

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**SOLICITANTE:** MM. Juiz de Direito Dr. Vinícius Pereira de Paula

**PROCESSO N.º:** 50029103420218130003

**CÂMARA/VARA:** 1ª Vara Cível, Criminal e da Infância e Juventude

**COMARCA:** Abre Campo

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**REQUERENTE:** MDGDV

**IDADE:** 71 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** Saxagliptina + Dapagliflozina, Stanglit® (pioglitazona 30 mg)

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** E 11

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Como opção terapêutica substituta à alternativa terapêutica disponível na rede pública - SUS

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 18304

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2021.0002560

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicita informações técnicas acerca dos medicamentos/procedimentos postulados, bem como de sua pertinência em relação à patologia apontada, tratamento prescrito e competência administrativa para a sua disponibilização.

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 estabelecido há 04 anos, com relato de intolerância ao uso de metformina (diarreia), e contra indicação ao uso de sulfonilureias, pelo risco elevado de hipoglicemia. Foi indicado o uso contínuo de saxagliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg, e pioglitazona 30 mg 01 comprimido/dia.

Não foram apresentados dados do histórico da evolução clínica da paciente, tais como: presença ou não de comorbidades, IMC, resultados dos índices de monitoramento glicêmico ao longo do tempo (glicemia de jejum, glicemia pré e pós-prandial, glicemia capilar e hemoglobina glicada – HbA1c)

e os resultados após a introdução dos medicamentos indicados e requeridos.

A HbA1c, é um importante preditor de controle em longo prazo. A meta ideal de HbA1C para pessoas adultas com diabetes e na ausência de gravidez continua sendo ao redor de 7,0%. No entanto, um controle mais flexível aproximando-se de 8,5% pode ser considerado apropriado/aceitável para situações específicas.

**Diabetes mellitus (DM)** é uma doença de alta complexidade e multifatorial, sendo caracterizada como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia. É uma doença endócrino-metabólica de etiologia heterogênea, caracterizada por hiperglicemia crônica persistente, resultante de defeitos da secreção, da ação da insulina ou de ambos. A doença pode cursar com complicações agudas (hipoglicemia, cetoacidose e síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica) e crônicas, microvasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, arterial periférica e cerebrovascular).

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é o tipo mais comum de diabetes, ocorre a partir da perda progressiva das células  $\beta$  pancreáticas em conjunto com a resistência a insulina devido a complexos mecanismo de caráter genético e ambientais. Diferentemente do que ocorre no diabetes mellitus tipo 1 (DM1), em que 100% dos pacientes precisam de insulina exógena desde o início do tratamento, a maioria dos pacientes com o tipo 2 (DM2) inicialmente não utiliza insulina logo após o diagnóstico.

Muitos indivíduos com DM2 desconhecem sua condição por um longo período, porque os sintomas iniciais, geralmente, são menos marcantes. No entanto, com o passar do tempo, o corpo já sofre as consequências do excesso de glicose no sangue. Como resultado, muitas pessoas já possuem evidências de complicações secundárias quando são diagnosticadas.

Diabetes mellitus 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 de casos existentes (prevalência) 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 por todos no contexto desta importante condição clínica.

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 depende da implementação concomitante de três modalidades de intervenções: estratégias educacionais (educação em saúde, alimentação e atividade física), estratégias de automonitorização e estratégias farmacológicas. A prática de exercício físico é determinante na prevenção do diabetes tipo 2 e no tratamento de todas as formas de diabetes mellitus.

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 da terapia farmacológica apropriada, associada ou não à insulino terapia).

Em contraste com o DM1, a insulina é componente não obrigatório da terapêutica farmacológica do DM2, embora, com o passar dos anos/evolução/

progressão da doença, ela se torne necessária. 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.

“Pacientes com DM2 apresentam, em sua maioria, o fenótipo clínico de obesidade, hipertrigliceridemia, baixo colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), hipertensão arterial, dentre outros estigmas típicos da resistência à insulina”.

O plano alimentar e a prática regular de atividades físicas são ainda os fundamentos da terapêutica para o diabetes mellitus tipo 1 e 2, fato que exige participação ativa do paciente. Porém, muitas vezes, a adesão do paciente a esses dois fundamentos não é suficiente. O objetivo essencial no tratamento do diabetes mellitus é a obtenção de níveis glicêmicos tão próximos do normal quanto possível alcançar na prática clínica. Tal objetivo não é alcançado através de nenhuma medida terapêutica isolada, mas, é resultado do conjunto de intervenções multidisciplinares adotadas conjuntamente, as quais são essencialmente dependentes da compreensão e adesão do paciente.

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 do diabetes ou outras), 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.

*Na prática clínica, a melhor escolha terapêutica dependerá da função pancreática existente. O paciente com quadro inicial de DM2, quando*

*predomina a resistência a insulina, deve ser tratado de forma distinta daquele com muitos anos de evolução da enfermidade, quando a principal característica é a insulinopenia.*

“Para pacientes com diagnóstico recente, as diretrizes das sociedades americana, europeia e brasileira de diabetes (ADA, EASD, e SBD), são coincidentes nas recomendações iniciais de modificação no estilo de vida, associadas ao uso de metformina.”<sup>4</sup> *A metformina é a droga de escolha no tratamento inicial do diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Não existe consenso na literatura sobre qual seria a segunda melhor opção terapêutica após a falência desta em longo prazo.* A metformina está disponível na rede pública).

O resumo das recomendações gerais práticas da Sociedade Brasileira de Diabetes - SBD 2019-2020, foram transcritas abaixo:

- Na **fase 1**, período inicial do DM2, caracterizado por hiperglicemia discreta, obesidade e insulinoresistência, recomendam-se os medicamentos que não aumentam a secreção de insulina e nem estimulam o ganho de peso, sendo a metformina o fármaco de escolha (A). Se houver intolerância a metformina, outra opção para a monoterapia inicial são as gliptinas, os inibidores do SGLT2 ou um mimético do GLP-1 (D). O SUS disponibiliza o inibidor do SGLT2 (dapagliflozina).

- Na **fase 2**, com diminuição da secreção de insulina, é correta a indicação de um secretagogo, possivelmente em combinação com sensibilizadores insulínicos. Pode ser necessária a combinação de outras classes de medicação antidiabética oral, como análogos do GLP-1, inibidores do DPP-4 e inibidores do SGLT2 (D). Ainda na fase 2, a insulina basal pode ser outra opção (D);

- Na **fase 3**, com a progressão da perda de secreção da insulina, geralmente após uma década de evolução da doença, e já com perda de peso e/ou comorbidades presentes, e necessário associar aos agentes orais uma injeção de insulina de depósito antes de o paciente dormir (insulinização oportuna) (B);

• Na **fase 4**, enfim, quando predomina clara insulinopenia, o paciente deve receber uma, duas ou três aplicações de insulina de depósito *neutral protamine Hagedorn* (NPH) ou análogos de ação prolongada, em acompanhamento de insulina prandial regular ou ultrarrápida (análogos) antes das refeições (B). Nessa fase, um agente oral sensibilizador combinado com insulinização costuma reduzir as doses de insulina e auxiliar na melhora do controle metabólico (D). *“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. 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.

É necessário observar o controle dos níveis glicêmicos e a titulação dos diferentes fármacos a cada 2 a 3 meses, durante o ajuste terapêutico do paciente com diabetes mellitus.

Atualmente existem oito classes distintas de antidiabéticos orais comercializadas no Brasil. O SUS disponibiliza através do componente básico de assistência farmacêutica, opções de terapêuticas farmacológicas protocolares eficazes para o tratamento de todas as fases evolutivas da

diabetes mellitus. Os medicamentos do componente básico de assistência farmacêutica (CBAF), são aqueles destinados à Atenção Primária à Saúde. São adquiridos pelo Governo do Estado com recurso tripartite - federal, estadual e municipal, e distribuídos para os municípios do estado de Minas Gerais, cuja responsabilidade pelo fornecimento ao paciente é essencialmente do Município.

O acesso aos medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, ocorre por meio da Atenção Primária à Saúde, nas Unidades Básicas de Saúde (UBS), Farmácias Comunitárias ou unidades da Farmácia de Minas. A dispensação desse grupo de medicamentos é responsabilidade dos municípios.

O SUS 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 SGLT2 (Dapagliflozina 05 e 10 mg/comp.). Além dos fármacos antidiabéticos orais, o sistema público disponibiliza também as insulinas (humana NPH e regular 100 UI/ml).

O algoritmo terapêutico das diretrizes práticas atuais para o tratamento da DM2, recomendam a monoterapia ou as combinações com a incorporação sequencial de cada fármaco antidiabético conforme a progressão da doença. 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.

A insulino terapia é a **terapia final** da diabetes mellitus tipo 2. Não existe antidiabético mais eficiente que a insulina, ainda que exógena. Quando ocorre 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 insulina é indicada para o tratamento da hiperglicemia quando há falha no controle glicêmico com o tratamento farmacológico por meio de agentes antidiabéticos orais.

A Dapagliflozina foi recentemente incorporada ao SUS. A Portaria nº 16 de 29 de abril de 2020, tornou pública a decisão de incorporar a dapagliflozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2.

*“O Plenário, na reunião da CONITEC do dia 04 de dezembro de 2019, recomendou a incorporação de um medicamento da classe de inibidores de SGLT2 (empagliflozina ou dapagliflozina) no SUS para pacientes com diabetes mellitus tipo 2, com idade igual ou superior a 65 anos e doença cardiovascular estabelecida (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, insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40%) que não conseguiram controle adequado em tratamento otimizado com metformina e sulfonilureia. No entendimento da plenária, com base nas evidências apresentadas, a efetividade da dapagliflozina e da empagliflozina é semelhante, devendo ser incorporado o medicamento com menor preço.”<sup>12</sup>*

**Dapagliflozina 10 mg:** medicamento disponível na rede pública. Pertence à classe dos inibidores da SGLT2 (inibidor do cotransportador de sódio-glicose2). Atua inibindo os receptores renais SGLT2, conseqüentemente levando a perda de glicose pela urina.

A dapagliflozina bloqueia a reabsorção da glicose 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).

Não foram apresentados elementos técnicos, que permitam avaliar se a paciente se enquadra nos critérios clínicos estabelecidos pela CONITEC para o fornecimento da dapagliflozina no âmbito do SUS.

**Saxagliptina 5 mg:** medicamento não disponível na rede pública. Pertence à classe dos inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) (ex: saxagliptina, sitagliptina): A saxagliptina atua aumentando os níveis da substância GLP-1, é um inibidor altamente potente, seletivo, reversível e competitivo da DPP-4,

uma enzima responsável pela degradação das incretinas. Isto resulta num aumento da secreção de insulina dependente de glicose, reduzindo assim as concentrações glicêmicas em jejum e no pós-prandial.

Reduz de maneira discreta a HbA1c (0,6 a 0,8%). Os inibidores da DPP4 são neutras em relação ao peso. Como efeitos colaterais, podem causar pancreatite aguda, dores articulares e aumentar risco de internação por insuficiência cardíaca.

**Stanglit® (pioglitazona 30 mg):** medicamento não disponível na rede pública. Pertence à classe das tiazolidinedionas, atua aumentando a sensibilidade à insulina em músculos e nas células hepáticas e gordurosas. Reduz a HbA1C em 0,5 a 1,4%. Tem como efeitos colaterais aumento de peso, risco aumentado de fraturas e insuficiência cardíaca. *“Novas evidências, provenientes de estudo caso-controle, sugerem associação entre pioglitazona e aumento do risco de câncer de bexiga, em pessoas com diabetes mellitus tipo 2”.*<sup>14</sup>

Food and Drug Administration (FDA) *EUA, aguarda a conclusão da análise provisória de cinco anos de um estudo que durará dez (ainda em curso) mostrou que apesar de não haver risco total aumentado de câncer de bexiga com o uso de pioglitazona, um risco aumentado foi observado entre os pacientes que usaram pioglitazona por mais tempo e também entre aqueles que usaram doses mais elevadas.* A FDA recomendou que informações sobre este risco serão acrescentadas às bulas de medicamentos contendo pioglitazona.<sup>14</sup>

*A EMA (European Medicines Agency) informou que a Agência Francesa de Medicamentos decidiu suspender o uso da pioglitazona no país.*<sup>14</sup>

Não há estudos de elevada evidência científica que possibilitem atribuir aos medicamentos específicos requeridos, e não disponíveis no SUS, superioridade terapêutica em relação às alternativas farmacológicas regularmente disponíveis no SUS. Mais estudos são necessários para avaliar a eficácia de gliptinas e gliflozinas em longo prazo, após a falência terapêutica com metformina.

**Conclusão:** Não foi identificada condição/situação clínica de imprescindibilidade de uso específico dos medicamentos requeridos, em substituição/detrimento das opções farmacológicas protocolares, regularmente disponíveis na rede pública, principalmente.

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

- 1) RENAME 2020.
- 2) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellitus Tipo 2, Ministério da Saúde, 2020.
- 3) 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.
- 4) Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes - SBD 2019/2020.
- 5) Posicionamento Oficial SBD nº 01/2019, Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2.
- 6) Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
- 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) Linha Guia de Diabetes Mellitus, Secretaria de Estado de Saúde do Paraná, 2018.  
<http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/linhaguiadiabetes2018.pdf>
- 9) 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.
- 10) Nota Técnica N° 89/2012 – (atualizada em 27/11/2015), Ministério da Saúde, Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União.
- 11) Diabetes Mellitus Tipo 2: Insulinização. *Autoria: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Associação Brasileira de Nutrologia. Março/2011.*

12) Relatório de Recomendação nº 524, CONITEC, Empagliflozina e Dapagliflozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2, março/2020.

13) Eficácia em longo prazo das gliflozinas versus gliptinas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 após falência da metformina como monoterapia: revisão sistemática e metanálise em rede. DOI 10.11606/T.5.2017.tde-16112017-084026

<https://teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5164/tde-16112017-084026/pt-br.php>

14) Uso de Pioglitazona e o risco de câncer de bexiga em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

<https://www.cff.org.br/pagina.php?id=499>

<https://www.endocrino.org.br/pioglitazona-retirada-do-mercado/>

**V – DATA:**

07/12/2021

NATJUS – TJMG