

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Breno Aquino Ribeiro

PROCESSO Nº.: 500253526202381302099

CÂMARA/VARA: Unidade Jurisdicional Cível

COMARCA: Curvelo

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: MNDCS

IDADE: 64 anos

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

PEDIDO DA AÇÃO: Xigduo® (dapagliflozina 5 mg / metformina 1000 mg),
Xultophy® (Insulina análoga Degludeca + Liraglutida)

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção de terapêutica medicamentosa específica, parcialmente disponível na rede pública - SUS

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 45876

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0003682

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito estudo/parecer sobre o caso narrado no presente feito, com o fim de esclarecer se o tratamento prescrito é o mais adequado à autora.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada, trata-se de paciente com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, que apresentou melhora do controle glicêmico somente após o uso da combinação específica dos medicamentos requeridos: Xultophy® (Insulina análoga Degludeca + Liraglutida 15 unidades pela manhã) e Xigduo® (dapagliflozina 5 mg / metformina 1000 mg) 01 comprimido após o café da manhã e jantar. Consta que a paciente fez uso prévio da insulina humana NPH, disponível na rede pública, sem resposta satisfatória.

O relatório apresentado veio desacompanhado de elementos técnicos objetivos essenciais para a elaboração do parecer, tais como: tempo de evolução da doença, presença ou não de comorbidades, presença ou não de

complicações secundárias / lesões de órgãos alvo, índice de massa corporal (IMC), entre outros dados.

O histórico dos resultados dos exames do gerenciamento dos níveis de glicose no sangue, peso, fatores de risco cardiovascular, comorbidades e complicações secundárias, é necessário para avaliação da resposta terapêutica alcançada e imprescindibilidade de tratamento farmacológico específico. Os resultados dos exames do monitoramento glicêmico (glicemia de jejum, glicemia capilar e hemoglobina glicada) porventura realizados, são evidências necessárias para corroborar / fundamentar o relato do relatório de necessidade da terapêutica farmacológica específica, não disponível na rede pública, em substituição às alternativas regularmente disponíveis.

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 β 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”.⁽⁶⁾

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 insulinoterapia).

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).⁽⁵⁾

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.⁽⁵⁾

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.⁽⁵⁾

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.

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 SGLT2 (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 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 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.⁽⁵⁾

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.⁽⁵⁾

O SUS não disponibiliza o medicamento **Xigduo®** (dapagliflozina 5 mg / metformina 1000 mg) na combinação específica requerida. A rede pública disponibiliza a dapagliflozina e o cloridrato de metformina nas apresentações farmacológicas isoladas descritas abaixo.

Dapagliflozina 10 mg: medicamento disponível na rede pública através do componente especializado de assistência farmacêutica, sob protocolo. Pertence à classe dos inibidores do SGLT2 (inibidor do cotransportador de sódio-glicose²). 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%.

Não há fundamentação científica de eficácia superior com o uso específico da associação de (dapagliflozina + metformina) como requerida, em relação ao uso dos fármacos na apresentação isolada fornecida pelo SUS.

Cloridrato de Metformina: medicamento disponível na rede pública através do componente básico de assistência farmacêutica, na apresentação de comprimidos de 500 e 850 mg. Devido à sua alta eficácia na redução da hemoglobina glicada (HbA1c), risco mínimo de hipoglicemia quando usada como monoterapia, neutralidade de peso com potencial para perda de peso modesta, bom perfil de segurança e baixo custo. A metformina tem sido tradicionalmente recomendada como terapia redutora de glicose de primeira linha para o manejo farmacológico do DM2.

Xultophy®: solução injetável para o tratamento do DM2 composta por: (insulina degludeca 100 U/mL - insulina basal ultralenta) + (liraglutida 3,6 mg/mL - agonista do receptor de GLP-1).

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.

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.

Liraglutida: medicamento não disponível na rede pública, é um medicamento da classe dos incretinomiméticos de uso injetável, análogo do GLP-1. Esta é uma classe terapêutica cujo mecanismo inclui o estímulo das células β de forma dependente da glicemia, para aumentar a síntese de insulina e, também o efeito redutor sobre a ação das células alfa do pâncreas, reduzindo a produção de glucagon; ambas as ações são dependentes da glicemia.

O uso dos análogos do GLP-1 tem tido preferência na prescrição, pois, estudos comparando os análogos do GLP-1 e insulina, evidenciaram que a eficácia é semelhante, na redução da hemoglobina glicada (HbA1c). Os análogos de GLP-1 tem risco menor de hipoglicemia e estão associados a reduções no peso corporal em comparação com o ganho de peso geralmente associada com a insulina, além dos benefícios cardiovasculares. Estudos demonstraram redução de desfechos cardiovasculares compostos com o uso da Liraglutida.

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 associação específica requerida (Xultophy®).

A terapêutica farmacológica específica requerida representa uma das opções para o manejo farmacológico do DM2. Porém, não é 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 insulino terapia 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”.⁽⁵⁾

Não foram apresentados elementos técnicos que indiquem refratariedade e/ou contraindicação às alternativas farmacológicas 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

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

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) Nota Técnica N° 89/2012 – (atualizada em 27/11/2015), Ministério da Saúde, Consultoria Jurídica/Advocacia-Geral da União.

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

V – DATA:

01/06/2023

NATJUS – TJMG