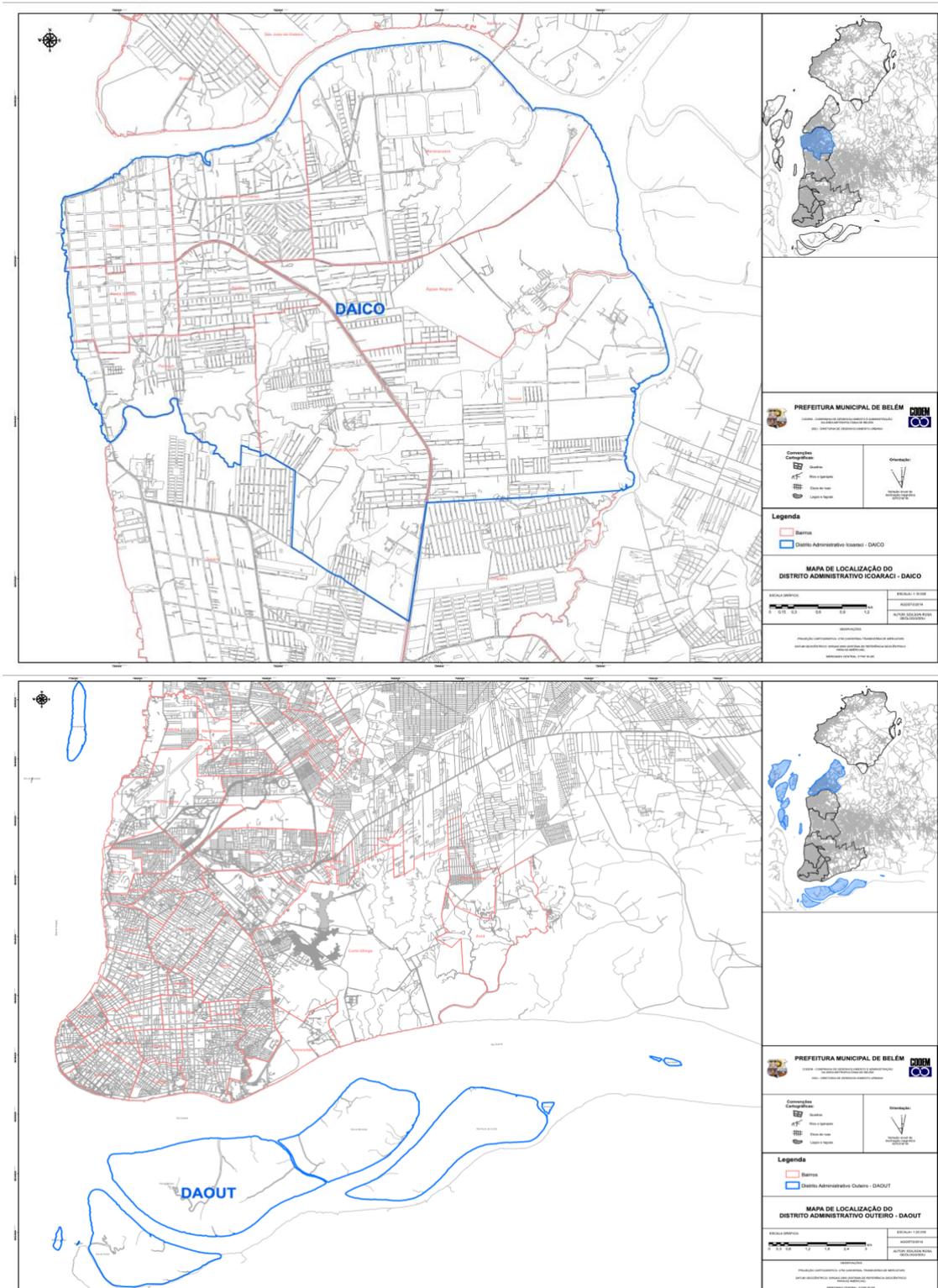
**Figura 11.** Distritos Administrativos do Município de Belém-PA.

**Continua**



**Figura 12.** Distritos Administrativos do Município de Belém-PA.

**Continua**



**Figura 13.** Distritos Administrativos do Município de Belém-PA.

Obtido de: <http://www.belem.pa.gov.br/app/c2ms/v/?id=18&conteudo=4762>

#### **4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO, MANUTENÇÃO E EXCLUSÃO DO PROTOCOLO PARA ATENDIMENTO DE ANÁLOGOS DE INSULINA DE AÇÃO PROLONGADA E ULTRARRÁPIDA**

##### **4.1. Critérios de Inclusão no Protocolo de Análogos de Insulina de Ação Ultrarrápida**

Para atendimento de análogos de insulina de ação ultrarrápida:

- A) Apresentar cópia de documento de identificação** (Registro Geral, Carteira Profissional, Passaporte, Carteira Nacional de Habilitação), **CPF e Cartão SUS;**
- B) Ser residente no município de Belém - Pará.** Necessário apresentar cópia de **documento comprobatório de residência;**
- C) Apresentar o Formulário de solicitação, avaliação e autorização de medicamentos (em Anexo 1);**
- D) Prescrição médica;**
- E) Apresentar cópia de laudo emitido pelo profissional médico endocrinologista** especificando **no mínimo** de 1 condição conforme descritas abaixo:

##### **Condição 1 - Tratamento inicial de DM1 em crianças e adolescentes**

##### **Condição 2 - Falhas a esquemas prévios com insulina**

- Uso prévio de insulina regular por pelo menos seis meses;

##### **Condição 3 - Persistente mau controle nos últimos 6 meses (comprovado por exames)**

- Acompanhamento regular (mínimo duas vezes ao ano) com endocrinologista sempre que possível; ou ainda, ter acompanhamento regular com médico clínico no programa *HiperDia* da SESMA (pelo menos 02 vezes ao ano) e pelo menos 01 vez/ano com endocrinologista;

- Realização de automonitorização da glicemia capilar (AMG) no mínimo três vezes ao dia (Conforme **Anexo 8**);
- Glicemia de jejum > 180,0 mg/dL;
- Hemoglobina glicada > 8,5 %;

#### **Condição 4 - Hipoglicemia grave**

- Excluir fatores causais de hipoglicemia: realizar exercício físico sem reduzir a dose da insulina, diminuir a ingesta alimentar sem reduzir a dose da insulino-terapia, aumento na ingesta de bebidas alcoólicas, revisar com paciente os locais corretos para a aplicação subcutânea de insulina e avaliar o uso excessivo de doses de insulina)
- Apresentar, nos últimos seis meses, pelo menos um dos critérios abaixo para hipoglicemias (Devidamente registrados na AMG, **Anexo 8**):
  - Um episódio de hipoglicemia grave (necessidade de auxílio de um terceiro para resolução do quadro);
  - Episódios não graves e recorrentes de hipoglicemias ( $\geq 2$  episódios/semana), sendo a glicemia capilar < 54 mg/dL independente da presença de sintomas ou < 70 mg/dL seguido por sintomas (sudorese fria, palpitações, tremores e sensação de desmaio);
  - Hipoglicemias noturnas de repetição ( $\geq 2$  episódios/semana);

#### **Condição 5 – Critérios específicos de manutenção da terapia;**

- Para a manutenção da terapia com insulinas de ação ultrarrápidas, os pacientes devem cumprir os seguintes critérios:
  - Manter o seguimento regular no programa *HiperDia* ou com endocrinologista (Pelo menos 2x/ano);
  - Manutenção da automonitorização de glicemia capilar com pelo menos 3 medidas/dia;
  - Melhora em pelo menos 30% nos episódios de hipoglicemia em comparação com o período em que o paciente esteve em uso de insulina regular;

Esclarece-se que se o médico, baseando-se nos dados publicados na literatura, que decida prescrever análogos a gestantes diabéticas ou com DM gestacional \* e a crianças com idade menor do que 6 anos \*\* é recomendado a obtenção do **Termo de Consentimento Informado (Anexo 7)**. O termo de consentimento deverá ser assinado e anexado aos documentos de solicitação dos análogos de insulina.

\* Gestantes:

- Insulina Asparte (Categoria C);
- Insulina Glulisina (Categoria C);
- Insulina Lispro (Categoria B);

\*\* Crianças com uso de:

- Insulina Asparte e idade < 1 ano;
- Insulina Lispro e idade < 3 anos;
- Insulina Glulisina e idade < 4 anos;

#### **4.2. Critérios de Inclusão no Protocolo de Análogos de Insulina de Ação Prolongada**

Para atendimento de análogos de insulina de ação prolongada (Glargina, Degludeca, Detemir):

- A) Apresentar cópia de **documento de identificação** (Registro Geral, Carteira Profissional, Passaporte, Carteira Nacional de Habilitação), **CPF e Cartão SUS**;
- B) Ser residente no município de Belém - Pará. Necessário apresentar cópia de **documento comprobatório de residência**;
- C) Apresentar o **Formulário de solicitação, avaliação e autorização de medicamentos (em Anexo 2)**;
- D) **Prescrição médica**;
- E) Apresentar cópia de **laudo emitido pelo profissional médico endocrinologista** especificando **no mínimo** de 1 condição conforme descritas abaixo.

#### **Condição 1 - Tratamento inicial de DM1 em crianças e adolescentes**

#### **Condição 2 - Falhas a esquemas prévios com insulina**

- Deve se encontrar em tratamento nutricional com dieta otimizada, em uso de insulinas NPH e regular, ou ainda, insulinas NPH e de ação ultrarrápidas por, pelo menos, 6 (seis) meses;
- Estar em acompanhamento regular com endocrinologista e/ou médico no programa *HiperDia*, sendo pelo menos 2 consultas em 6 (seis) meses;

### **Condição 3 - Persistente mau controle nos últimos 6 meses (comprovado por exames)**

- Glicemia de jejum > 200,0 mg/dL;
- HbA1C > 8,5%, não podendo ultrapassar o valor de HbA1C 12%, sendo comprovada por exame laboratorial, em vigência de tratamento intensivo;

### **Condição 4 - Hipoglicemia grave**

- Apresentar  $\geq 2$  (dois) episódios de hipoglicemias graves em pelo menos 6 (seis) meses, tendo excluído os possíveis fatores precipitantes acima;
- Apresentar atestado médico ou registro de atendimento relatando episódios de hipoglicemia grave (perda da consciência, crise convulsiva ou necessidade de terceiros para realizar a aplicação de glucagon ou hidratos de carbono);
- Hipoglicemia grave devidamente registrada no recordatório de monitorização residencial de glicemia capilar, conforme **Anexo 8**.

### **Condição 5 - Resistência imunológica às insulinas intermediárias NPH (atestada pelo médico Endocrinologista)**

Esclarece-se que se o médico, baseando-se nos dados publicados na literatura, que decida prescrever análogos a gestantes diabéticas ou com DM gestacional \* e a crianças com idade menor que 6 anos \*\* é recomendado a obtenção do **Termo de Consentimento Informado (Anexo 7)**. O termo de consentimento deverá ser assinado e anexado aos documentos de solicitação dos análogos de insulina.

\* Gestantes:

- Insulina Glargina (Categoria C);
- Insulina Degludeca (Categoria C);
- Insulina Detemir (Categoria A);

\*\* Crianças com uso de:

- Insulina Glargina e idade < 2 anos;
- Insulina Degludeca e idade < 2 anos;
- Insulina Detemir e idade < 2 anos;

### **Condição 6 – Critérios específicos para manutenção no Programa de análogos de insulina de ação prolongada**

- Para a manutenção da terapia com insulinas de ação prolongada, os pacientes devem cumprir os seguintes critérios:
  - Manter o seguimento regular no programa *HiperDia* ou com endocrinologista (Pelo menos 2x/a cada 6 meses);
  - Manutenção da automonitorização de glicemia capilar com pelo menos 3 medidas/dia;
  - Melhora em pelo menos 30% nos episódios de hipoglicemia em comparação com o período em que o paciente esteve em uso de insulina regular;

#### **4.3. Critérios Gerais para manutenção no Programa de Análogos de Insulina**

Além dos critérios específicos acima, justificam a continuidade de Insulinas análogas os critérios abaixo, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial (SBPC/ ML), e Federação Nacional de Associações e Entidades de Diabetes (FENAD) 2019/2020:

- Hemoglobina Glicada (HbA<sub>1c</sub>) igual ou menor que 7.0% (20 – 65 anos) nos últimos 6 meses;
- HbA<sub>1c</sub> menor que 8% (6 – 12 anos; acima de 65 anos) nos últimos 6 meses;

- HbA<sub>1</sub>C menor que 8.5% (0 – 6 anos) nos últimos 6 meses;
- Nos casos em que não se atingem as metas acima, redução mínima de 0.5 - 1.0% no valor da HbA<sub>1</sub>C nos últimos 6 meses;
- Melhora na frequência dos episódios de hipoglicemias despercebidas;
- Melhora de resistência imunológica à insulina;
- Presença de doenças intercorrentes ou uso de medicações ou outra condição clínica que possam promover ou contribuir para a manutenção da glicemia fora das metas: anexar relatório e exames.

#### **4.4. Critérios de exclusão do Programa:**

- Não atendimento aos critérios de inclusão supracitados;
- Não haver redução de pelo menos 1.0% do valor da HbA<sub>1</sub>C referente ao valor prévio, nos últimos seis meses (avaliado pela realização de HbA<sub>1</sub>C a cada 6 meses);
- Não ocorrer redução de hipoglicemias severas;
- Surgimento de resistência imunológica à insulina análoga;
- Não realização de HbA<sub>1</sub>C para avaliação da atual condição de controle;
- Indivíduos com má adesão ao tratamento, incluindo recomendações médicas e orientações educacionais e nutricionais proporcionadas pela equipe multiprofissional de saúde. Inclui pacientes em uso irregular de medicação, sem seguimento médico regular e não-aderência às recomendações dietéticas.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

### **5.1. Do Formulário para Continuidade no Atendimento de Análogos de Insulina–SESMA/PA**

A regularidade para o atendimento das referidas medicações será mediante a apresentação do **Formulário de Continuidade no atendimento de análogos de insulina de ação ultrarrápida e prolongada (Anexo 3)**, preenchido pelo médico assistente. Para embasar o referido Formulário de Continuidade, o paciente deverá levar os exames laboratoriais de HbA<sub>1C</sub> e glicemia de jejum realizados a cada 6 meses (no mínimo), para avaliação de eficácia ou ineficácia do tratamento farmacológico e não-farmacológico no momento das consultas com o especialista endocrinologista (no mínimo a cada 360 dias). A prescrição terá validade de 180 (cento e oitenta) dias e o tratamento poderá ser suspenso caso não haja o atendimento aos critérios de monitorização descritos no Formulário de Continuidade. Os pacientes que não atingirem as metas do bom controle por um período superior a 6 meses, observadas por duas ocasiões consecutivas durante a avaliação do Formulário de Continuidade, e que não apresentarem justificativa médica, terão a autorização de atendimento de análogos de insulina suspensa, sendo excluídos temporariamente do benefício. Deverão ser orientados para participação das reuniões de educação para pacientes em insulino terapia e a reintrodução imediata do tratamento com insulina NPH e Regular pelo seu médico na unidade de saúde em que é cadastrado. Para serem readmitidos no programa de atendimento de análogos de insulina, deverão apresentar nova solicitação e justificativa do profissional prescritor (médico da rede pública ou privada).

### **5.2. Da Carta de Justificativa de Não Inclusão**

No caso de negativa de dispensação, o paciente deverá ser orientado a retornar ao médico levando consigo a **Carta de Justificativa de Não-inclusão (Anexo 5 ou 6)**. Nesta deverá constar a justificativa de não fornecimento, ou seja, a observação de que não foi possível

neste momento atender à solicitação, em função dos seguintes critérios do protocolo não preenchidos.

### **5.3. Do Atendimento no Serviço de Farmácia**

A validade da prescrição médica para fins de dispensação será de 180 (cento e oitenta) dias. O laudo médico terá validade de 01 ano. O cadastro no serviço de farmácia nas unidades de referência em dispensação dos análogos de insulina da SESMA estará condicionado aos critérios de inclusão descritos nos subitens 4.1 para os análogos de ação ultrarrápida ou 4.2 para os análogos de ação prolongada. O comprovante de residência deve conter o nome do paciente. Os pacientes que não possuem o comprovante com as especificações mencionadas deverão solicitar a visita social para fins de comprovação de residência, que deverá ser realizada pelo profissional assistente social desta SESMA, conforme ordem de demanda. Para os pacientes que não possuem condições físicas para receberem os medicamentos nas unidades de referência, deverão comprovar por meio de laudo médico e informar ao serviço de farmácia 02 (dois) familiares/ responsáveis para tal recebimento, de posse da procuração (documento oficial).

## REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, R; ALBUQUERQUE, E. **Protocolo Clínico Prático para o Tratamento de Doenças Crônicas não Transmissíveis da Atenção Básica do Município de São Paulo**. São Paulo: 2019.

AMARAL, A et al. **Protocolo Operacional 01/2021 - Comissão de Coordenação do Programa Automonitoramento Glicêmico**. São Paulo: 2021.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. **Clinical Diabetes**, v. 40, n. 1, p. 10–38, 1 jan. 2022.

BRASIL; DATASUS; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Morbidade Hospitalar do SUS - Por local de residência - Pará - Belém**.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Em: **Vigitel Brasil 2020**. 1. ed. v. 1. p. 92–102.

BUZO, A et al. **Protocolo para dispensação de análogos de insulina prolongada e ultrarrápida pela Fundação Municipal de Saúde de Rio Claro-SP**. **Diabetes**. 2014.

CHEN, G. et al. Efficacy and Safety of Rapid-Acting Insulin Analogs in Special Populations with Type 1 Diabetes or Gestational Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. **Diabetes Ther**, v. 9, p. 891–917, 1 abr. 2018.

DU, Y. et al. **Metformin in therapeutic applications in human diseases: its mechanism of action and clinical study**. **Molecular Biomedicine** Springer, , 1 dez. 2022.

ELSAYED, N. A. et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. **Diabetes Care**, v. 46, n. supp, p. S140–S157, 1 jan. 2023.

FELICIO, J. S. et al. Tratamento medicamentoso do diabetes mellitus tipo 2. **Controle glicêmico no diabetes mellitus**. v. 1. Paka-Tatu. 2021.

FORTI, A. C. et al. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. Clannad - Editora Científica, 2019. v. 1

GIACAGLIA, L. R. et al. Tratamento farmacológico do pré-diabetes. Em: **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Conectando Pessoas, 2022.

GRAY, A.; THRELKELD, R. J. Nutritional Recommendations for Individuals with Diabetes. **NCBI Bookshelf**, v. 1, p. 1–37, 2019.

HIRSCH, I. B. et al. **The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices**. **Endocrine Reviews** Endocrine Society, 2021.

JANEŽ, A. et al. Insulin Therapy in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: A Narrative Review. **Diabetes Ther**, v. 11, p. 387–409, 2020.

KALRA, S. et al. **Consensus recommendations on sulfonylurea and sulfonylurea combinations in the management of Type 2 diabetes mellitus - International Task Force**. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism** Medknow Publications, 1 jan. 2018.

KELLER, M. F. et al. Treatment with the long-acting insulin analog degludec during pregnancy in women with type 1 diabetes: An observational study of 22 cases. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 152, p. 58–64, 1 jun. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Diabete Melito Tipo 1**. Brasília-DF: 2021.

PITITTO, B. DE A. et al. Metas no tratamento do diabetes. Em: **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Conectando Pessoas, 2022.

RIEFFLIN, A. et al. The effect of glibenclamide on insulin secretion at normal glucose concentrations. **Diabetologia**, v. 58, n. 1, p. 43–49, 1 jan. 2015.

RODACKI, M. et al. Classificação do diabetes. Em: **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Conectando Pessoas, 2022.

SILVA FILHO, R. L. DA et al. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. Em: **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Conectando Pessoas, 2022.

SILVA JÚNIOR, W. S. et al. Insulinoterapia no diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Em: **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Conectando Pessoas, 2022.

SVEHLIKOVA, E. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of three different formulations of insulin aspart: A randomized, double-blind, crossover study in men with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 44, n. 2, p. 448–455, 1 fev. 2021.

TAYLOR, S. I.; YAZDI, Z. S.; BEITELSHEES, A. L. Pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 2, 19 jan. 2021.

WARSHAUER, J. T.; BLUESTONE, J. A.; ANDERSON, M. S. **New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes**. **Cell Metabolism** Cell Press, , 7 jan. 2020.

ZAJDENVERG, L. et al. Rastreamento e diagnóstico da hiperglicemia na gestação. Em: **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Conectando Pessoas, 2022.

ZHANG, C. et al. Relationship of ankle-brachial index, vibration perception threshold, and current perception threshold to glycemic variability in type 2 diabetes. **Medicine (United States)**, v. 99, n. 12, 2020.

## ANEXOS

### ANEXO 1 - FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO, AVALIAÇÃO E AUTORIZAÇÃO DE MEDICAMENTO(S) (ANÁLOGOS DE INSULINA DE AÇÃO ULTRARRÁPIDA) PARA *DIABETES MELLITUS* – SESMA/PA

#### Dados do paciente:

Nome: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Sexo: ( \_ ) Fem ( \_ ) Masc Idade: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_ CPF: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_.\_\_\_\_-\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Cartão do SUS: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Nome do Responsável: \_\_\_\_\_

#### Relatório Clínico:

Tipo de DM: ( ) Tipo 1 ( ) Tipo 2 ( ) Dm+Gestação ( \_ ) Outros CID-10: \_\_\_\_\_

#### ANÁLOGOS DE INSULINA DE AÇÃO ULTRARRÁPIDA:

- Condição 1 - Tratamento inicial de DM1 em crianças e adolescentes**
- Condição 2 - Falhas a esquemas prévios com insulina**
  - Uso prévio de insulina regular por pelo menos três meses;
- Condição 3 - Persistente mau controle nos últimos 6 meses (comprovado por exames)**
  - Acompanhamento regular (mínimo duas vezes ao ano) com endocrinologista sempre que possível; na ausência de endocrinologista, ter acompanhamento regular com médico clínico no programa *HiperDia* da SESMA;
  - Realização de automonitorização da glicemia capilar (AMG) no mínimo três vezes ao dia (Conforme **Anexo 8**);
  - Glicemia de jejum > 180,0 mg/dL;
  - Hemoglobina glicada > 8,5 %;

□ **Condição 4 - Hipoglicemia grave**

- Excluir fatores causais de hipoglicemia: realizar exercício físico sem reduzir a dose da insulina, diminuir a ingesta alimentar sem reduzir a dose da insulino terapia, aumento na ingesta de bebidas alcoólicas, revisar com paciente os locais corretos para a aplicação subcutânea de insulina e avaliar o uso excessivo de doses de insulina)
- Apresentar, nos últimos três meses, pelo menos um dos critérios abaixo para hipoglicemias (Devidamente registrados na AMG, **Anexo 8**):
  - Um episódio de hipoglicemia grave (necessidade de auxílio de um terceiro para resolução do quadro);
  - Episódios não graves e recorrentes de hipoglicemias ( $\geq 2$  episódios/semana), sendo a glicemia capilar  $< 54$  mg/dL independente da presença de sintomas ou  $< 70$  mg/dL seguido por sintomas (sudorese fria, palpitações, tremores e sensação de desmaio);
  - Hipoglicemias noturnas de repetição ( $\geq 2$  episódios/semana);

□ **Condição 5 – Critérios específicos de manutenção da terapia:**

- Para a manutenção da terapia com insulinas de ação ultrarrápidas, os pacientes devem cumprir os seguintes critérios:
  - Manter o seguimento regular no programa *HiperDia* ou com endocrinologista (Pelo menos 2x/ano);
  - Manutenção da automonitorização de glicemia capilar com pelo menos 3 medidas/dia;
  - Melhora em pelo menos 30% nos episódios de hipoglicemia em comparação com o período em que o paciente esteve em uso de insulina regular;

*Esclarece-se que se o médico, baseando-se nos dados publicados na literatura, que decida prescrever análogos a gestantes diabéticas ou com DM gestacional \* e a crianças com idade menor do que 6 anos \*\* é recomendado a obtenção do **Termo de Consentimento Informado (Anexo 7)**. O termo de consentimento deverá ser assinado e anexado aos documentos de solicitação dos análogos de insulina.*

\* Gestantes:

- Insulina Asparte (Categoria C);
- Insulina Glulisina (Categoria C);
- Insulina Lispro (Categoria B);

\*\* Crianças com uso de:

- Insulina Asparte e idade < 1 ano;
- Insulina Lispro e idade < 3 anos;
- Insulina Glulisina e idade < 4 anos;

- Especificar tratamento farmacológico atual \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Médico (a) Assistente: \_\_\_\_\_

(Assinatura e carimbo)

Belém – PA, \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Médico (a) do Serviço de Referência/CEMO/CEMEC/SESMA:**

**Avaliação final para dispensação:**

<b>APROVADO A DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS (ANÁLOGOS DE INSULINA)</b>	
( ) Sim ( ) Não – Justificativa: _____ _____	
Médico (a): _____	(Assinatura e carimbo)
Belém – PA, ____ / ____ / ____	<b>PRESCRIÇÃO EM ANEXO</b>

**ANEXO 2 - FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO, AVALIAÇÃO E AUTORIZAÇÃO DE MEDICAMENTO(S) (ANÁLOGOS DE INSULINA DE AÇÃO PROLONGADA) PARA *DIABETES MELLITUS* – SESMA/PA**

**Dados do paciente:**

Nome: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Sexo: ( \_ ) Fem ( \_ ) Masc Idade: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_ CPF: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_.\_\_\_\_-\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Cartão do SUS: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Nome do Responsável: \_\_\_\_\_

**Relatório Clínico:**

Tipo de DM: ( ) Tipo 1 ( ) Tipo 2 ( ) Dm+Gestação ( \_ ) Outros CID-10: \_\_\_\_\_

**ANÁLOGOS DE INSULINA DE AÇÃO PROLONGADA:**

**Condição 1 - Tratamento inicial de DM1 em crianças e adolescentes**

**Condição 2 - Falhas a esquemas prévios com insulina**

- Deve se encontrar em tratamento nutricional com dieta otimizada, em uso de insulinas NPH e regular, ou ainda, insulinas NPH e de ação ultrarrápidas por, pelo menos, 6 (seis) meses;
- Estar em acompanhamento regular com endocrinologista ou médico no programa *HiperDia*, sendo pelo menos 2 consultas em 6 (seis) meses;

**Condição 3 - Persistente mau controle nos últimos 6 meses (comprovado por exames)**

- Glicemia de jejum > 200,0 mg/dL;
- HbA1C > 8,5%, não podendo ultrapassar o valor de HbA1C 12%, sendo comprovada por exame laboratorial, em vigência de tratamento intensivo;

□ **Condição 4 - Hipoglicemia grave**

- Apresentar  $\geq 2$  (dois) episódios de hipoglicemias graves em pelo menos 6 (seis) meses, tendo excluído os possíveis fatores precipitantes acima;
- Apresentar atestado médico ou registro de atendimento relatando episódios de hipoglicemia grave (perda da consciência, crise convulsiva ou necessidade de terceiros para realizar a aplicação de glucagon ou hidratos de carbono);
- Hipoglicemia grave devidamente registrada no recordatório de monitorização residencial de glicemia capilar, conforme **Anexo 8**.

□ **Condição 5 - Resistência imunológica às insulinas intermediárias NPH (atestada pelo médico Endocrinologista)**

*Esclarece-se que se o médico, baseando-se nos dados publicados na literatura, que decida prescrever análogos a gestantes diabéticas ou com DM gestacional \* e a crianças com idade menor que 6 anos \*\* é recomendado a obtenção do **Termo de Consentimento Informado** (Anexo 7). O termo de consentimento deverá ser assinado e anexado aos documentos de solicitação dos análogos de insulina.*

\* Gestantes:

- Insulina Glargina (Categoria C);
- Insulina Degludeca (Categoria C);
- Insulina Detemir (Categoria A);

\*\* Crianças com uso de:

- Insulina Glargina e idade  $< 2$  anos;
- Insulina Degludeca e idade  $< 2$  anos;
- Insulina Detemir e idade  $< 2$  anos;

□ **Condição 6 – Critérios específicos para manutenção no Programa**

- Para a manutenção da terapia com análogos de insulina de ação prolongada, os pacientes devem cumprir os seguintes critérios:
  - Manter o seguimento regular no programa *HiperDia* ou com endocrinologista (Pelo menos 2x/a cada 6 meses);

- Manutenção da automonitorização de glicemia capilar com pelo menos 3 medidas/dia;
- Melhora em pelo menos 30% nos episódios de hipoglicemia em comparação com o período em que o paciente esteve em uso de insulina regular;

- Especificar tratamento farmacológico atual \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Médico (a) Assistente: \_\_\_\_\_  
 (Assinatura e carimbo)

Belém – PA, \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Médico (a) do Serviço de Referência/CEMO/CEMEC/SESMA:  
 Avaliação final para dispensação**

<b>APROVADO A DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS                  (ANÁLOGOS DE INSULINA)</b>	
( ) Sim ( ) Não – Justificativa:	
_____ _____	
Médico (a): _____ (Assinatura e carimbo)	
Belém – PA, ____ / ____ / ____	<b>PRESCRIÇÃO EM ANEXO</b>

### ANEXO 3 - FORMULÁRIO PARA CONTINUIDADE NO ATENDIMENTO DE ANÁLOGOS DE INSULINA – SESMA/PA

AÇÃO ULTRARRÁPIDA

AÇÃO PROLONGADA

#### Dados do paciente

Nome: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Sexo: ( \_ ) Fem ( \_ ) Masc Idade: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_ CPF: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_.\_\_\_\_-\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Cartão do SUS: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Nome do Responsável: \_\_\_\_\_

#### Relatório Clínico:

Tipo de DM: ( ) Tipo 1 ( ) Tipo 2 ( ) Dm+Gestação ( \_ ) Outros CID-10: \_\_\_\_\_

Resultado de HbA<sub>1c</sub> (anexar cópia): \_\_\_\_\_

#### Justificam a continuidade de Insulinas análogas UM dos critérios abaixo, segundo a SBD, SBEM, SBPC/ML, FENAD 2019/2020:

- Hemoglobina Glicada (HbA<sub>1c</sub>) igual ou menor que 7.0% (20 – 65 anos) nos últimos 6 meses;
- HbA<sub>1c</sub> menor que 8% (6 – 12 anos; acima de 65 anos) nos últimos 6 meses;
- HbA<sub>1c</sub> menor que 8.5% (0 – 6 anos) nos últimos 6 meses;
- Nos casos em que não se atingem as metas acima, redução mínima de 0.5 - 1.0% no valor da HbA<sub>1c</sub> nos últimos 6 meses;
- Melhora na frequência dos episódios de hipoglicemias despercebidas;
- Melhora de resistência imunológica à insulina;
- Presença de doenças intercorrentes ou uso de medicações ou outra condição clínica que possam promover ou contribuir para a manutenção da glicemia fora das metas: anexar relatório e exames.

**Justificam a suspensão de Insulinas análogas UM dos critérios abaixo:**

- Não atendimento aos critérios de inclusão supracitados;
- Não haver redução de pelo menos 1.0% do valor da HbA<sub>1c</sub> referente ao valor prévio, nos últimos seis (06) meses (avaliado pela realização de HbA<sub>1c</sub> a cada seis meses);
- Não ocorrer redução de hipoglicemias severas;
- Surgimento de resistência imunológica à insulina análoga;
- Não realização de HbA<sub>1c</sub> para avaliação da atual condição de controle;
- Indivíduos com má adesão ao tratamento, incluindo recomendações médicas e orientações educacionais e nutricionais proporcionadas pela equipe multiprofissional de saúde. Inclui pacientes em uso irregular de medicação, sem seguimento médico regular e não-aderência às recomendações dietéticas.

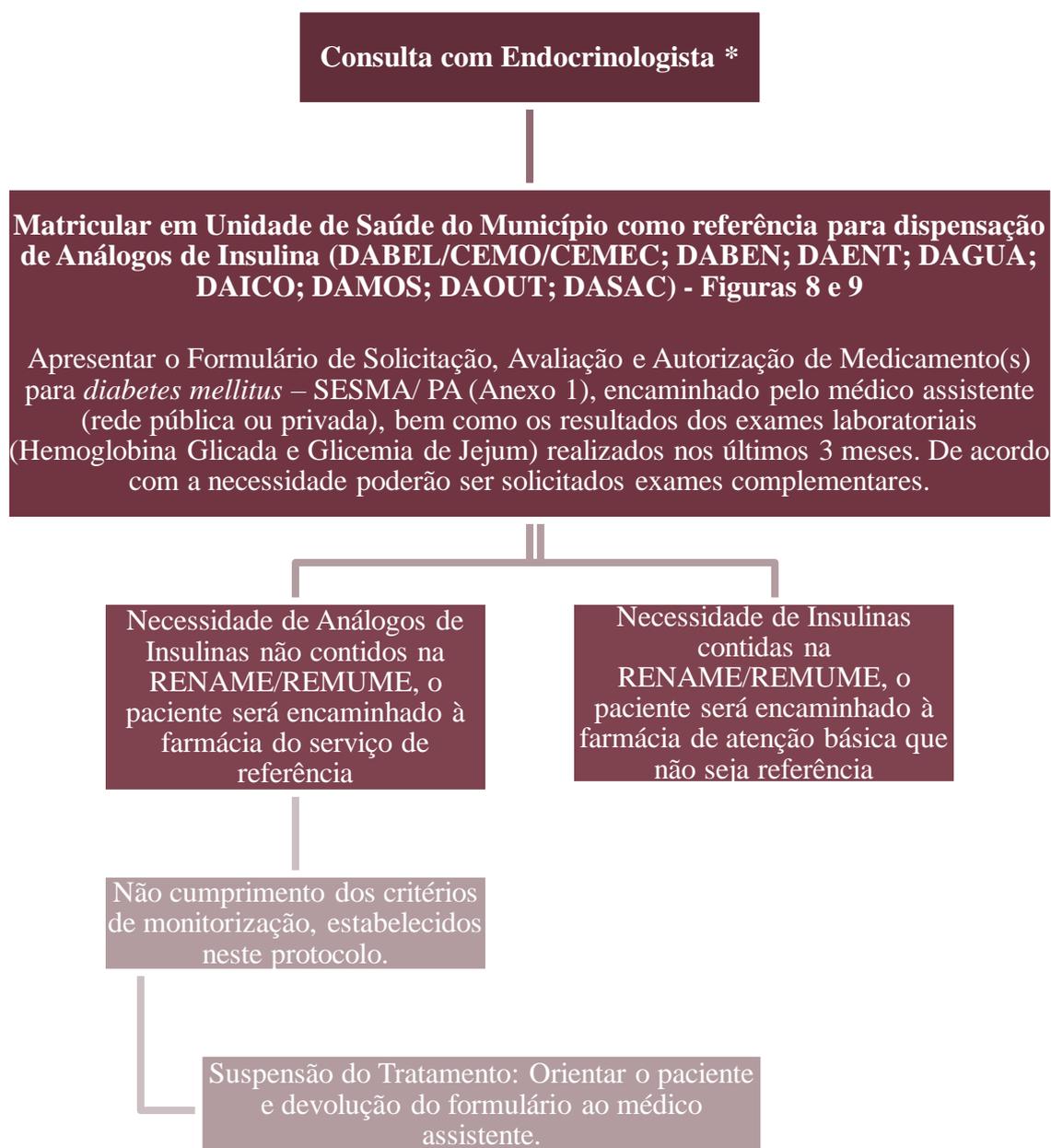
Médico (a) Endocrinologista:

\_\_\_\_\_

(Assinatura e carimbo)

Belém – PA, \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

## ANEXO 4 - FLUXOGRAMA DE ATENDIMENTO



\* Código Brasileiro de Ocupação (CBO): 225155 - Médico Endocrinologista.

## ANEXO 5 – CARTA DE JUSTIFICATIVA DE NÃO INCLUSÃO PARA ANÁLOGOS DE INSULINA DE AÇÃO ULTRARRÁPIDA

Prezado Doutor

Referente ao seu paciente \_\_\_\_\_, não foi possível neste momento atender sua solicitação de fornecimento de **Análogos de Insulina**, por não terem sido preenchidos **pelo menos um** dos seguintes critérios:

**Critério 1 -  Tratamento inicial de DM1 em crianças e adolescentes**

**Critério 2 - Falhas a esquemas prévios com insulina**

Deve se encontrar em tratamento nutricional com dieta otimizada, em uso de insulinas NPH e regular, ou ainda, insulinas NPH e de ação ultrarrápidas por, pelo menos, 6 (seis) meses;

Estar em acompanhamento regular com endocrinologista ou médico no programa *HiperDia*, sendo pelo menos 2 consultas em 6 (seis) meses;

**Critério 3 - Persistente mau controle nos últimos 12 meses (comprovado por exames)**

Glicemia de jejum > 200,0 mg/dL;

HbA1C > 8,5%, não podendo ultrapassar o valor de HbA1C 12%, sendo comprovada por exame laboratorial, em vigência de tratamento intensivo;

Acompanhamento regular (mínimo duas vezes ao ano) com endocrinologista sempre que possível; na ausência de endocrinologista, ter acompanhamento regular com médico clínico no programa *HiperDia* da SESMA;

Realização de automonitorização da glicemia capilar (AMG) no mínimo três vezes ao dia (Conforme **Anexo 8**);

#### **Critério 4 - Hipoglicemia grave**

- Excluir fatores causais de hipoglicemia: realizar exercício físico sem reduzir a dose da insulina, diminuir a ingesta alimentar sem reduzir a dose da insulino terapia, aumento na ingesta de bebidas alcoólicas, revisar com paciente os locais corretos para a aplicação subcutânea de insulina e avaliar o uso excessivo de doses de insulina)
- Apresentar  $\geq 2$  (dois) episódios de hipoglicemias graves em pelo menos 6 (seis) meses, tendo excluído os possíveis fatores precipitantes acima;
- Apresentar atestado médico ou registro de atendimento relatando episódios de hipoglicemia grave (perda da consciência, crise convulsiva ou necessidade de terceiros para realizar a aplicação de glucagon ou hidratos de carbono);
- Hipoglicemia grave devidamente registrada no recordatório de monitorização residencial de glicemia capilar, conforme **Anexo 8**.

Em caso de dúvida, entrar em contato com:

---

**Médico (a) do Serviço de Referência/CEMO/ SESMA**

## **ANEXO 6 – CARTA DE JUSTIFICATIVA DE NÃO INCLUSÃO PARA ANÁLOGOS DE INSULINA DE AÇÃO PROLONGADA**

### **Prezado Doutor**

Referente ao seu paciente \_\_\_\_\_, não foi possível neste momento atender sua solicitação de fornecimento de **Análogos de Insulina**, por não terem sido preenchidos **pelo menos um** dos seguintes critérios:

**Critério 1 -  Tratamento inicial de DM1 em crianças e adolescentes**

**Critério 2 - Falhas a esquemas prévios com insulina**

Uso prévio de insulina regular por pelo menos três meses;

**Critério 3 - Persistente mau controle nos últimos 12 meses (comprovado por exames)**

Acompanhamento regular (mínimo duas vezes ao ano) com endocrinologista sempre que possível; na ausência de endocrinologista, ter acompanhamento regular com médico clínico no programa *HiperDia* da SESMA;

Realização de automonitorização da glicemia capilar (AMG) no mínimo três vezes ao dia (Conforme **Anexo 8**);

Glicemia de jejum > 180,0 mg/dL;

Hemoglobina glicada > 8,5 %;

**Critério 4 - Hipoglicemia grave**

Excluir fatores causais de hipoglicemia: realizar exercício físico sem reduzir a dose da insulina, diminuir a ingesta alimentar sem reduzir a dose da insulino terapia, aumento na ingesta de bebidas alcoólicas, revisar com paciente os locais corretos para a aplicação subcutânea de insulina e avaliar o uso excessivo de doses de insulina)

- Apresentar, nos últimos três meses, pelo menos um dos critérios abaixo para hipoglicemias (Devidamente registrados na AMG, **Anexo 8**):

- Um episódio de hipoglicemia grave (necessidade de auxílio de um terceiro para resolução do quadro);
- Episódios não graves e recorrentes de hipoglicemias ( $\geq 2$  episódios/semana), sendo a glicemia capilar  $< 54$  mg/dL independente da presença de sintomas ou  $< 70$  mg/dL seguido por sintomas (sudorese fria, palpitações, tremores e sensação de desmaio);
- Hipoglicemias noturnas de repetição ( $\geq 2$  episódios/semana);

Em caso de dúvida, entrar em contato com:

---

**Médico (a) do Serviço de Referência/CEMO/ SESMA**

## **ANEXO 7 - TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO – DIABETES MELLITUS (GESTANTE E CRIANÇAS MENORES DE 6 ANOS) PARA RECEBIMENTO DE ANÁLOGOS DE INSULINA**

Eu \_\_\_\_\_

(nome do(a) paciente/responsável legal), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contraindicações, e principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do medicamento Insulina Glargina, Degludeca e/ou Glulisina-Asparte-Lispro para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo 1 em menores de 6 anos e durante a gravidez. 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 me submeter 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 de hipoglicemias e complicações do DM mal controlado.

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

### **Riscos:**

- Estudos indicam que os **análogos de insulina de ação ultrarrápida**, insulinas Asparte e Glulisina, são de categoria C para gestantes, enquanto a insulina Lispro se encontra na categoria B. Em crianças, não há recomendação formal quanto a segurança e uso da insulina Asparte em menores de 1 ano, insulina Lispro em menores de 3 anos e insulina Glulisina em menores de 4 anos;

- Estudos clínicos indicam que o uso dos **análogos de insulina de ação prolongada** Glargina e Degludeca são categoria C para a gestação, enquanto a insulina Detemir é considerada categoria A. Em crianças, estudos clínicos não recomendam o uso dos

análogos de insulina de ação prolongada (Glargina, Degludeca e Detemir) em menores de 2 anos;

**Contraindicações:**

- A administração intravenosa da Insulina Glargina, é contraindicada para pacientes hipersensíveis a quaisquer dos seus componentes.
- A administração conjunta da Insulina Glargina com qualquer outra insulina é desaconselhável.
- Deve-se evitar a diluição da Insulina Glargina.
- A dose deverá ser reduzida para pacientes com insuficiência renal ou hepática.

**Reações Adversas:**

**Mais frequentes:** 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 Municipal de Saúde de Belém 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:**

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Insulina Glargina (Lantus®) | <input type="checkbox"/> Insulina Glulisina (Apidra®) |
| <input type="checkbox"/> Degludeca (Tresiba®)        | <input type="checkbox"/> Asparte (NovoRapid®)         |
| <input type="checkbox"/> Detemir (Levemir®)          | <input type="checkbox"/> Lispro (Humalog®)            |

Paciente: \_\_\_\_\_

Documento de identidade: \_\_\_\_\_ Sexo: F ( ) M ( )

Idade: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Cidade/UF: \_\_\_\_\_ Telefone: ( ) \_\_\_\_\_

Responsável legal (quando for o caso): \_\_\_\_\_

Documento de identidade do responsável legal: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Assinatura do paciente ou do responsável legal

Belém-PA, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## ANEXO 8 – AUTOMONITORIZAÇÃO DE GLICEMIA CAPILAR (AMG)

Unidade de Saúde				
Nome:				
CNS:				
Peso:	Altura:	Circunferência Abdominal:	IMC:	PA:
Insulinoterapia: (    ) Regular		(    ) NPH		
(    ) Análogos – Qual:				
Dose e horários:				
Dose e horários:				
Uso de medicamentos Antidiabéticos Orais associados – Quais:				
Não faz uso de medicamentos Antidiabéticos Orais para Diabetes (    )				

Dia do mês	Dia da Semana	Café		Almoço		Jantar		Outro horário	Observações
		Antes	2h após	Antes	2h após	Antes	2h após		
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									

15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									

Anotações da Unidade / Profissional de Saúde


Mês: \_\_\_\_\_ Ano: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Assinatura do profissional de Saúde

## **ANEXO 9 – PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÃO PARA LIBERAÇÃO DE ANÁLOGOS DE INSULINA NO ÂMBITO DA SESMA (2018)**

### **ESTRUTURA BÁSICA PARA ELABORAÇÃO DE PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)**

**TÍTULO:** PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÃO PARA LIBERAÇÃO DE ANÁLOGOS DE INSULINA NO ÂMBITO DA SESMA

#### **1. APRESENTAÇÃO:**

O diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica heterogênea de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da insulina exercer adequadamente seus efeitos. Caracteriza-se por hiperglicemia com distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas. As complicações crônicas (cardiovasculares, neurológicas, renais e oftalmológicas) ocorrem principalmente nos casos mau controlados e de longa duração.

Esta doença se classifica em:

- Diabetes mellitus tipo 1 (DM1): É caracterizado por deficiência grave de insulina causada pela destruição autoimune das células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas de *Langerhans*. Apresenta tendência a evoluir para cetoacidose diabética se não for convenientemente tratada com insulina.
- Diabetes mellitus tipo 2 (DM2): Ocorre quando não há produção suficiente de insulina pelo pâncreas ou porque o corpo se torna menos sensível à ação da insulina que é produzida. Ocorre geralmente em pessoas obesas, mais frequentemente no adulto, podendo acometer crianças e idosos.
- Diabetes mellitus gestacional: descoberto durante a evolução de uma gestação, podendo ser transitório ou definitivo.
- Outros tipos específicos de diabetes: se desencadeia devido a defeitos genéticos da função das células  $\beta$ , em algumas patologias como endocrinopatias, induzida por fármacos, químicos ou infecções.

## **2. OBJETIVO (S):**

Normatizar o atendimento dos análogos de insulina de ação basal e ultrarrápida na rede pública do município de Belém.

O tratamento intensivo do DM visa manter um bom controle metabólico, diminuir as internações por complicações agudas, reduzir significativamente suas complicações crônicas e sua mortalidade.

A Secretaria Municipal de Saúde de Belém - SESMA disponibiliza as insulinas NPH (neutral protamine hagerdon) e regular, assim como os antidiabéticos orais, contidas na Relação Nacional de Medicamentos/ Relação Municipal de Medicamentos (RENAME/ REMUME), as quais são adquiridas por meio do componente básico da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde e distribuídas para as unidades básicas de saúde municipais sendo liberadas mediante cadastro dos pacientes no programa HiperDia que é um sistema de cadastramento e acompanhamento de hipertensos e diabéticos do Governo Federal.

Em decorrência de inúmeras solicitações à Secretaria de Saúde do município de Belém para o fornecimento dos análogos da insulina descrito abaixo, por meio de demandas via Ministério Público e/ou por demandas administrativa, embasadas na Lei Federal nº 11.347, de 27 de setembro de 2006, que “dispõe sobre a disposição gratuita de medicamentos e materiais necessários à sua aplicação e à monitoração da glicemia capilar aos portadores de diabetes inscritos em programas de educação para diabéticos”, assim como na ação civil pública nº 2008.39.00.006479-9 que dispõe sobre o fornecimento de medicamentos destinados ao tratamento de pacientes diabéticos do município de Belém. Desta forma, o POP foi elaborado por uma equipe multiprofissional atuante no serviço, embasada em publicações da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) bem como, em protocolos já existentes de outros estados brasileiros.

## **3. ABRANGÊNCIA: CEMO**

#### **4. CLIENTELA:**

Os critérios de inclusão no programa deverão ser atendidos pessoas que comprovadamente, tenham apresentado falha aos esquemas prévios com insulina (NPH e Regular) e/ou antidiabéticos orais contidos na RENAME/REMUME, pacientes que apresentem oscilações importantes de suas glicemias diárias, com alternância de episódios de hipo e hiperglicemias e/ou com quadro de hipoglicemias graves, identificando desta forma os pacientes com perfil para realizar o tratamento com os análogos de insulina não contidos na RENAME/REMUME.

##### **4.1. Critérios de Inclusão no Protocolo**

##### **4.1.1. Para atendimento de análogos de insulina: (Glargina, Degludeca, Detemir, Asparte, Lispro e Glulisina)**

- F)** Apresentar cópia de **documento de identificação** (Registro Geral, Carteira Profissional, Passaporte, Carteira Nacional de Habilitação), **CPF** e **Cartão SUS**;
- G)** Paciente ser residente no município de Belém - Pará. Necessário apresentar cópia de documento comprobatório de residência;
- H)** Apresentar o Formulário de solicitação, avaliação e autorização de medicamentos (em anexo 1);
- I)** prescrição médica;
- J)** Apresentar cópia de laudo emitido pelo profissional médico da SESMA especificando **no mínimo** de 1 condição conforme descritas abaixo.

##### **Condição 1 - Tratamento inicial de DM1 em crianças e adolescentes**

##### **Condição 2 - Falhas a esquemas prévios com insulina**

- Insulina de ação intermediária em múltiplas doses

- Insulina de ação intermediária com insulina rápida ou ultrarrápida
- Insulina pré mistura

**Condição 3 - Persistente mau controle nos últimos 12 meses (comprovado por exames)**

- Glicemia de jejum > 140,0 mg/dL e
- Hemoglobina glicada > 2 pontos do valor máximo para o método.

**Condição 4 - Hipoglicemia grave**

- Glicemia < 60,0 mg/dL requerendo ajuda de terceiros, mínimo 2 episódios nos últimos 6 meses
- Hipoglicemia despercebida (disautonomia), ou seja, aquela situação clínica em que o paciente não percebe os sintomas de hipoglicemia pela ausência de resposta neuroadrenérgica

**Condição 5 - Resistência imunológica às insulinas intermediárias NPH (atestada pelo médico da SESMA)**

Esclarece-se que se o médico, baseando-se nos dados publicados na literatura, decidir prescrever análogos a gestantes diabéticas ou com DM gestacional e a crianças abaixo de 6 anos é recomendado a obtenção do Termo de Consentimento Livre (anexo 4) haja vista que não há indicação clínica em bula para estes tipos de insulina sintética. O termo de consentimento deverá ser assinado e anexado aos documentos de solicitação dos análogos de insulina.

**4.2. Critérios para manutenção no Programa**

Justificam a continuidade de Insulinas análogas os critérios abaixo, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial (SBPC/ML), e Federação Nacional de Associações e Entidades de Diabetes (FENAD) 2013/2014:

- Manter consultas periódicas trimestrais com médico.
- Hemoglobina Glicada (A1C) atual igual ou menor que 7.0% (20 – 65 anos)
- A1C atual menor que 8% (6 – 12 anos; acima de 65 anos)

- A1C atual menor que 8.5% (0 – 6 anos)
- Redução mínima de 0.5 - 1.0% no valor da A1C a cada 03 meses
- Melhora das hipoglicemias despercebidas
- Melhora de resistência imunológica
- Presença de doenças intercorrentes ou uso de medicações ou outra condição clínica que possam promover ou contribuir para a manutenção da glicemia fora das metas: anexar relatório e exames.

A regularidade para o atendimento das referidas medicações será mediante a apresentação do Formulário de Continuidade no atendimento de análogos de insulina de ação prolongada e ultrarrápida (Anexo 2), preenchido pelo médico. Para embasar o referido Formulário de Continuidade o paciente deverá levar os exames laboratoriais de A1C e glicemia de jejum realizados a cada 3 meses (no mínimo), para avaliação de eficácia ou ineficácia do tratamento farmacológico e não-farmacológico no momento das consultas com o médico (no mínimo a cada 180 dias). A prescrição terá validade de 180 (cento e oitenta) dias e o tratamento poderá ser suspenso caso não haja o atendimento aos critérios de monitorização descritos no Formulário de continuidade. Os pacientes que não atingirem as metas do bom controle por um período superior a 12 meses, observadas por duas ocasiões consecutivas durante a avaliação do Formulário de Continuidade, e que não apresentarem justificativa médica, terão a autorização de atendimento de análogos de insulina suspensa, sendo excluídos temporariamente do benefício. Deverão ser orientados para participação das reuniões de educação para pacientes em insulino-terapia e a reintrodução imediata do tratamento com insulina NPH e Regular pelo seu médico na unidade de saúde que é cadastrado. Para serem readmitidos no programa de atendimento de análogos de insulina, deverão apresentar nova solicitação e justificativa do profissional prescritor (médico da rede pública ou privada).

#### **4.3. Critérios de exclusão do Programa**

- Não atendimento aos critérios de inclusão supracitados
- Não haver redução de pelo menos 1.0% do valor da A1C referente ao valor prévio, nos últimos doze meses (avaliado pela realização de A1C a cada três meses)
- Não se observar redução de hipoglicemias severas
- Surgimento de resistência imunológica à insulina análoga

- Não realização de A1C para avaliação da atual condição de controle.
- Indivíduos com má adesão ao tratamento, incluindo recomendações médicas e orientações educacionais e nutricionais proporcionadas pela equipe de saúde. Inclui pacientes em uso irregular de medicação, sem seguimento médico regular e não-aderência às recomendações dietéticas.

No caso de negativa de dispensação, o paciente deverá ser orientado a retornar ao médico levando consigo a Carta de Justificativa de Não-inclusão (Anexo 3). Nesta deverá constar a justificativa de não fornecimento, ou seja, a observação de que não foi possível neste momento atender à solicitação, em função dos seguintes critérios do protocolo não preenchidos.

## **5. DESCRIÇÃO DO POP:**

### **5.1.DEFINIÇÕES DE TERMOS:**

Análogos de insulina: são moléculas semelhantes à insulina que resultam de modificações realizadas na sua estrutura em laboratório, com o objetivo de superar problemas observados com o uso clínico das insulinas NPH e Regular

Glargina: análogo de insulina de ação longa, com duração máxima de ação de 24 horas e sem pico de ação.

Degludeca: análogo de insulina de ação ultralonga, linear e estável, por mais de 24 horas.

Detemir: análogo de insulina de ação longa, com duração máxima de ação de 24 horas e pico de ação 6 a 8 horas após a administração, menos pronunciado do que o da NPH.

Asparte: análogo de insulina de ação ultrarrápida, com início de ação 5 a 10 minutos após a administração, pico de ação em 1 a 3 horas e duração máxima da ação de 4 a 6 horas.

Lispro: análogo de insulina de ação ultrarrápida, com início de ação em menos de 15 minutos após a administração, pico de ação em 30 a 90 minutos e duração máxima da ação de 4 a 6 horas.

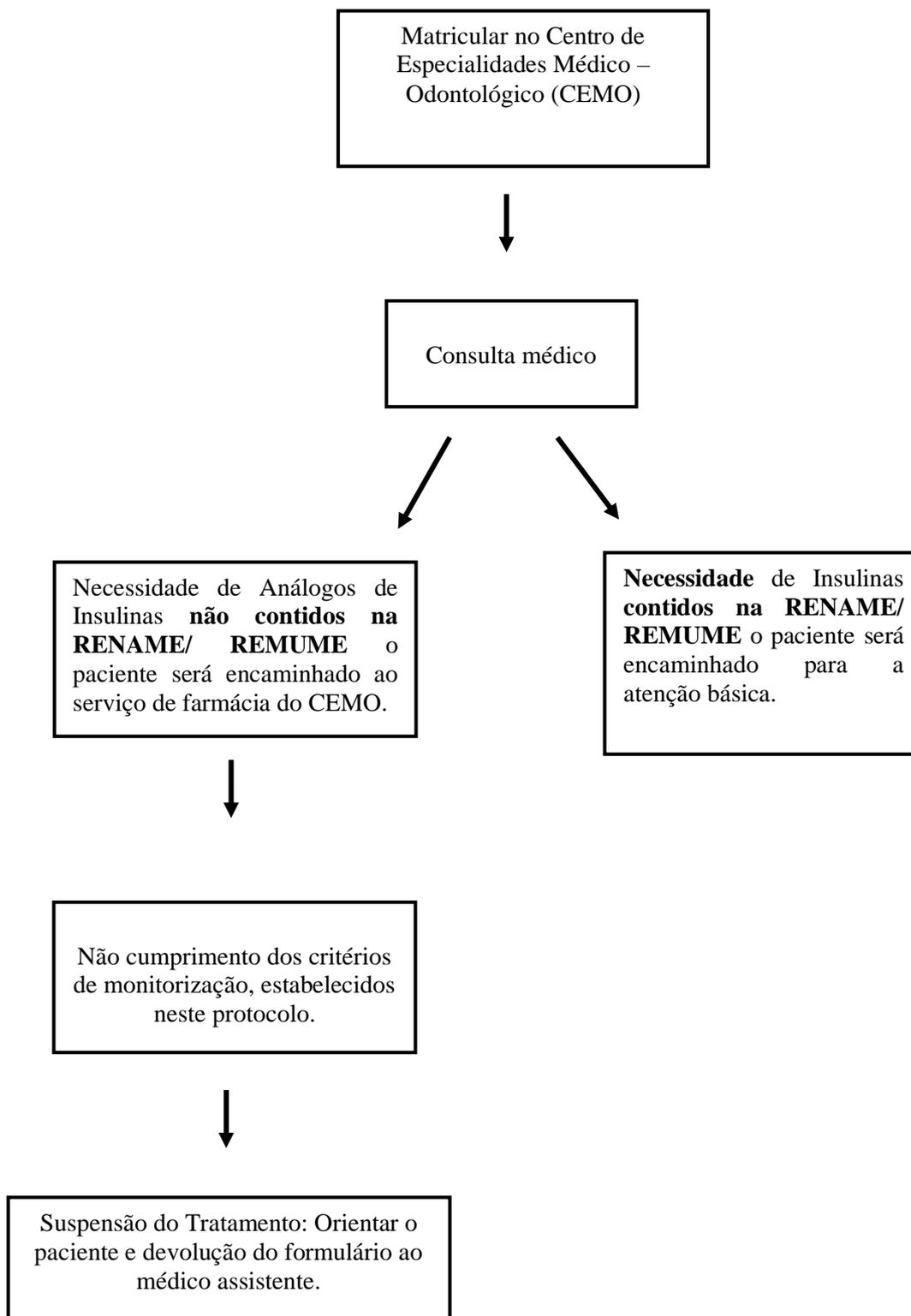
Glulisina: análogo de insulina de ação ultrarrápida, com início de ação em menos de 15 minutos após a administração, pico de ação em 30 a 90 minutos e duração máxima da ação de 4 a 6 horas.

Hemoglobina Glicada (A1C): a hemoglobina glicada reflete os níveis glicêmicos dos últimos 3 a 4 meses e corresponde à meia-vida das hemácias.

## **5.2. ATRIBUIÇÕES DAS EQUIPES E SEUS MEMBROS**

### **5.3. ROTINAS E FLUXOS**

Há a necessidade do paciente em realizar acompanhamento periódico junto à atenção básica por meio do programa HiperDia. Esse acompanhamento proporcionará eficácia no tratamento, melhores resultados e otimização do atendimento, com maior número de pacientes beneficiados.



#### **5.4. Do Atendimento no Serviço de Farmácia do CEMO**

A validade da prescrição médica para fins de dispensação será de 180 (cento e oitenta) dias. O laudo médico terá validade de 180 (cento e oitenta) dias. O cadastro no serviço de farmácia do CEMO estará condicionado aos critérios de inclusão descritos no subitem 4.1. O comprovante de residência deve conter o nome do paciente. Os pacientes que não possuem o comprovante com as especificações mencionadas deverão solicitar a visita social para fins de comprovação de residência, que deverá ser realizada pelo profissional assistente social desta SESMA, conforme ordem de demanda.

Para os pacientes que não possuem condições físicas para receberem os medicamentos no CEMO, deverão comprovar por meio de laudo médico e apresentar ao serviço de farmácia 02 (dois) familiares/ responsáveis pra tal recebimento, de posse da procuração (documento oficial).

A dispensação das insulinas análogas deverá ocorrer mensalmente, com quantitativo conforme prescrição médica.