



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 1563/2019

Vitória, 02 de setembro de 2019

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas do 1º Juizado Especial Cível Criminal e Fazenda Aracruz – MMª. Juíza de Direito Drª. Maristela Fachetti – sobre o medicamento: **Xultophy® (insulina degludeca 100 UI/ml + liraglutida 3,6 mg/ml)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial e laudo médico **não datado** anexado aos autos, trata-se de paciente portador de diabetes tipo 2, não controlado com medicações disponíveis na rede pública, mesmo em doses máximas permitidas, usou insulina NPH e regular porém alternou hipo com hiperglicemia, não obtendo controle adequado. Usou insulina em anexo e houve controle adequado, assim necessita manter essa medicação.
2. Consta receituário **não datado** com prescrição de Xultophy® (insulina degludeca 100 UI/ml + liraglutida 3,6 mg/ml).

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A **Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013**, aprova as normas de financiamento e execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica e define



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

o elenco de Referência Nacional de Medicamentos e Insumos Complementares para a Assistência Farmacêutica na Atenção Básica, conforme seus anexos. De acordo com o artigo Art. 5º desta mesma Portaria fica definido que o Ministério da Saúde financiará, com recursos distintos aos valores indicados no art. 3º, a aquisição e a distribuição às Secretarias de Saúde dos Estados, dos medicamentos Insulina Humana NPH 100UI/ml e Insulina Humana Regular 100UI/ml, constantes do Anexo IV a esta Portaria.

Parágrafo único. Os quantitativos desses medicamentos são adquiridos e distribuídos pelo Ministério da Saúde conforme a programação anual encaminhada pelas Secretarias Estaduais de Saúde, cabendo aos gestores Estaduais sua distribuição aos Municípios.

2. **A Portaria GM/MS nº 2.583, de 10 de outubro de 2007**, definiu, em seu artigo 1º, o elenco de medicamentos e insumos destinados ao monitoramento da glicemia capilar dos portadores de diabetes mellitus, que devem ser disponibilizados na rede do SUS, sendo eles: a glibenclamida 5mg, metformina 500 e 850mg, gliclazida 80mg, insulina humana NPH, insulina humana regular, seringas com agulha acoplada, tiras reagentes de medida de glicemia capilar e lancetas para punção digital.

Art. 3º Os usuários portadores de diabetes mellitus insulino-dependentes devem estar inscritos nos Programas de Educação para Diabéticos, promovidos pelas unidades de saúde do SUS, executados conforme descrito:

I – a participação de portadores de diabetes mellitus pressupõe vínculo com a unidade de saúde do SUS responsável pela oferta do Programa de Educação, que deve estar inserido no processo terapêutico individual e coletivo, incluindo acompanhamento clínico e seguimento terapêutico, formalizados por meio dos devidos registros em prontuário.

Art. 4º A aquisição, a distribuição, a dispensação e o financiamento dos medicamentos e insumos de que trata esta Portaria são de responsabilidade da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, conforme pactuação Tripartite.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

3. Conforme pactuado, a **Resolução CIB nº 200/2013 de 02 de setembro de 2013**, em seu Art. 5º – Parágrafo único. “A responsabilidade pela gestão dos recursos, assim como a aquisição e fornecimento destes insumos será da esfera municipal”.
4. No Estado do Espírito Santo a **Portaria 167-R, de 18/10/2011**, resolve:

“Art. 1º: Instituir e homologar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para dispensação do análogo de insulina de longa ação, conforme descrito no Anexo I a esta Portaria.

Art. 2º – Instituir as Normas Técnicas e Fluxos Administrativos para a dispensação dos análogos de insulina de longa ação para controle do Diabetes, na rede de farmácias de medicamentos do componente especializado desta Secretaria, conforme descrito no Anexo II a esta Portaria.

Art. 3º – Instituir perícia médica sempre que houver prescrição de análogo de insulina de longa ação, a ser realizada pelos peritos endocrinologistas Dr. Perseu Seixas de Carvalho e Dra. Milla Caniçalli Bonates.”

DA PATOLOGIA

1. O **Diabetes Mellitus – DM** é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia e associadas a complicações, disfunções e insuficiência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, cérebro, coração e vasos sanguíneos. Pode resultar de defeitos de secreção e/ou ação da insulina, devido à destruição das células beta do pâncreas (produtoras de insulina), resistência à ação da insulina, distúrbios da secreção da insulina, entre outros. A Insulina é o hormônio responsável pela redução da glicemia, ao promover o ingresso de glicose nas células. É também essencial no consumo de carboidratos, na síntese de proteínas e no armazenamento de lipídios.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), a referida patologia pode ser classificada em Tipo 1 e Tipo 2.

2. O **Diabetes Mellitus do tipo 2 – DM2** resulta de defeitos na secreção e ação da



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

insulina. Ele está frequentemente associado à resistência à insulina, obesidade androide, dislipidemia e hipertensão arterial, constituindo a síndrome metabólica. O indivíduo com diabetes tipo 2 requer mais insulina que o normal para seu organismo operar bem. A longo prazo, isso pode exaurir as ilhotas de Langerhans do pâncreas, responsáveis por produzir insulina para o organismo, tornando-se neste ponto bem parecido com o Diabetes tipo 1, ou seja, o indivíduo torna-se sem capacidade de produzir insulina.

DO TRATAMENTO

1. O tratamento do Diabetes tipo 2 visa diminuir a resistência à insulina e melhorar a função da célula beta pancreática, com o controle da hiperglicemia e a prevenção das complicações agudas, sendo instituído para tanto o tratamento farmacológico e o não farmacológico:
 - 1.1 **Dieta** – A alimentação do diabético deve ser individualizada de acordo com as necessidades calóricas diárias, atividade física e hábitos alimentares, bem como o abandono do uso do álcool e do tabagismo.
 - 1.2 **Exercícios** – O exercício melhora a sensibilidade à insulina, diminui a hiperinsulinemia, aumenta a captação muscular de glicose, melhora o perfil lipídico e a hipertensão arterial, além da sensação de bem-estar físico e psíquico decorrente; também pode contribuir para a perda de peso.
 - 1.3 **Hipoglicemiantes orais, Anti-hiperglicemiantes e Sensibilizadores da ação de insulina** – o uso destas medicações está indicado no diabetes tipo 2, quando a dieta e o aumento da atividade física não forem capazes de obter um bom controle, ou seja, glicemias de jejum e pós prandial e hemoglobina glicosilada próximos aos níveis normais, após 3 meses. os medicamentos hipoglicemiantes orais se constituem na primeira escolha para o tratamento do diabetes tipo 2 não responsivo às medidas não farmacológicas. podem ser



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

indicadas inicialmente drogas que sensibilizam a ação de insulina, associadas ou não a medicamentos antiobesidade. caso ainda não se consiga um controle glicêmico satisfatório, podem ser associadas drogas que diminuam a absorção intestinal de glicose, ou que aumentem a secreção de insulina. entre os hipoglicemiantes orais, a metformina usualmente é a primeira escolha no tratamento. entretanto, as falhas terapêuticas com a monoterapia são comuns, e na maioria dos casos, é consequente do não seguimento da dieta prescrita, bem como à falta de atividade física regular, ou até mesmo a situação de estresse subjacente, cuja correção pode restabelecer o controle glicêmico desejado. em outros casos, onde é diagnosticado um estágio mais avançado da doença, pode exigir a combinação de outros hipoglicemiantes, como as sulfonilureias (glibenclamida e gliclazida). se o controle adequado não for alcançado, mesmo com a associação de dois ou mais hipoglicemiantes orais, o paciente é candidato à terapia insulínica, sendo a insulina adicionada ao esquema vigente ou substituir a terapia oral.

1.4 **Insulina** – A indicação da insulina no tratamento do DM2 reserva-se para diabéticos sintomáticos, com hiperglicemia severa, com cetonemia ou cetonúria, mesmo recém-diagnosticados, **ou para diabéticos que não respondam ao tratamento com dieta, exercício e/ou hipoglicemiante oral, anti-hiperglicemiante ou sensibilizadores da ação de insulina**. A associação de insulina e hipoglicemiante oral parece ser benéfica em alguns casos. Naqueles pacientes que têm hiperglicemia pós-prandial, o uso de metformina, acarbose, repaglinida ou nateglinida, pode melhorar o perfil glicêmico, reduzir a dose de insulina e minimizar o aumento de peso. As insulinas disponibilizadas pelo SUS, em âmbito municipal, para o tratamento do Diabetes são:

- Insulina Humana NPH – insulina de ação prolongada.
- Insulina Regular – insulina de ação rápida.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- Também utilizada no tratamento do Diabetes tipo 1, a Insulina Glargina é padronizada pelo Estado do Espírito Santo, sendo a mesma disponibilizada para os casos de acordo com os critérios estabelecidos no Protocolo Estadual, pela Portaria 167-R, de 18/10/2011.

DO PLEITO

1. **Xultophy® (insulina degludeca 100 UI/ml + liraglutida 3,6 mg/ml):** é indicado para o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlado, para melhorar o controle glicêmico, como adjuvante de dieta e exercícios, em combinação com outros hipoglicemiantes orais. Contém dois princípios ativos que ajudam o seu corpo a controlar a sua glicemia: a insulina degludeca - uma insulina basal de ação prolongada, que reduz os seus níveis de açúcar no sangue e a liraglutida - um “agonista do receptor de GLP-1”, que ajuda o seu corpo a produzir mais insulina durante as refeições e diminui a quantidade de açúcar produzida pelo seu organismo.

- 1.1 Este fármaco é novo no mercado, registrado na Anvisa em 03/04/17, na classe terapêutica de agente antidiabético. A própria bula traz a seguinte observação: **Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.** Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária–NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. O medicamento **Xultophy® (insulina degludeca 100 UI/ml + liraglutida 3,6**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- mg/ml**) não faz parte do elenco de medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento do Diabetes.
2. Cumpre informar que estão padronizados na rede pública municipal para o tratamento da Diabetes na forma não associada e disponíveis nas Unidades Básicas de Saúde Municipais, os hipoglicemiantes orais: **metformina 500 e 850mg, glibenclamida e gliclazida**, sendo esses medicamentos eficazes e seguros no tratamento da diabetes tipo 2.
 3. Além desses, são disponibilizadas na rede municipal de saúde a insulina **de longa duração Insulina NPH**, e a insulina de **ação rápida Insulina Regular**, sendo estas consideradas primeira escolha para o tratamento da Diabetes, uma vez que tais **insulinas NPH e REGULAR disponibilizadas pela rede pública de saúde** possuem eficácia comprovada e beneficiam atualmente a maioria da população dependente de insulina.
 4. Informamos ainda que como alternativa terapêutica a Insulina Degludeca, o Estado do Espírito Santo padronizou o **análogo de Insulina – Glargina e Detemir (também de ação longa)**, para atendimento aos pacientes que atendam os critérios de inclusão definidos em protocolo, conforme Portaria 167-R, de 18/10/2011, considerando as evidências científicas disponíveis sobre o seu real benefício:
 - **Ter diabetes tipo 1 ou tipo 2 comprovados** por exames laboratoriais em **tratamento intensivo com insulinas convencionais** e adesão às medidas dietéticas e atividade física.
 - Mau controle glicêmico nos **últimos 12 meses**, não relacionado com a presença de doenças intercorrentes ou com o uso de medicamentos que possam interferir no controle metabólico. Este controle glicêmico **deve ser registrado por três exames de cada**, realizados nesse período, caracterizado por: Hemoglobina glicosilada com mais de 2 pontos percentuais acima do limite superior normal do teste; Glicemia de jejum >140mg/dl; Glicemia pós-prandial > 180mg/dl.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- **Hipoglicemias graves (< 50 mg/dl ou com necessidade da ajuda de terceiros)**, mínimo de 2 episódios nos últimos 6 meses, comprovados por exame laboratorial e/ou aferição de glicosímetro e/ou relatório de atendimento hospitalar, mesmo sem a demonstração do mau controle glicêmico pelo item 2, desde que não estejam relacionados à atividade física e/ou dieta inadequada e/ou doenças intercorrentes e/ou uso inadequado de medicamentos que possam interferir nos níveis glicêmicos.
5. Não foram localizados estudos com bom delineamento metodológico (ensaios clínicos controlados, com amostra grande, de longa duração e não patrocinados pela indústria) que demonstre eficácia e segurança superior da Insulina Degludeca quando comparada a Insulina Glargina e Detemir (padronizadas).
 6. De acordo com o Consenso para a iniciação e ajuste da terapia para diabetes mellitus tipo 2, da *American Diabetes Association e European Association for the Study of Diabetes* e Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, a metformina é recomendada como a terapia farmacológica inicial, na ausência de contraindicações específicas, por seu efeito sobre a glicemia, ausência de ganho de peso ou hipoglicemia, geralmente baixo nível de efeitos colaterais, alto nível de aceitação e relativamente baixo custo.
 7. Se com as intervenções no estilo de vida e dose máxima tolerada de metformina não conseguiu atingir ou manter os objetivos glicêmicos, outro medicamento deve ser adicionado. O consenso em torno do medicamento a ser acrescentado à terapia com metformina foi a optar por sulfonilureia ou insulina.
 8. **Se, estilo de vida, metformina, sulfonilureias e ou insulina basal não atingiram glicemia-alvo, o próximo passo deve ser começar, ou intensificar, a insulino terapia.** Embora a adição de um terceiro agente oral possa ser considerado, como um inibidor da DDP-IV (vildagliptina e sitagliptina possuem melhor custo-benefício), essa abordagem geralmente não é preferencial, já que não é mais eficaz na redução da glicemia e é mais caro do que iniciar ou intensificar a



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

insulinoterapia.

9. Ainda é importante considerar as diretrizes recomendadas para condutas terapêuticas **no tratamento da Diabetes, que informam que, para um bom sucesso terapêutico no tratamento da diabetes é necessário: adesão a medidas dietéticas, assim como atividade física regular; que a metformina usualmente é a primeira escolha no tratamento farmacológico; que em caso de refratariedade comprovada é recomendado a sua associação com sulfonilureias, como a gliclazida.**
10. Frisa-se ainda que a própria bula do medicamento sinaliza que esse medicamento é indicado para o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlado, para melhorar o controle glicêmico, como adjuvante de dieta e exercícios, em combinação com outros hipoglicemiantes orais.
11. No presente caso, a médica assistente **não apresenta informações técnicas pormenorizadas** sobre os esquemas de tratamento prévio, **todas** as insulinas utilizadas, o período de tratamento e **dosagens instituídas** com as referidas insulinas padronizadas na rede municipal e estadual, NPH e Glargina, visto que a dose das mesmas podem ser otimizadas dependendo da glicemia apresentada pelo paciente (insulinoterapia intensiva), bem como em uso associado. Ademais, não consta relato de uso dos hipoglicemiantes orais padronizados, ou mesmo contra-indicação absoluta de uso com os mesmos.
12. Além disso, não foram remetidos a este Núcleo **exames laboratoriais (glicose de jejum, pós-prandial e hemoglobina glicada – mínimo 3 em meses diferentes) e mapa de controle glicêmico diário,** que possam demonstrar episódios de hiperglicemia (frequência e gravidade) e hipoglicemias graves (< 50 mg/dl) e não controladas, durante o uso das insulinas padronizadas na rede municipal e estadual, mesmo utilizando ajustes posológicos.
13. Cabe ressaltar que de acordo com a ANVISA, trata-se de um medicamento novo,



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

embora pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, **podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos**, que nesses casos, devem ser notificados pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA.

14. Assim, este Núcleo entende que não é possível afirmar que houve falha terapêutica com as opções terapêuticas padronizadas para o tratamento da doença em questão.
15. É importante esclarecer que para um bom controle da doença, além do uso de medicamentos de forma correta, o paciente deve ter uma dieta rigorosa, devendo a quantidade de insulina aplicada ser proporcional a última alimentação feita pelo paciente, bem como atividade física regular. **Entretanto, não consta nos autos relato de adesão completa por parte do paciente ao tratamento proposto, seja farmacológico quanto não farmacológico.**
16. Frente ao exposto, entende-se que não foram apresentadas justificativas técnicas de forma pormenorizada que comprovem a necessidade de disponibilização do medicamento pleiteado, seja por refratariedade (falha terapêutica) ou por impossibilidade de uso (contra-indicação absoluta) das opções terapêuticas disponibilizadas na rede pública de saúde, seja municipal e estadual. **Assim, com base apenas nos documentos anexados aos autos, entende-se que o medicamento pleiteado não pode ser considerado única alternativa de tratamento para o caso em tela, não tendo sido portanto contemplados os quesitos técnicos como justificativa para a sua disponibilização pela rede pública de saúde.**

[REDACTED]



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

REFERÊNCIAS

GUIMARÃES, Et al. Orientações recebidas do serviço de saúde por pacientes para o tratamento do portador de diabetes mellitus tipo 2. Disponível em <<http://bases.bireme.br>>. Acesso em: 02 outubro 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus. Cadernos de Atenção Básica, n. 16 (Série A. Normas e Manuais Técnicos) – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 64 p.

Sociedade Brasileira de Diabetes. **Novas perspectivas para o tratamento do diabetes tipo 2: incretinomiméticos e inibidores da DPP-IV.** Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/attachments/posicionamento/posicionamentos_oficiais_03.pdf>. Acesso em: 02 outubro 2019.

INSULINA DEGLUDECA + LIRAGLUTIDA. Bula do medicamento Xultophy®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4225042018&pIdAnexo=1055732. Acesso em: 02 outubro 2019.

CIM/UFC. **O uso racional da Liraglutida.** Boletim do Centro de Informações sobre medicamentos da Universidade federal do Ceará. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c6ff980048b0a1aa91e1fd8335c80/Boletim_CIM_UFC_n_225_set_2011_O_uso_racional_da_Liraglutida.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 02 outubro 2019.

ANDREANI, T.; SOUTO, E. B.; SILVA, A. M.; LOPES, C. M. **Miméticos do Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) e o seu potencial farmacêutico no controlo da diabetes tipo 2 e da obesidade.** Disponível em: <http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/1276/2/94-102_FCS_06_-21.pdf>. Acesso em: 02 outubro 2019.

SOUZA, Jakeline Maurício Bezerra de et al . Obesidade e tratamento: desafio comportamental e social. **Rev. bras.ter. cogn.**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, p. 59-67, jun.2005. Disponível em



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

<http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-56872005000100007&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 02 outubro 2019.