



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

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT N° 069/2019

Vitória, 14 de janeiro de 2019

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

O presente Parecer Técnico visa atender à solicitação de informações técnicas da Vara Única de Bom Jesus do Norte – MM^a Juíza de Direito Dra. Maria Izabel Pereira de Azevedo Altoé – sobre o medicamento: **Invokana® (canagliflozina) 300 mg.**

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial e laudo médico anexado aos autos trata-se de paciente portadora de diabetes tipo 2, síndrome metabólica. Em uso de Glifage XR 500 mg 3 vezes ao dia e Invokana 300 mg, mantendo níveis glicêmicos controlados.
2. Consta prescrição do medicamento pleiteado.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. O disposto na **Portaria n° 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS n° 399, de 22 de Fevereiro de**



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

- 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria nº 533/GM/MS, de 28 de março de 2012 estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no SUS.
 4. A **Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013**, em seu art. 1º regulamenta e aprova as normas de financiamento e de execução do Componente Básico do Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do SUS. De acordo com o art. 3º, os financiamentos dos medicamentos deste Componente são de responsabilidade das três esferas de gestão, devendo ser aplicados os seguintes valores mínimos: União R\$ 5,10/habitante/ano; Estados no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano; e os Municípios no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano para a aquisição de medicamentos. Ainda, os recursos previstos na referida portaria não poderão custear medicamentos não-constantas da RENAME vigente no SUS.
 5. Com o objetivo de apoiar a execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, a Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo e as Secretarias de Saúde dos Municípios desse estado pactuaram na CIB, através da **Resolução CIB nº 200/2013 de 02 de setembro de 2013**, o repasse e as normas para aquisição dos medicamentos pelos municípios. Conforme art. 2º, o incremento no financiamento estadual e municipal para o incentivo à assistência farmacêutica na atenção básica será realizado por adesão dos Municípios e seguirá proposta elaborada pela Secretaria de Estado da Saúde (SESA), conforme anexo I desta resolução. O valor total tripartite passa a ser de R\$ 12,00 habitante/ano para os Municípios que já aderiram ou que



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

aderirem à proposta de aumento do financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

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. 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 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. A DM2 pode também surgir como efeito secundário a o tratamento quimioterápico.

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:



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

- **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.
- **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.
- **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 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 (glibenclâmida 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



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

substituir a terapia oral.

- **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.

2. O conhecimento dos fatores de risco da **DAOP** é essencial para o seu diagnóstico precoce e adequado tratamento.

DO PLEITO

1. **Invokana® 300mg (canagliflozina):** é indicado em adultos com idade igual ou superior a 18 anos com diabetes *mellitus* tipo 2 para melhorar o controle da glicemia em: - Monoterapia: Quando a dieta e o exercício isoladamente não proporcionam um adequado controle da glicemia em doentes para os quais a metformina é considerada inapropriada devido a intolerância ou contraindicações. - Terapêutica de associação: Em associação com outros medicamentos hipoglicemiantes incluindo insulina, quando estes, em conjunto com dieta e exercício, não proporcionam um adequado controle da glicemia.



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

2.1 A canagliflozina é um inibidor oral ativo do SGLT2. Ao inibir o SGLT2, a canagliflozina reduz a reabsorção da glucose filtrada e diminui o limiar renal de glucose (LRg), aumentando, desta forma, a EGU e diminuindo as concentrações elevadas de glucose plasmática através deste mecanismo independente da insulina em doentes com diabetes tipo 2. A EGU aumentada com a inibição do SGLT2 também se traduz numa diurese osmótica, com o efeito diurético a originar uma redução na tensão arterial sistólica; o aumento da EGU resulta numa perda de calorías e assim numa redução do peso corporal, tal como foi demonstrado em estudos com doentes com diabetes tipo 2.

2.2 Invokana não foi estudado em doentes com diabetes tipo 1, pelo que não se recomenda a sua utilização nestes doentes.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. O medicamento **Invokana® (canagliflozina) 300 mg** não está padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação através do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não está contemplado em nenhum Protocolo do Ministério da Saúde.
2. Todavia, cabe informar que estão padronizados na RENAME 2018 para o tratamento da Diabetes os hipoglicemiantes orais: **Metformina 500 e 850mg, Glibenclamida 5mg, e Gliclazida 80 mg comprimido e 30 e 60 mg comprimido liberação controlada**, bem como as Insulinas NPH e Regular, disponíveis nas Unidades Básicas de Saúde Municipais.
3. 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*, 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



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

colaterais, alto nível de aceitação e relativamente baixo custo.

4. 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 optar por sulfonilureia (como a glibenclamida ou gliclazida) ou insulina.
5. Se, estilo de vida, metformina (dose máxima), 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 o inibidor da **DDP-IV (vildagliptina, sitagliptina ou alogliptina)**, 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 insulino terapia.
6. Cabe frisar em relação ao medicamento **Invokana® 300mg (canagliflozina)**, trata-se de um medicamento com evidências limitadas (não foram encontrados ensaios clínicos randomizados, não controlados com placebo, de longa duração, com amostra significativa e não patrocinado pela indústria) e estudos escassos que comparem sua eficácia e segurança frente aos medicamentos amplamente utilizados na prática clínica para o tratamento da diabetes.
 - Além disso, é importante também destacar que, devido ao seu mecanismo de ação, a eficácia da Canagliflozina depende da função renal. Por este motivo, é recomendada a seguinte avaliação da função renal: - Antes de iniciar a terapêutica e periodicamente durante o tratamento, pelo menos uma vez por ano; - Antes de iniciar o tratamento com qualquer medicamento concomitante, que possa ter um impacto negativo sobre a função renal. Lembrando que pacientes diabéticos podem desenvolver nefropatia diabética.



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

pacientes diabéticos jovens, em seguimento médio de 9 anos, apresentam sinais de nefropatia diabética incipiente ou evidente (micro ou macroalbuminúria). Comparados com pacientes diabéticos tipo 1, os pacientes com **diabetes tipo 2 têm um risco aumentado de envolvimento renal.**

Paciente diabético adulto jovem recém-diagnosticado deve sofrer *screening* para nefropatia com pesquisa de microalbuminúria desde o diagnóstico. Inadequado controle da hemoglobina glicosilada, hipertensão arterial e diabetes tipo 2 são fatores de risco para o aparecimento da microalbuminúria.

- O efeito da Canagliflozina sobre a excreção urinária de glicose encontra-se associado a diurese osmótica, o que pode afetar o estado de hidratação, principalmente em idosos (população de maior risco).
- Devido ao mecanismo de ação dos inibidores do SGLT-2, como a Canagliflozina, a diurese osmótica que acompanha a glicosúria terapêutica pode causar uma ligeira diminuição da tensão arterial. É, portanto, necessária precaução em doentes para quem uma redução da tensão arterial, induzida pela canagliflozina, possa **constituir um risco**, tais como doentes com patologia cardiovascular conhecida, doentes em terapêutica anti-hipertensiva com antecedentes de hipotensão, ou doentes com idade igual ou superior a 75 anos.
- No caso de doentes a tomar Canagliflozina em estados que possam originar perda de líquidos (p. ex., doença gastrointestinal), é recomendada uma monitorização rigorosa da volemia (p. ex., exame físico, medições da tensão arterial, análises laboratoriais incluindo hematócrito) e dos eletrólitos. A interrupção temporária do tratamento pode ser necessária.

7. Portanto, apesar dos estudos iniciais apresentarem esse medicamento como promissor no controle da diabetes, pode-se verificar que **a segurança e os riscos inerentes ao seu uso devem ser melhor avaliados, principalmente a longo prazo**, antes do seu uso na população em geral, sem a devida cautela. No presente



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

caso, é importante ressaltar que não consta anexado aos autos resultados de exames da função renal, ou relato de outras doenças associadas, que a própria bula contraindica (relativa) o seu uso.

8. No presente caso, não consta quais os tratamentos a paciente utilizou previamente, as dosagens utilizadas (se houve tentativa de dose máxima, por exemplo) e o período do tratamento com cada medicamento, ou mesmo se houve a tentativa de uso associado concomitantemente, **se houve tentativa de utilizar a insulinoterapia intensiva (não apresenta esquema bolus-basal em doses máximas).**

9. Além disso, **não foram anexados aos autos nenhum exame laboratorial que demonstre, com base nos valores glicêmicos** – pelo menos 3 exames em meses diferentes (glicose de jejum, pós-prandial e hemoglobina glicada), mau controle glicêmico quando em uso das alternativas terapêuticas padronizadas e consideradas primeira de linha de tratamento da doença.

10. Ressalta-se que a aquisição de apresentações farmacêuticas e medicamentos não padronizados pelo serviço público de saúde deve ficar reservada apenas aos casos de **falha terapêutica comprovada ou contraindicação absoluta** a todas as opções disponibilizadas na rede pública, desde que o produto ou medicamento solicitado tenha comprovadamente evidências científicas robustas quanto ao seu uso e não para as escolhas individuais, principalmente levando em consideração a gestão dos recursos públicos.

11. Frente ao exposto e considerando que há na rede pública de saúde diversas alternativas terapêuticas para o tratamento da condição clínica da paciente, considerando que não constam nos autos informações pormenorizadas sobre o uso prévio de **todas** essas alternativas terapêuticas disponíveis na rede pública supracitadas (período de uso de cada medicamento, dosagens iniciais e ajustes subsequentes na posologia, adesão ao tratamento farmacológico); considerando a ausência de resultados de exames e, principalmente, devido a escassez de evidências sobre a segurança e eficácia do medicamento Invokana[®] 300mg (canagliflozina), **este**



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

Núcleo entende que o medicamento pleiteado não pode ser considerado única alternativa terapêutica para o caso em tela, não sendo contemplados os quesitos técnicos que justifiquem a disponibilização do mesmo pelo serviço público de saúde para atendimento ao caso em tela.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 64 p. – (**Cadernos de Atenção Básica**, n. 16) (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: <http://dab.saude.gov.br/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcd16.pdf>. Acesso em 14 de janeiro 2019.

Diretriz da SBD para o controle glicêmico do diabetes tipo 2 – Posicionamento Oficial SBD 2007 N° 4. Disponível no site: <<http://www.diabetesebook.org.br/novo/modulo-4/29-novasdiretrizes-da-sbd-para-o-controle-glicemico-do-diabetes-tipo-2-posicionamento-oficial-sbd-2007-nd-4>>. Acesso em 14 de janeiro 2019.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos



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

Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

DISTRITO FEDERAL. **Nota técnica nº 79/2012**. Vildagliptina. Ministério da Saúde – Consultoria Jurídica / Advocacia geral da União. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em:
<<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Dez/12/vildagliptina.pdf>. Acesso em 14 de janeiro 2019.

CANAGLIFLOZINA. Bula do medicamento Invokana®. Disponível no site: <http://www.janssen-cilag.com.br/sites/default/files/INVOKANA_PUB01_VPS.pdf>. Acesso em 14 de janeiro 2019.

INVOKANA. Bula EMEA. Disponível em:
<http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf>. Acesso em 14 de janeiro 2019.