



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO/NAT/TJES Nº 792/2021

Vitória, 22 de julho de 2021.

Processo nº [REDACTED]
impetrado por [REDACTED]
[REDACTED] representado
pela sua genitora [REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas do 2º Juizado Especial Criminal da Serra sobre o medicamento: **Diazóxido 25mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a Inicial o menor apresenta diagnóstico de hipoglicemia hiperinsulinêmica, hiperinsulinismo, CID-10 E15, E16.1, já tratada de forma paliativa, todavia, sem êxito. Desta forma, necessita fazer o uso diário, contínuo e por tempo indeterminado do medicamento Diazóxido 25mg.
2. Constam resumos de alta hospitalar do Vitória Apart Hospital datados de 23/01/21, 28/01/21 e 28/02/21, com informações de paciente com quadro de hipoglicemia não especificada, apresentando episódios diários de hipoglicemia sem causa definida, fraqueza, hipotonia. Exames sugerem hiperinsulinismo. Feito uso de glicose solução injetável e hidratação com soro glicosado.
3. Consta laudo médico emitido pela endocrinologista Dra. Mariana Pandolfi Pianna com relato de paciente com quadro de hiperinsulinismo desde os 7 meses de idade, apresentando hipoglicemias durante o dia apesar da dieta adequada, com necessidade de permanecer em internação hospitalar para manutenção da glicemia com soro venoso. Solicita o uso do medicamento diazóxido 25 mg de 8/8 h como tratamento de



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

primeira linha para hiperinsulinismo. Ressalta ainda que o uso do medicamento é necessário para manter o paciente normoglicêmico e prevenir sequelas neurológicas graves.

4. Consta LME com solicitação do medicamento Diazóxido 25 mg para paciente com hipoglicemia hiperinsulinêmica, bem como parecer da SESA/GEAF/CEFT com indeferimento da solicitação por se tratar de medicamento importado e sem registro na ANVISA.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Já a **Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013**, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), é a que regulamenta o elenco atual do CEAF.

4. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.

DA PATOLOGIA

1. A manutenção de adequados níveis glicêmicos é de vital importância em todas as idades, mas é particularmente crucial no período neonatal e na lactância. Nesses períodos, o tecido cerebral ainda não completamente maduro, marcado por intensa atividade metabólica e extremamente ávido por glicose, torna-se bastante sensível às reduções de níveis glicêmicos mesmo que fugazes.
2. A **hipoglicemia hiperinsulinêmica da infância (HHI)** é uma emergência no período neonatal. Após curtos períodos de jejum, o cérebro ávido por glicose corre o risco de ficar sem seu principal substrato energético.
3. Várias são as causas da HH. Essas podem ser congênitas, secundárias, associadas a síndromes genéticas ou associadas a doenças metabólicas. As formas secundárias no período neonatal são normalmente transitórias e se associam a presença de diabetes materno, asfixia ou incompatibilidade Rh.
4. Duas formas histológicas se apresentam nos casos de HH, com aumento no volume celular das células B pancreáticas, representando uma maior atividade biológica e



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

conhecida como adenomatose pancreática. A forma difusa, conhecida como **nesidioblastose**, apresenta todas as células B com o padrão histológico anteriormente descrito. Pode ser familiar ou esporádica e ser produto de mutação de transmissão recessiva ou dominante. Na forma focal, somente pequenas regiões do pâncreas, medindo de 2 a 10 mm, apresentam adenomatose. Esses casos são normalmente esporádicos.

DO TRATAMENTO

1. **Tratamento de suporte:** As crianças com HHI devem ser encaradas como gravemente enfermas e tratadas como tal. O risco de desenvolvimento de sequelas neurológicas e o risco de desenvolver sobrecarga cardiovascular por excesso de volume devem estar presentes na memória do médico-assistente. Crianças com HHI frequentemente são também portadoras de doença do refluxo gastroesofágico e também frequentemente são anoréticas a despeito dos elevados níveis de insulina circulantes. O quanto antes, acesso central confiável deve ser providenciado.
2. **Abordagem na urgência:** O nível glicêmico deve ser corrigido o mais rapidamente possível, principalmente no lactente pequeno. A medicação de escolha deve obviamente ser uma solução glicosada, preferencialmente em concentração tanto mais baixa quanto menor for a criança. Quando a situação clínica não permitir a infusão endovenosa, a solução glicosada pode ser infundida por via intraóssea ou subcutânea. Imediatamente após a infusão aguda de glicose, é de fundamental importância a manutenção do aporte de glicose para manutenção dos níveis glicêmicos. Também quando a situação clínica impedir a rápida obtenção de uma via endovenosa, pode ser usado Glucagon por via subcutânea, na dose de 0,5 a 1,0 mg. Essa medicação só apresenta resposta quando a criança tiver boa reserva de glicogênio e permite que alguns poucos minutos de normoglicemia sejam utilizados para conseguir acesso venoso.
3. **Tratamento inicial:** Após a instalação de infusão com glicose, deve-se fornecer a quantidade necessária para manter níveis glicêmicos próximos de 100 mg/dl, em



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

concentração adequada para evitar sobrecarga de volume. Em veia central, concentrações de até 50% podem ser utilizadas. Concomitantemente, também infusão endovenosa ou subcutânea contínua de Glucagon, com doses variando entre 1 e 20 ug/kg/hora, pode ser utilizada na tentativa de se utilizar menores concentrações de glicose, principalmente por veia periférica.

4. **Tratamento medicamentoso após a urgência: A droga de escolha nos casos de HHI é o diazóxido.** Essa medicação se liga aos canais KATP e os mantém abertos evitando a despolarização da membrana e consequente secreção de insulina pelas células B pancreáticas. Com exceção dos portadores de mutações inativadoras dos genes ABCC8 ou KCNJ11 e dos portadores das formas focais de HHI, todas as crianças com HHI respondem ao uso de diazóxido. Deve ser usado associado a clorotiazida, na dose de 7 a 10 mg/kg/dia, dividida em duas tomadas a cada 12 horas, por via oral. O tiazídico, além de proteger contra a sobrecarga de volume, também possui efeito hiperglicemiante e, dessa forma, age em sinergismo ao diazóxido. Pode provocar hiponatremia e hipocalcemia e, desse modo, os níveis séricos desses eletrólitos devem ser periodicamente monitorizados. Mesmo durante a utilização concomitante de diurético, extrema atenção deve ser dada à sobrecarga hídrica e eventualmente restrição de volume pode ser necessária. Devem-se manter doses suficientes das duas medicações para retirar o aporte endovenoso. Retirar a linha endovenosa após a completa estabilização do quadro, sem necessidade de medicação endovenosa.

4.1 O diazóxido funciona abrindo os canais KATP e suprimindo a liberação de insulina pela célula b. É considerada a droga de escolha pela possibilidade de uso por via oral, com exceção nos casos como mutação nos canais KATP. A utilização de glucagon e octreotide por via subcutânea contínua constitui a forma de terapia de segunda linha, especificamente naqueles casos em que não ocorre resposta ao diazóxido. Esses dois medicamentos permitem ainda o uso crônico e prolongado em nível ambulatorial.

4.2 Os glicocorticoides foram amplamente utilizados e ainda hoje a maioria dos serviços de neonatologia indica a utilização desse medicamento para os casos de



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

hipoglicemia neonatal, entretanto, seus efeitos colaterais e a possibilidade do uso do diazóxido fazem com que os glicocorticoides possam ser deixados de lado. Essa utilização, principalmente antes da coleta da amostra crítica, dificulta muito também a análise etiológica dos casos.

DO PLEITO

1. **Diazóxido 25mg:** O diazóxido funciona abrindo os canais KATP e suprimindo a liberação de insulina pela célula β . A dose utilizada varia de 5 a 20 mg/kg/dia, dividida em três tomadas a cada 8 horas, por via oral. Trata-se de um potente retentor hídrico e pode também provocar leucopenia, eosinofilia e hipertricose. **Indicado como droga de escolha nos casos de hipoglicemia hiperinsulinêmica da infância (HHI).**
2. Não foi localizado registro do medicamento na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. O medicamento **Diazóxido 25mg** não está padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação através do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não está contemplado em nenhum Protocolo do Ministério da Saúde.
2. Por ser considerada uma doença rara, não existe protocolo clínico e de tratamento específico para a **hipoglicemia hiperinsulinêmica da infância (HHI)**, sendo que o objetivo principal da terapia é a prevenção de sintomas neurológicos agudos e sequelas a longo prazo decorrentes de hipoglicemia prolongada e / ou recorrente. Hipoglicemias graves podem levar a piora do desenvolvimento cerebral, convulsões e até risco de morte. Ademais não há, ao medicamento pleiteado, substitutos padronizados na rede pública de saúde.
3. Cabe esclarecer que o medicamento ora pleiteado é importado e não possui registro na



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Entretanto conforme abordado no tópico “tratamento” do presente parecer técnico-científico, deve-se destacar que o diazóxido é considerado droga de escolha (primeira linha) nos casos de hipoglicemia hiperinsulinêmica da infância (HHI).

4. Frente ao exposto, considerando o diagnóstico de hipoglicemia com hiperinsulinismo (conforme documentação médica juntada aos autos), considerando que o tratamento de primeira linha é o diazóxido, sem substitutos com efeito semelhante disponível no SUS, considerando a necessidade da prevenção de sequelas a longo prazo (por exemplo, epilepsia, déficits cognitivos, microcefalia) e de hipoglicemia prolongada e / ou recorrente com sintomas neurológicos agudos (por exemplo, convulsão, letargia, coma) e considerando que as hipoglicemias podem ter repercussão clínica grave incluindo risco de morte, **este Núcleo entende que o medicamento ora pleiteado se constitui em uma opção terapêutica para tratamento do caso em tela.**



REFERÊNCIAS

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

FUCHS, Flávio Danni & WANNMACHER, Lenita. Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional. 3. ed.. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006. p. 578-9, 582-3.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

JUNIOR, R. D. L. J. ET AL. **Hipoglicemia hiperinsulinêmica da infância.** Arq Bras Endocrinol Metab. 2011;55/3. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v55n3/a01v55n3.pdf>>. Acesso em 22 julho 2021.

JUNIOR, R. D. L. J. ET AL. **Hipoglicemia hiperinsulinêmica da infância: Análise de dados clínicos de uma amostra brasileira.** Arq Bras Endocrinol Metab, v.56, n.9, p.666-671, 2012. Disponível em: <<http://www.producao.usp.br/bitstream/handle/BDPI/38055/S0004-27302012000900011.pdf?sequence=1>>. Acesso em 22 julho 2021.

DIAZOXIDO. Disponível em: <<http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Diazoxido.pdf>>. Acesso em 22 julho 2021.

Nota Técnica 2467. Disponível em: <https://www.cnj.jus.br/e-natjus/notaTecnica-dados-pdf.php?output=pdf&token=nt:2467:1589290833:7671818c0f0ec5c275820bb8bc0b97bb83457cec6964c6b2e1da742a4df61f03>. Acesso em 22 julho 2021.

NOTA TÉCNICA DE NÚMERO 66. Disponível em: <https://www.tjce.jus.br/wp-content/uploads/2018/01/DIAZOXIDOPROGLYCEM%C2%AE-PARA-TRATAMENTO-DE-HIPERINSULINISMO-CONG%C3%8ANITO.pdf>. Acesso em 22 julho 2021.

Hu S, Xu Z, Yan J, Liu M, Sun B, Li W, Sang Y. The treatment effect of diazoxide on 44 patients with congenital hyperinsulinism. J Pediatr Endocrinol Metab. 2012;25(11-12):1119-22. doi: 10.1515/jpem-2012-0224. PMID: 23329758. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23329758/>. Acesso em 22 julho 2021.