

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** Vara Única

**COMARCA:** Itaguara

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2023.0004151

**IDADE:** 86 anos

**Sexo:** feminino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** Diabetes Mellitus tipo 2

**PEDIDO DA AÇÃO:** Trayenta® (Linagliptina) 5 mg; FORXIGA® (Dapagliflozina) 10 mg; Tresiba® (Insulina Degludeca) e Fiasp® (Insulina Asparte)

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:**

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicita informações técnicas acerca dos procedimentos disponibilizados para o caso como o dos presentes autos, encaminhando em anexo cópia escaneada da inicial e dos documentos imprescindíveis, solicitando resposta no prazo de 48 (quarenta e oito) horas.

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente idosa com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de longa data com complicações circulatórias periféricas (passado de amputação de quirodáctilo). Foi feita proposta atual de tratamento farmacológico com o uso contínuo de dapagliflozina 10 mg/dia, linagliptina 05 mg/dia e insulinas análogas degludeca 08 UI/dia e asparte 03UI + 04 UI + 03 UI/dia, por tempo indeterminado. No item 12 do relatório de judicialização, consta que a paciente não obteve controle/adesão com o uso da insulina humana NPH (regularmente disponível na rede pública).

O relatório apresentado veio desacompanhado de elementos técnicos objetivos essenciais para a elaboração de um parecer sobre refratariedade terapêutica de doença de evolução crônica, como é o caso da diabetes mellitus, cujo sucesso terapêutico depende de adesão do paciente a

abordagem multidisciplinar a longo prazo.

O histórico com os resultados dos exames do monitoramento dos níveis de glicose no sangue, realizados ao longo do tempo, é necessário para a avaliação da resposta terapêutica alcançada previamente, frente às terapêuticas já utilizadas, e também para a avaliação da imprescindibilidade ou não de tratamento farmacológico específico.

Os resultados dos exames do monitoramento glicêmico (glicemia de jejum, glicemia capilar e hemoglobina glicada) porventura realizados ao longo do tempo, são evidências necessárias para corroborar / fundamentar a solicitação / prescrição de terapêutica farmacológica específica, em substituição às alternativas farmacológicas regularmente disponíveis na rede pública.

**Diabetes mellitus (DM)** é um importante e crescente problema de saúde pública para todos os países, independentemente do seu grau de desenvolvimento. As estimativas indicam que se as tendências atuais persistirem, o número de pessoas com diabetes para o ano de 2045 será superior a 628,6 milhões, e que cerca de 79% desses casos vivem em países em desenvolvimento, nos quais espera-se ocorrer o maior aumento dos casos de diabetes nas próximas décadas.

Tanto a frequência de novos casos (incidência), como a prevalência dos casos existentes, são informações importantes para o conhecimento da carga que o diabetes representa para os sistemas de saúde. Portanto, torna-se essencial a otimização dos serviços e tecnologias a serem disponibilizados aos portadores de diabetes mellitus, para direcionar de forma racional os recursos a serem utilizados no contexto desta importante condição clínica. O Tratamento integral da população diabética gera alto impacto no orçamento do sistema público de saúde.

Diabetes mellitus é uma doença de alta complexidade e multifatorial, sendo caracterizada como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia. O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) são doenças heterogêneas nas quais a

apresentação clínica e a progressão da doença podem variar consideravelmente. O DM2 é o tipo mais comum, representa 90-95% de todos os diabetes, e ocorre a partir da perda progressiva da massa e função das células  $\beta$  pancreáticas em conjunto com a resistência a insulina, devido a complexo mecanismo de caráter genético e ambiental. O risco de desenvolver DM2 aumenta com a idade, obesidade e falta de atividade física.

*“Pessoas com diabetes tipo 2 podem ter níveis de insulina que parecem normais ou elevados, mas, a falha em normalizar a glicose no sangue reflete um defeito relativo na secreção de insulina estimulada pela glicose. Assim, a secreção de insulina é defeituosa nesses indivíduos é insuficiente para compensar a resistência à insulina. A resistência à insulina pode melhorar coma redução de peso, atividade física e/ou tratamento farmacológico da hiperglicemia, mas, raramente é restaurada ao normal. Intervenções recentes com dieta e exercícios intensivos ou perda de peso cirúrgica levaram à remissão do diabetes”.*<sup>(6)</sup>

A abordagem do paciente com diabetes requer a adoção de diversas práticas desde o diagnóstico até a integralidade do cuidado. *“O tratamento do diabetes consiste na terapia medicamentosa e não-medicamentosa. O principal objetivo da terapia medicamentosa é de tentar normalizar os parâmetros metabólicos, como a glicemia, para reduzir o risco de complicações a longo prazo”.*

A probabilidade de sucesso no tratamento do diabetes mellitus depende da implementação concomitante das várias modalidades de intervenções: estratégias educacionais (educação em saúde, alimentação e atividade física), estratégias de automonitorização e estratégias farmacológicas. Tal objetivo não é alcançado através de nenhuma medida terapêutica específica isolada.

O sucesso no tratamento do DM é consequência/fruto de abordagem multidisciplinar, não é resultado de uma única intervenção, seja ela farmacológica ou não, é fruto da adesão regular e contínua do paciente a todas as medidas terapêuticas propostas (plano alimentar, prática regular de

atividade física, uso regular de terapia farmacológica apropriada, associada ou não à insulino terapia).

*Aspectos fundamentais do tratamento do diabetes incluem a promoção de comportamentos saudáveis, por meio de terapia nutricional médica, atividade física e apoio psicológico, bem como controle de peso e aconselhamento sobre abuso de tabaco/substâncias, conforme necessário. Isso geralmente é fornecido no contexto da educação e apoio ao autogerenciamento do diabetes (DSMES).<sup>(5)</sup>*

Programa de educação e suporte para autogerenciamento de diabetes (DSMES). A DSMES é uma intervenção chave, tão importante para o plano de tratamento quanto a seleção da farmacoterapia. É importante ressaltar que o DSMES é adaptado ao contexto do indivíduo, que inclui suas crenças e preferências.<sup>(5)</sup>

*Evidências de alta qualidade mostraram consistentemente que o DSMES melhora significativamente o conhecimento, os níveis glicêmicos e os resultados clínicos e psicológicos, reduz as internações hospitalares e a mortalidade por todas as causas e é custo-efetivo. O DSMES é fornecido por meio de programas educacionais estruturados fornecidos por especialistas treinados em cuidados e educação em diabetes (denominados DCES nos EUA; doravante referidos como educadores em diabetes) que se concentram particularmente no seguinte: comportamentos de estilo de vida (alimentação saudável, atividade física e controle de peso), comportamento de tomar medicamentos, automonitoramento quando necessário, autoeficácia, enfrentamento e resolução de problemas.<sup>(5)</sup>*

Entre os pacientes com DM2 há um largo espectro clínico de disfunção das células  $\beta$ , índice de massa corporal e resistência à ação da insulina endógena, o que requer uma escolha cuidadosa das várias opções de terapêuticas farmacológicas disponíveis, conforme a fase evolutiva da doença, e a presença ou não de complicações e comorbidades.

A escolha do(s) medicamento(s) deve levar em consideração: mecanismos de resistência à insulina; falência progressiva das células  $\beta$ ,

estado geral e idade do paciente; obesidade; presença de múltiplos transtornos metabólicos; comorbidades presentes, complicações secundárias ao diabetes, principalmente doença renal crônica diabética e doença cardiovascular; valores das glicemias de jejum e pós-prandial, bem como HbA1c; eficácia do medicamento; risco de hipoglicemia; possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e contraindicações; custo do medicamento; preferência do paciente.

No DM2, ocorre perda progressiva da reserva secretória da célula  $\beta$ , o que resulta em aumento progressivo da utilização terapêutica de insulina exógena ao longo de sua história natural. Na fase evolutiva mais tardia da DM2, em que há tendência à insulinopenia, o paciente deve receber reposição de insulina exógena.

Nessa fase, um agente oral sensibilizador combinado com insulinização costuma reduzir as doses de insulina e auxiliar na melhora do controle metabólico. *“Essa postura terapêutica de estímulo à insulinoterapia oportuna e de prevenção da inércia clínica por parte do médico é adotada e recomendada pela Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD”*.

A necessidade de prescrição de insulina, combinada ou não com agentes anti-hiperglicemiantes, aumenta progressivamente à medida que se prolonga o tempo de evolução da doença. Algumas vezes a introdução de insulina é protelada por muitos anos além do ponto em que sua indicação já estaria estabelecida, seja por inércia terapêutica dos médicos, ou por aversão ao ganho de peso e risco de hipoglicemia, ou à não aceitação pelo paciente.

O retardo na prescrição de insulina, quando indicada, expõe o paciente às complicações micro e macrovasculares decorrentes do mau controle metabólico a longo prazo. Com os anos de evolução do DM2, ocorre redução da secreção de insulina com falha na monoterapia e/ou combinação de agentes orais com mecanismos de ação diferentes.

O **SUS** possui protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento do DM2, e disponibiliza através do componente básico de assistência farmacêutica, opções de terapêuticas farmacológicas protocolares

eficazes para o tratamento de todas as fases evolutivas do diabetes mellitus. Disponibiliza medicamentos antidiabéticos orais das classes das: sulfonilureias (Glibenclamida 05 mg/comp. e Gliclazida 30 e 60 mg/comp.), biguanidas (Cloridrato de metformina 500 e 850 mg/comp.); e mais recentemente da classe dos medicamentos inibidores da SGLT2i (Dapagliflozina 10 mg/comp.), este último sob critérios em protocolo. Além dos fármacos antidiabéticos orais, o sistema público disponibiliza também as insulinas (humana regular e NPH 100 UI/ml).

O DM2 é uma doença de característica progressiva, de modo que, com a evolução da afecção, é necessária a introdução de insulino terapia. *Não existe antidiabético oral mais eficiente que a insulina, mesmo que exógena. A insulino terapia é a terapia final da DM2. Se houve fracasso com o uso da insulina, isso é sinal de que outros fatores estão interferindo com o sucesso do tratamento, e que esses fatores precisam ser identificados e corrigidos. A introdução da insulina é indicada para o tratamento da hiperglicemia quando há falha no controle glicêmico, com o tratamento farmacológico otimizado por meio de agentes antidiabéticos orais.* Quando indicada, sua introdução não deve ser retardada.

No tratamento farmacológico do DM2, as diretrizes atuais recomendam a associação de fármacos que trazem além do benefício do controle da glicemia, benefícios / efeitos cardioprotetores e nefroprotetores.

Os benefícios demonstrados para indivíduos de alto risco com doença cardiovascular aterosclerótica (DCV), insuficiência cardíaca (IC), ou doença renal crônica (DRC) proporcionada pelos agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RA) e inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2i) proporcionam um progresso importante no tratamento destinado a reduzir a progressão e a carga do diabetes e suas complicações. Esses benefícios são amplamente independentes de seus efeitos redutores de glicose. Esses tratamentos foram inicialmente introduzidos como agentes redutores de glicose, mas agora também são prescritos para proteção de órgãos.<sup>(5)</sup>

Os SGLT2i são medicamentos orais que reduzem a glicose plasmática aumentando a excreção urinária de glicose. Eles têm eficácia glicêmica intermediária a alta, com menor eficácia glicêmica em taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) mais baixa. No entanto, seu escopo de uso se expandiu significativamente com base em estudos de resultados cardiovasculares e renais. Estudos de resultados cardiovasculares demonstraram sua eficácia na redução do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), morte cardiovascular, infarto do miocárdio, hospitalização por insuficiência cardíaca (HHF) e mortalidade por todas as causas, além de melhorar os resultados renais em indivíduos com diabetes tipo 2 com um risco estabelecido/alto de DCV.<sup>(5)</sup>

**Forxiga® (Dapagliflozina 10 mg):** medicamento disponível na rede pública através do componente especializado de assistência farmacêutica, sob protocolo. Pertence à classe dos inibidores do SGLT2i (inibidor do cotransportador de sódio-glicose<sup>2</sup>). Atua inibindo os receptores renais SGLT2, consequentemente levando a perda de glicose pela urina. A dapagliflozina bloqueia a reabsorção da glucose filtrada pelo segmento S1 do túbulo renal, reduzindo eficazmente a concentração da glicemia de forma independente da glicose e da insulina. Reduz a HbA1C em 0,5 a 1%. Pode gerar perda ponderal discreta (2 a 3 kg).

Os critérios do protocolo do SUS para fornecimento da dapagliflozina foram ampliados para pacientes com DM2, com necessidade de segunda intensificação de tratamento farmacológico e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos, além do fornecimento para pacientes acima de 65 anos e com DCV estabelecida, que não conseguiram controle adequado em tratamento otimizado com metformina e sulfonilureia. Como doença cardiovascular estabelecida, entende-se: infarto agudo do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia prévia das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico prévio, ataque isquêmico transitório prévio e insuficiência cardíaca com fração de

ejeção abaixo de 40%.

**Trayenta® (Linagliptina 5 mg):** Medicamento não disponível na rede pública. É um antidiabético oral da classe dos inibidores da dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4). É uma opção de terapia farmacológica utilizada quando os níveis de glicose não podem ser adequadamente controlados por meio de dieta alimentar, exercícios físicos e redução de peso. Pode ser associada a outros antidiabéticos orais que não estimulam a secreção de insulina e pode ser associada à metformina quando os níveis glicêmicos não podem ser adequadamente controlados por meio de dieta alimentar, exercícios físicos e uso de glimepirida ou metformina em monoterapia. Também pode ser utilizada em associação com insulina.

**Tresiba® (Insulina Degludeca):** Desenvolvida pelo laboratório Novo Nordisk, é uma insulina análoga de ação ultralonga, que é liberada continuamente no organismo, possibilitando flexibilidade do horário de aplicação em ocasiões quando não for possível usar a insulina no mesmo horário do dia. O análogo degludeca é formado pela modificação da insulina humana por acetilar DesB30 no grupo e-amino de LysB29 com ácido hexadecadioico via um ligante g-L-glutamato.

A insulina degludeca permanece em depósito solúvel no tecido subcutâneo, sendo lenta e continuamente absorvida na circulação, resultando em ausência de picos, baixa variabilidade dos níveis insulinêmicos e duração de ação de até 42 horas, e é indicada para pacientes a partir de 1 ano de idade permitindo aplicação diária sem horário específico, desde que com mais de 8 h de intervalo após a última aplicação. A insulina degludeca deve ser administrada associada com insulina de ação rápida, para cobrir as necessidades de insulina prandial e de correção. A dose de degludeca deve ser ajustada de acordo com as necessidades individuais dos pacientes. É recomendado otimizar o controle glicêmico pelo ajuste de dose de acordo com a glicemia de jejum, entre as refeições e no período de sono.

**Fiasp® (Insulina Asparte):** (insulina análoga de ação rápida), cada mL da suspensão injetável contém 100 U de insulina asparte (30% de insulina

asparte solúvel e 70% de insulina asparte protaminada) equivalente a 3,5 mg, produzida por tecnologia de DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*. É uma suspensão bifásica de insulina asparte solúvel (insulina análoga de ação rápida) e insulina asparte protaminada (insulina análoga de ação intermediária). Insulina asparte é equipotente à insulina humana regular considerando-se a base molar.

As insulinas análogas (ação rápida e prolongada) foram incorporadas ao SUS somente para tratamento do DM tipo 1, sob indicação específica / critérios de inclusão previstos em protocolo. As insulinas análogas não estão disponíveis para o tratamento do DM2 na rede pública. Para o tratamento do DM2 estão disponíveis somente a insulina humana NPH e regular.

*No tratamento do DM2, apesar de os análogos de ação prolongada ocasionarem menor variabilidade glicêmica e diminuição do risco de hipoglicemia (principalmente noturna), há poucas diferenças de controle glicêmico de longo prazo (níveis de HbA1c) entre essas insulinas e a NPH.(7)*

As informações apresentadas não revelam elementos técnicos objetivos que permitam afirmar imprescindibilidade / necessidade de substituição das insulinas humanas convencionais (NPH e regular) pela combinação específica de insulinas análogas requeridas (Tresiba® (Insulina Degludeca) e Fiasp® (Insulina Asparte).

A terapêutica farmacológica específica requerida representa uma opção para o manejo farmacológico do DM2. Porém, não representa a única opção eficaz e segura. O sucesso terapêutico é fruto da adesão regular e contínua do paciente a todas as medidas terapêuticas propostas conjuntamente (plano alimentar, prática regular de atividade física, uso de antidiabéticos orais em monoterapia ou em combinação, e/ou associados à insulinoterapia exógena).

Os comportamentos de saúde devem sempre ser reavaliados e abordados quando as metas glicêmicas não são atingidas e quando novas farmacoterapias ou intervenções são indicadas / iniciadas. A atividade física melhora o controle glicêmico e é um componente essencial do controle do

DM2. Em todos os momentos do tratamento é essencial reavaliar aderência ao uso diário e técnica de aplicação de insulina, já que omissões de doses e erros de aplicação são extremamente comuns.

*“As metas SMART (específicas, mensuráveis, atingíveis, relevantes, baseadas no tempo) são mais eficazes para alcançar a mudança de comportamento do que as recomendações inespecíficas. Uma abordagem “tudo ou nada” relacionada a metas comportamentais deve ser evitada, pois qualquer melhoria nos comportamentos saudáveis pode ter um impacto positivo no diabetes. O automonitoramento das conquistas (por exemplo, monitoramento da atividade física e medição do peso) é crucial para atingir as metas de comportamento de saúde”.*<sup>(5)</sup>

Não foram apresentados elementos técnicos que indiquem refratariedade e/ou contraindicação às alternativas farmacológicas regularmente disponíveis na rede pública. Não foi identificada condição clínica que indique imprescindibilidade de uso específico da combinação dos fármacos requeridos, em detrimento das opções farmacológicas regularmente disponíveis na rede pública para o tratamento farmacológico do DM2.

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

- 1) RENAME 2022.
  - 2) Portaria nº 16 de 29 de abril de 2020. Torna pública a decisão de incorporar a dapagliflozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 e de não incorporar a empagliflozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.
  - 3) Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes - SBD 2022.
  - 4) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellitus Tipo 2, Ministério da Saúde, 2020.  
[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20201113\\_pcdt\\_diabete\\_melito\\_tipo\\_2\\_29\\_10\\_2020\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20201113_pcdt_diabete_melito_tipo_2_29_10_2020_final.pdf)
  - 5) Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes 2023. Diabetes Care 2023;46 (Suppl. 1):S5–S9 | <https://doi.org/10.2337/dc23-SREV>
- Relatório de Consenso. 28 de setembro de 2022. Manejo da hiperglicemia no

diabetes tipo 2. Um relatório de consenso da American Diabetes Association (ADA) e da European Association for the Study of Diabetes (EASD).

<https://doi.org/10.2337/dci22-0034>

<https://diabetesjournals.org/care/article/45/11/2753/147671/Management-of-Hyperglycemia-in-Type-2-Diabetes> Acesso em 31/05/2023.

6) Classificação e diagnóstico de diabetes: padrões de atendimento em diabetes – 2023. *Diabetes Care* 2023;46 (Suplemento\_1):S19–S40.

<https://doi.org/10.2337/dc23-S002>

7) Uso de Insulina no Diabetes Tipo 2, Centro de Telessaúde, Hospital das Clínicas da UFMG. [www.telessaude.hc.ufmg.br](http://www.telessaude.hc.ufmg.br)

8) Tratamento farmacológico da hiperglicemia no diabetes tipo 2. Simeon I. Taylor, Zhinous Shahidzadeh Yazdi e Amber L. Beitelshees. Publicado em 19/01/2021. <https://doi.org/10.1172/JCI142243>

9) Linha Guia de Diabetes Mellitus, Secretaria de Estado de Saúde do Paraná, 2018.

<http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/linhaguiadiabetes2018.pdf>

10) Fármacos para o Tratamento do Diabetes Tipo II: Uma visita ao Passado e Um olhar para o Futuro. *Rev. Virtual Quim.* Vol. 9, nº 2, 514-534, 2017.

11) Diabetes Mellitus Tipo 2: Insulinização. *Autoria: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Associação Brasileira de Nutrologia.* Março/2011.

**V – DATA:**

27/07/2023

NATJUS – TJMG