

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Paulo José Rezende Borges

PROCESSO Nº.: 50047000920228130362

CÂMARA/VARA: Juizado Especial da Fazenda Pública

COMARCA: João Monlevade

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: LFCDP

IDADE: 64 anos

DOENÇA(S) INFORMADA(S): I 82.9, E 11

PEDIDO DA AÇÃO: Glyxambi® (empagliflozina / linagliptina 25/5 mg), Eliquis® (apixabana 05 mg)

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção terapêutica específica, substituta às alternativas terapêuticas regularmente disponíveis na rede pública - SUS

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 35043

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0003063

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito informações acerca dos medicamentos Glyxambi® e Eliquis® para tratamento das enfermidades acometidas pelo paciente. Solicito, ainda, esclarecimentos se existem alternativas terapêuticas disponíveis pelo SUS.

R.: Gentileza reportar-se às considerações abaixo.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de glioblastoma multiforme ressecado, submetido à radioterapia concomitante ao Temodal® (temozolomida) em março/2022.

Consta que o paciente manteve o uso do Temodal® até a presente data, e que vem apresentando crises convulsivas de difícil controle, além do diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, e histórico de trombose venosa profunda em membro inferior esquerdo.

Foi prescrita anticoagulação profilática com o uso do novo

anticoagulante oral Eliquis® (apixabana 05 mg duas vezes/dia), sob a justificativa de possível interação medicamentosa entre a varfarina, anticoagulante oral disponível na rede pública e o Temodal®.

Foi também prescrito o uso contínuo específico do fármaco Glyxambi® (empagliflozina / linagliptina 25/5 mg) uma vez ao dia, para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2, sob a justificativa de falta de controle satisfatório, principalmente devido ao uso contínuo de corticoide (dexametasona 04 mg/dia).

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. O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é o tipo mais comum de diabetes, ocorre a partir da perda progressiva das células β pancreáticas em conjunto com a resistência a insulina devido a complexos mecanismo de caráter genético e ambientais.

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. Tal

objetivo não é alcançado através de nenhuma medida terapêutica específica.

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 insulinoterapia).

Entre os pacientes com DM2 há um largo espectro clínico: de disfunção das células β , 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 β , 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 β , 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.

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. 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.), este último sob protocolo. Além dos fármacos antidiabéticos orais, o sistema público disponibiliza também as insulinas (humana regular e NPH 100 UI/ml).

Não há estudos de elevada evidência científica que possibilitem atribuir à combinação específica dos medicamentos requeridos e não disponíveis no SUS, superioridade terapêutica em relação às alternativas farmacológicas disponíveis no SUS, principalmente a insulina NPH e regular.

O DM2 é uma doença de característica progressiva, de modo que, com a evolução da afecção, é necessária a introdução de insulinoterapia. Não existe antidiabético oral mais eficiente que a insulina, mesmo que exógena. A insulinoterapia 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 insulina é indicada para o tratamento da hiperglicemia quando há falha no controle glicêmico com o tratamento farmacológico por meio de agentes antidiabéticos orais.

Conforme descrição em bula, transcrita abaixo, o “GLYXAMBI® é indicado para melhorar o controle da glicose (açúcar) no sangue em adultos com diabetes mellitus tipo 2, associado ao tratamento com metformina, dieta e exercícios físicos. GLYXAMBI pode ser usado como tratamento inicial em pacientes não elegíveis ao tratamento com metformina”. Como pode ser observado na bula, há a informação de que o uso do fármaco não dispensa o uso concomitante da metformina (disponível no SUS), e que o fármaco (empagliflozina e linagliptina) só está indicado para uso isolado, quando os pacientes não são elegíveis ao tratamento com metformina, ou seja, o fármaco (empagliflozina e linagliptina), não substitui a metformina disponível na rede pública.

No **caso concreto**, para o tratamento farmacológico da diabetes mellitus, não foram apresentados elementos técnicos que indiquem refratariedade e/ou contraindicação às alternativas farmacológicas disponíveis na rede pública. Não foi identificada situação de imprescindibilidade de uso específico da combinação dos hipoglicemiantes orais prescritos, em substituição/detrimento das opções farmacológicas regularmente disponíveis na rede pública, incluindo a insulina humana NPH e regular.

*“A **doença neoplásica** associa-se a um aumento da incidência de eventos tromboembólicos. Os fatores associados a esses fenômenos englobam não apenas o estado pró-trombótico associado ao câncer, mas também os efeitos colaterais dos quimioterápicos, além da imobilidade associada a algumas situações, como intervenções cirúrgicas, por exemplo”.²*

Na prática clínica, as interações medicamentosas representam uma situação complexa de difícil manejo, principalmente na vigência de terapêutica poli farmacológica.

As interações medicamentosas podem ocasionar uma resposta prejudicial não intencional a um ou mais medicamentos em uso; podem resultar em efeitos sem relevância clínica, ou podem ainda resultar em efeito benéfico. Fatores relacionados ao paciente influenciam a resposta ao tratamento.

Interação medicamentosa entre “fármaco-fármaco” é a forma mais frequente das interações. Ela ocorre quando a resposta de um paciente a um medicamento é modificada pela presença de outro medicamento. Em frequência menor, as interações podem ocorrer também com outras substâncias e/ou fatores que possam interagir com os fármacos, como por exemplo: alimentos e suplementos alimentares, bebida alcoólica, excipientes, plantas medicinais.

Como resultado das interações pode ocorrer uma diminuição ou um aumento da ação farmacológica, uma perda da efetividade ou um aumento do risco do aparecimento de efeitos adversos, os quais podem inclusive ter êxito letal, tanto pela perda da eficácia do fármaco, quanto pelo efeito adverso.

Quando se indica terapia anticoagulante, os escores de risco para tromboembolismo e hemorragia são as principais ferramentas que devem ser consideradas. O conceito “benefício líquido” leva em consideração os aspectos positivos da redução do risco de tromboembolismo, bem como de hemorragia, causados pelo uso dos anticoagulantes orais, quer seja indicada a tradicional Varfarina, quer sejam indicados os novos anticoagulantes orais, como por exemplo, a Apixabana.

Apixabana: é um inibidor direto do fator Xa, apresenta meia vida de 08 a 14 horas, possui excreção renal na forma inalterada e metabolização hepática. A função renal e hepática devem ser avaliadas antes do início do uso e reavaliadas na dependência do grau de função / disfunção individual. Em relação a segurança, a Apixabana mostrou redução no risco de acidente vascular cerebral hemorrágico. A Apixabana possui considerações adicionais posológicas para pacientes maiores de 80 anos ou peso menor que 60 quilos.

A introdução de quatro novos anticoagulantes orais (NACO), não disponíveis no SUS, representa alternativa na prática clínica para prevenção de fenômenos tromboembólicos, principalmente para pacientes que apresentem contraindicações e grandes limitações ao uso da tradicional Varfarina. Tratam-se dos inibidores diretos do fator Xa (fator dez ativado), como a Rivaroxabana, a Apixabana e a Edoxabana, e o inibidor direto da trombina (fator IIa), a Dabigatrana.

Vantagens oferecidas pelos novos anticoagulantes incluem: maior previsibilidade da atividade farmacocinética; efeito anticoagulante com início e término rápidos; baixa interação medicamentosa; ausência de interações alimentares; uso em doses fixas; comodidade de não necessitar de testagem rotineira da coagulação (RNI). Mais recentemente, a possibilidade de uso de agentes reversores específicos para Dabigatrana (idarucizumabe) e para a Rivaroxabana e Apixabana (andexanet-alfa), em caso de sangramento potencialmente fatal ou devido a procedimento de urgência.

“O conforto proporcionado pelos NACOs, pela não necessidade de monitorização do nível de anticoagulação, entretanto, não deve ser confundido com a não necessidade de fármaco vigilância e de atenção periódica ao paciente como um todo”.

Dentre as desvantagens, destacam-se: custo muito superior à Varfarina; uso restrito em pacientes com insuficiência renal moderada / grave e disfunção hepática moderada/grave; possibilidade de hipercoagulabilidade paradoxal no caso de suspensão mesmo que transitória, pela perda rápida de seus efeitos anticoagulantes, ficando o paciente em risco de eventos embólicos; uso em duas tomadas diárias; impossibilidade de controlar/monitorar seu efeito por testes laboratoriais, são fatores que também exigem cautela com seu uso.

A comodidade gerada pela possibilidade do uso de um anticoagulante oral que não exige monitoramento frequente, pode tanto aparentar uma certa vantagem, como, também representar uma situação de risco adicional para o paciente, pois, sem qualquer monitoramento, esses pacientes ficam mais

expostos a possibilidade de atraso no diagnóstico das complicações hemorrágicas, previstas tanto para os novos anticoagulantes, quanto para a Varfarina.

Os estudos disponíveis não revelam um “benefício líquido” maior com o uso dos novos anticoagulantes orais em detrimento ao uso da tradicional Varfarina, disponível no SUS. Os estudos disponíveis demonstraram que os NACOs não são inferiores ou superiores à Varfarina na prevenção de acidente vascular cerebral ou tromboembolismo, ou que foram associados a menores riscos de sangramento grave.

“Importante mencionar que a maioria dos benefícios observados para os NACOs foi observada em estudos/centros nos quais o TTR, definido como manutenção da RNI entre 2-3, foi abaixo de 66%, indicando que os NACOs têm benefícios onde o controle da anticoagulação é inapropriado”.

A adesão à Varfarina tende a ser cada mais difícil pela necessidade de acompanhamento laboratorial frequente e necessidade de ajuste de doses, fato que tem contribuído para que sua prescrição venha sendo gradualmente substituída pela prescrição dos NACOs.

Mais estudos são necessários para que se estabeleçam os perfis de pacientes realmente mais favoráveis ao uso dos NACOs, levando-se em conta a relação de custo/efetividade, principalmente considerando o custeio público.

A decisão final sobre introduzir a anticoagulação e sobre qual anticoagulante utilizar nos pacientes com indicação de anticoagulação, depende de diversos fatores individuais (relação risco benefício).

A Varfarina disponível no SUS através do componente básico de assistência farmacêutica, distribuída pelo Município; constitui-se ainda em opção eficaz de referência para anticoagulação, utilizada há décadas (+ de 50 anos de uso); em doses ajustadas, é uma alternativa profilático/terapêutica para a maioria das situações clínicas com indicação de anticoagulação contínua, por ser altamente eficaz na profilaxia de fenômenos tromboembólicos e não menos segura que os novos anticoagulantes orais.

A Varfarina possui a possibilidade de atenuação de seu efeito pela administração de vitamina K ou hemoderivados. Tem ainda como fator “positivo”, o efeito terapêutico prolongado, de modo que o esquecimento de uma dose habitualmente não interfere na sua atividade terapêutica.

A dificuldade do manejo clínico com o uso da Varfarina, deve-se a sua complexa farmacocinética e farmacodinâmica. Interações medicamentosas e alimentares, estreita janela terapêutica (RNI alvo 2-3 / limite entre eficácia e risco de sangramento) e exigência de permanência de tempo médio na faixa terapêutica (TTR médio individual maior que 65-70%), são os principais fatores limitadores/complicadores para o seu uso e o motivo da necessidade de monitoramento.

A posologia/dose da Varfarina requer controle/monitoramento ambulatorial através do exame de RNI. O exame deve ser realizado pelo menos semanalmente durante o início da terapia anticoagulante (fase do ajuste de dose), e posteriormente pelo menos mensalmente quando o RNI alvo é atingido, e mantém-se estável.

Através do exame de RNI o médico tem a percepção da efetividade ou risco do tratamento. Pacientes que se encontram fora da janela terapêutica (RNI alvo) com mais frequência tem menor probabilidade de benefício com o uso da Varfarina. Quando os fatores controláveis e a adesão do paciente não são os motivos responsáveis por um TTR menor que 65-70% (persistência de RNI instável), o uso da varfarina deve ser reavaliado e o uso dos NOACs pode oferecer benefícios adicionais.

Quando do uso da Varfarina, o exame de RNI é utilizado para o monitoramento/controle ambulatorial, sua realização é necessária para um bom controle dos pacientes em uso da mesma. O exame permite o ajuste periódico da dose da varfarina, fato que torna possível a redução do risco da ocorrência de complicações hemorrágicas. *O exame também está disponível no SUS, através das unidades básicas de saúde.*

Atualmente, apesar da ampla variedade de anticoagulantes para a profilaxia e tratamento de diversas situações trombóticas, não se dispõe, no

momento, de um anticoagulante ideal, completamente seguro, com farmacocinética, farmacodinâmica previsível, posologia simplificada, reduzida interação medicamentosa, e sem necessidade de monitorização laboratorial.

“A escolha da terapia anticoagulante no paciente oncológico deverá ser individualizada e dinâmica, pois, a qualquer momento, podem ocorrer mudanças na evolução clínica do paciente, tanto em termos de complicações, procedimentos, intervenções, como em mudanças no plano terapêutico, necessitando a reavaliação do paciente. A interação droga-droga, funções renal e hepática, contagem de plaquetas e demais índices hematimétricos, risco de sangramentos maiores ou de recorrência de trombose devem ser considerados”.¹²

Embora no momento, não exista elemento técnico que permita afirmar maior risco de interação medicamentosa específica entre a varfarina e o Temodal®, a varfarina está entre os fármacos com maior potencial de interações medicamentosas, a maioria com significância clínica.

As interações medicamentosas com a varfarina podem desencadear exacerbação ou inibição do efeito anticoagulante. A situação clínica do paciente, em tese aumenta a possibilidade de interações medicamentosas devido aos fatores individuais presentes: idade, comorbidades, presença da neoplasia, terapêutica poli farmacológica, entre outros.

Balancear o risco/benefício da profilaxia de eventos tromboembólicos versus a ocorrência de eventos hemorrágicos é o grande desafio na prática clínica.

IV – REFERÊNCIAS:

1) Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia Ministério da Saúde.

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf

2) Anticoagulação no Paciente Oncológico. Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo 2017;27(4):278-81.

https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/08/879459/03_revistasocesp_v27_04.pdf

- 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. Posicionamento Oficial SBD nº 01/2019, Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2.
- 5) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellitus Tipo 2, Ministério da Saúde, 2020.
- 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
- 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) Tratamento do Tromboembolismo Venoso em Pacientes com Câncer: Atualização quanto ao Papel dos Anticoagulantes Orais Diretos nesse Cenário. Revista Brasileira de Cancerologia 2019; 65(3): e-04387.
doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n3.387>
- 13) Protocolo de Anticoagulação Ambulatorial na Prática Clínica da prefeitura de Belo Horizonte, 2019.

<https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de-governo/saude/2019/Protocolo%20da%20rede%20municipal%20de%20anticoagulac%CC%A7a%CC%83o%2022%2003%2019%20%20consulta%20publica.pdf>

14) Interações Medicamentosas em Pacientes Usuários de Varfarina do Sistema Público de Saúde. Pesquisa Institucional desenvolvida pelo Departamento de Ciências da Vida, vinculada ao Projeto intitulado Avaliação da eficácia de um protocolo para pacientes anticoagulados do sistema público de saúde no município de Ijuí/RS, vinculado à Universidade Regional do Noroeste do Rio Grande do Sul. 20-23/10/2020.

15) Bula do medicamento Glyxambi®.

https://www.boehringer-ingelheim.com.br/sites/br/files/glyxambi_bula_paciente_e_profissional_0.pdf

V – DATA:

03/11/2022

NATJUS – TJMG