Nota Técnica 388626

Data de conclusão: 12/08/2025 15:28:05

Paciente

Idade: 14 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Guaíba/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 388626

CID: E16.8 - Outros transtornos especificados da secreção pancreática interna

Diagnóstico: Outros transtornos especificados da secreção pancreática interna (E16.8)

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DIAZÓXIDO

Via de administração: VO

Posologia: diazóxido 25 mg, 6 comprimidos ao dia, uso contínuo.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não informado

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: DIAZÓXIDO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Não há alternativa disponível para tratamento de manutenção a nível ambulatorial.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DIAZÓXIDO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DIAZÓXIDO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia:

-

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DIAZÓXIDO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O diazóxido, um derivado tiazídico não diurético, atua bloqueando os receptores de sulfoniluréia nas células ? pancreáticas, resultando na abertura dos canais de potássio e na consequente redução da liberação de insulina, reduzindo a ocorrência de episódios hipoglicêmicos; cabe destacar que aqueles pacientes com HC devido a mutação específica no canal K+/ATP não respondem ao tratamento com esse medicamento (3,8). O diazóxido é o medicamento de primeira linha para o tratamento do hiperinsulinismo e o único agente farmacológico aprovado para o hiperinsulinismo pela agência americana (FDA, do inglês Food and Drug Administration), e aprovado para comercialização em território nacional pela agência brasileira (ANVISA), embora não para o uso pretendido.

Dada a severidade da condição e ausência de tratamentos aprovados para seu manejo, a execução de estudos clínicos comparados fica comprometida. Estão disponíveis, no entanto, estudos observacionais que versam sobre a eficácia e segurança da tecnologia pleiteada, conforme apresentamos a seguir.

Uma recente revisão sistemática com metanálise, publicada em 2021, teve como objetivo investigar a eficácia e segurança do diazóxido para o tratamento da hipoglicemia hiperinsulinêmica (8). Para tanto, foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane. Os achados foram sumarizados, o tamanho do efeito combinado e seu intervalo de confiança de 95% foram calculados. Um total de 6 estudos de coorte, envolvendo 1.142 participantes, preencheram os critérios de inclusão. Entre os estudos de coorte, a estimativa combinada da taxa de resposta da terapia com diazóxido foi de 71% (IC95% 50% a 93%; P<0,001). Os eventos adversos comuns foram hipertricose (45%), retenção de líquidos (20%), sintomas gastrintestinais (13%), edema (11%) e neutropenia (9%). Outros eventos adversos incluíram hipertensão pulmonar (2%) e trombocitopenia (2%). Os autores concluíram que o diazóxido foi potencialmente útil no tratamento da condição; no entanto, apresentou eventos adversos que exigem monitoramento cuidadoso.

Uma segunda revisão sobre o tema, publicada em 2015, levantou dados sobre o tratamento a longo prazo do hiperinsulinismo congênito (9). Não foram localizados ensaios clínicos randomizados e controlados, apenas relatos e séries de casos, totalizando 619 pacientes. Destes, 84% receberam tratamento com diazóxido. A duração média do tratamento com o medicamento até a remissão foi de 57 meses. O evento adverso mais frequente relacionado ao uso do diazóxido foi hipertricose. Além deste, foram relatados retenção de fluidos e desequilíbrios eletrolíticos, sintomas gastrintestinais, cardiotoxicidade, insuficiência renal, reação anafilática e supressão medular. Contudo, a relação causal entre o uso do diazóxido e eventos adversos graves, a exemplo da insuficiência cardíaca, foi de baixa magnitude (3,7%) e não permite qualquer assunção causal absoluta.

Por fim, citamos estudo coorte retrospectivo, publicado em 2018, que avaliou dados de prontuários de crianças com hiperinsulinismo tratadas com diazóxido, a fim de investigar a prevalência de eventos adversos e fatores clínicos associados ao tratamento (10). Os desfechos avaliados foram: hipertensão pulmonar, edema, neutropenia, trombocitopenia e hiperuricemia. De um total de 295 pacientes, 4,7% apresentaram pelo menos um ecocardiograma com evidência de hipertensão pulmonar; e 18% com edema; 15,6% foram diagnosticadas com neutropenia; 4,7% com trombocitopenia e 5% com hiperuricemia.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
DIAZÓXIDO	1 caixa - comprimidos 100 mg	1003 (conjuntos de 8 decaixas)	R$ 13.457,00	R$ 40.371,00

*Valor para 8 caixas, conforme orçamento anexado nos autos.
O diazóxido está registrado na ANVISA apenas na apresentação injetável, para uso intravenoso, indicado para a redução emergencial da pressão arterial na hipertensão aguda ou grave, não maligna e maligna, de pacientes adultos e pediátricos hospitalizados. A apresentação para uso via oral, na forma farmacêutica de suspensão oral, apesar de não estar registrada na agência sanitária brasileira detém autorização emitida por esta agência permitindo sua importação em caráter excepcional. Uma vez não sendo registrado para comercialização em território nacional, o produto não está sujeito à regulação de preços, conforme Lei nº 10.742/2003. Por esse motivo, utilizou-se o orçamento anexado ao processo (pdf5e6, Evento 201, OUT7, Página 1), datado de 18/03/2025, para a elaboração da tabela acima, no qual estão incluídos no valor da proposta os demais custos, como serviço e logística.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Redução de eventos hipoglicêmicos.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: DIAZÓXIDO

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: A parte autora tem uma doença rara, crônica e de etiologia genética, potencialmente associada a importantes sequelas neurológicas. Embora as evidências disponíveis quanto à eficácia, efetividade e segurança do tratamento com diazóxido em pacientes com a condição da parte autora provenham de estudos observacionais, cabe destacar que trata-se de condição grave, que implica em risco iminente ao desenvolvimento e sobrevivência da paciente, não restando outra alternativa para seu tratamento.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia. Pediatr Clin North Am. 2015;62:1017–1036. doi: 10.1016/j.pcl.2015.04.010. PMID: 26210630.
2. Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2014;19:57–68. doi: 10.6065/apem.2014.19.2.57. PMID: 25077087.
3. Yorifuji T, Horikawa R, Hasegawa T, Adachi M, Soneda S, Minagawa M, Ida S, Yonekura T, Kinoshita Y, Kanamori Y, et al. Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. Clin Pediatr Endocrinol. 2017;26:127–152. doi: 10.1297/cpe.26.127. Cited: in: : PMID: 28804205.
4. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, Levitsky LL, Murad MH, Rozance PJ, Simmons RA, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and

Children. J Pediatr. 2015;167:238–245. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.057. Cited: in: : PMID: 25957977.
5. Sweet CB, Grayson S, Polak M. Management strategies for neonatal hypoglycemia. J Pediatr Pharmacol Ther. 2013;18:199–208. doi: 10.5863/1551-6776-18.3.199. PMID: 24052783.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. – Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
7. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – DGITS/SCTIE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório n° 109: Procedimentos laboratoriais para diagnóstico de doenças raras associadas a anomalias congênitas na tabela SUS. 2014.
8. Chen X, Feng L, Yao H, Yang L, Qin Y. Efficacy and safety of diazoxide for treating hyperinsulinemic hypoglycemia: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021;16:e0246463. doi: 10.1371/journal.pone.0246463. PMID: 33571197.
9. Welters A, Lerch C, Kummer S, Marquard J, Salgin B, Mayatepek E, Meissner T. Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:150. doi: 10.1186/s13023-015-0367-x. PMID: 26608306.
10. Herrera A, Vajravelu ME, Givler S, Mitteer L, Avitabile CM, Lord K, De León DD. Prevalence of Adverse Events in Children With Congenital Hyperinsulinism Treated With Diazoxide. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:4365–4372. doi: 10.1210/jc.2018-01613. PMID: 30247666.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme primeiro laudo médico (pdf1e2, Evento 3, PROCJUDIC1, Página 29), trata-se de paciente lactente, com 1 ano e 8 meses à época da investigação inicial, portador de epilepsia (convulsões) há cerca de 8 meses, em uso de anticonvulsivantes. Apresentou internação prévia, em abril de 2013, no Hospital da Criança Santo Antônio, por crise convulsiva, estando em seguimento com neurologista pediátrico. Segundo relato materno, desde os 6 meses de idade apresentava comportamento alterado, com sono excessivo, agitação e irritabilidade. Em agosto de 2013, foi admitida na emergência do Hospital Moinhos de Vento por novo episódio convulsivo, ocasião em que foi evidenciada hipoglicemia significativa (HGT de 20), necessitando de taxa de infusão contínua de glicose (TIG) de 10 para manutenção da glicemia. Conforme complementação do laudo médico, apresentava hipoglicemia persistente e foi diagnosticado com hiperinsulinismo-hiperamonemia, caracterizado por níveis elevados de amônia sérica e hiper-resposta de insulina e peptídeo C durante hipoglicemia. Em exames realizados em 27/08/2013, evidenciou-se glicemia de 28 mg/dL, pH venoso de 7,37, ácido lático de 22,1 mg/dL, amônia de 60 micromol/L, ácidos graxos livres normais, peptídeo C de 2,97 ng/mL e insulina de 23 mU/L, confirmando o diagnóstico.
Em 29/06/2023, conforme prescrição médica (pdf5e6, Evento 166, OUT2, Página 1), houve a substituição da formulação líquida para comprimidos de diazóxido 25 mg, com orientação de uso de 2 comprimidos pela manhã e 4 comprimidos à noite.

Em laudo atualizado (pdf5e6, Evento 208, LAUDO2, Página 1), datado de 24/03/2025, constam majoritariamente as mesmas informações descritas no laudo de 2013, referentes ao início dos sintomas, sem inclusão de dados clínicos recentes da parte autora. No entanto, informa-se que, na atual fase de adolescência, iniciou-se a transição do diazóxido da formulação líquida para comprimidos. Também é mencionado que, ao longo do acompanhamento, foi realizada testagem genética para variantes associadas ao hiperinsulinismo, sendo identificada uma variante rara no gene KCNQ1 chr11:2.591.864 G > A (p.Val162Met CCDS7736.1), em heterozigose.

O hiperinsulinismo representa um conjunto de desordens heterogêneas sob os aspectos genético-molecular, fisiopatológico, morfológico e clínico. É definido pela secreção inapropriada de insulina para um dado nível de glicemia, associada à supressão inadequada da secreção de insulina quando a glicose plasmática encontra-se em situação de baixa concentração (1). É um distúrbio do pâncreas, relacionado à presença de um conjunto de mutações genéticas, incluindo aquelas que desencadeiam alterações dos canais iônicos de potássio ATP dependentes (K+/ATP) localizados na superfície da membrana celular das células ?, de modo difuso, e que pode comprometer parte, ou todo o funcionamento do pâncreas; independente da magnitude deste comprometimento, resulta na secreção inapropriada de insulina e consequente hipoglicemia grave e persistente (1,2).

O hiperinsulinismo congênito (HC) foi descrito inicialmente na década de 1950, e ocorre, a nível mundial, com uma frequência que varia de 1/27.000 a 1/50.000 nascidos vivos. Antigamente chamado nesidioblastose ou hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente da infância (HHPI), é uma condição rara e potencialmente letal em recém-nascidos e em crianças. Os recém-nascidos apresentam risco aumentado de hipoglicemia em relação aos adultos, devido à elevada taxa de utilização de glicose, uma vez que possuem massa cerebral proporcionalmente maior com relação ao tamanho corporal. O diagnóstico precoce, a introdução urgente do tratamento e a prevenção de futuros episódios de hipoglicemia são de fundamental importância para a proteção do cérebro em desenvolvimento da carência de glicose (1–3).

O HC é a principal causa de hipoglicemia persistente em bebês e crianças. A secreção desregulada de insulina leva a hipoglicemia recorrente grave e suprime a produção de corpos cetônicos, um combustível alternativo crucial para o cérebro. Essas anormalidades metabólicas resultam em um alto risco de danos cerebrais e sequelas neurológicas subsequentes, como atrasos no desenvolvimento e epilepsia (3,4). O diagnóstico do HC depende idealmente da análise dos dados clínicos, laboratoriais, morfológicos e genético-moleculares.

No que se refere ao seu tratamento, é importante notar que seu objetivo é prevenir a hipoglicemia por meio do uso de terapia médica adequada, que inclui uso de agentes inibidores da secreção da insulina e promotores da hiperglicemia. O objetivo é manter a glicemia maior que 45 mg/dL antes de cada dieta. Em casos específicos, onde existe acometimento de apenas parte do pâncreas, o tratamento pode ser cirúrgico, a partir da ressecção da porção acometida desta glândula. Os testes genéticos e as técnicas de imagem avançadas permitiram abordagens mais personalizadas para o tratamento, resultando em melhores resultados (3–5).

O manejo do HC no sistema público está previsto nos moldes da Linha de Cuidado para Doenças Raras (6), enquanto uma condição relacionada a erros inatos do metabolismo (EIM). Cada vez mais tem-se percebido avanço na disponibilidade de recursos para diagnóstico e tratamento das doenças raras no Brasil. Prova disso foi a incorporação da avaliação diagnóstica, procedimentos laboratoriais e aconselhamento genético para doenças raras, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (7). Contudo, alternativas terapêuticas e protocolos específicos para cada condição ainda são escassos.