

Nota Técnica 192411

Data de conclusão: 22/01/2024 11:18:59

Paciente

Idade: 47 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 192411

CID: K91.2 - Má-absorção pós-cirúrgica não classificada em outra parte

Diagnóstico: K91.2 - Má-absorção pós-cirúrgica não classificada em outra parte.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: TEDUGLUTIDA

Via de administração: via oral

Posologia: teduglutida 5 mg

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TEDUGLUTIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: nutrição parenteral total, suplementação de micronutrientes e tratamento cirúrgico

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TEDUGLUTIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TEDUGLUTIDA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Tecnologia: TEDUGLUTIDA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A teduglutida é um análogo do GLP-2, no qual a substituição da alanina por glicina na posição 2 resulta em um peptídeo resistente à degradação pela DPP-4 e, portanto, possui meia-vida mais longa que o GLP-2 nativo. Após a injeção subcutânea, isso corresponde a uma meia-vida biológica de teduglutida de 2 a 3 horas em comparação com uma meia-vida de 7 minutos para o GLP-2. A biodisponibilidade após administração subcutânea de teduglutido é de $87 \pm 14\%$. Sugere-se que essas características farmacocinéticas se traduzam em uma atividade biológica aumentada do teduglutido, em relação ao GLP-2 nativo (4). Há dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo avaliando a eficácia da teduglutida em reduzir o suporte de NPT em pacientes com síndrome do intestino curto.

No estudo de Jeppesen et al, 86 pacientes foram recrutados em 10 países da Europa e América do Norte. Pacientes com volume estável de NPT foram randomizados para receber placebo ou teduglutida 0,05 mg/kg/dia por via subcutânea por 24 semanas, de forma cegada. O desfecho primário foi uma redução de 20 a 100% no volume de NPT. Desfechos secundários incluíam a mudança absoluta e percentual na NPT e o número de pacientes que conseguiu desmame de NPT. Após 24 semanas, 63% dos pacientes no grupo intervenção e 30% no grupo placebo obtiveram o desfecho primário ($P=0,002$). A partir da oitava semana de seguimento, houve uma maior redução no volume de NPT no grupo intervenção em relação ao grupo placebo (média $\pm$ desvio padrão de $4,4 \pm 3,8$ litros/semana a partir de um baseline de $12,9 \pm 7,8$ litros/semana vs. $2,3 \pm 2,7$ L/semana de um baseline de $13,2 \pm 7,4$ L/semana no grupo placebo, $P<0,001$). O percentual de pacientes que conseguiram reduzir um dia ou mais por semana de NPT foi maior no grupo teduglutida (54% vs. 23%, $P=0,005$). A frequência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos; eventos adversos graves foram reportados em 36% do grupo intervenção contra 28% do grupo placebo - 69 pacientes apresentaram 1 ou mais evento adverso (83% vs 79%) e 5 pacientes descontinuaram o estudo por evento afverso (5% vs 7%). Os eventos mais comuns foram gastrointestinais, como dor abdominal, náusea e distensão abdominal (5).

Outro estudo randomizou 83 pacientes para os grupos teduglutida 0,1 mg/kg/dia, teduglutida 0,05 mg/kg/dia ou placebo. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que obtiveram redução $\geq 20\%$ no volume da NPT em 20 e 24 semanas. Desfechos secundários incluíram a redução no volume da NPT, redução na necessidade de ao menos um dia por semana de NPT ou desmame total da terapia. Houve diferença não estatisticamente significativa entre o grupo teduglutida 0,1 mg/kg/dia e o grupo placebo em termos de desfecho primário (25% vs 6%, $P=0,16$); mais pacientes no grupo teduglutida 0,5 mg/kg/dia obtiveram o desfecho primário em relação ao placebo (46% vs 6%, $P=0,005$). Três pacientes obtiveram desmame total da NPT, 2 no grupo 0,05 e 1 no grupo 0,1. 95% dos pacientes apresentaram algum evento adverso. Eventos graves foram mais observados no grupo 0,05 (17% vs 6% nos outros 2 grupos) (6).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução da necessidade de NPT (medida em volume e em dias necessários), com poucos pacientes ficando livres de NPT.

Conclusão

Tecnologia: TEDUGLUTIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidências de que a teduglutida pode reduzir o volume necessário de NPT em pacientes com síndrome do intestino curto dependentes desta terapia. Entretanto, poucos pacientes conseguem ficar sem a NPT.

Além disso, trata-se de um medicamento de muito alto custo - cerca de R\$ 1,3 milhão de reais com a dose prescrita. Agências de países de primeiro mundo somente recomendaram o sua incorporação mediante substancial redução de preço, concluindo que no preço atual, esta tecnologia não é custo-efetiva. Apesar de não termos análises em contexto brasileiro, é razoável supormos que a tecnologia também não é custo-efetiva na nossa realidade, com menor disponibilidade de recursos.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. DiBaise JK. Pathophysiology of short bowel syndrome. UpToDate [Internet]. Acessado em 24/07/2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-short-bowel-syndrome>
2. DiBaise JK. Chronic complications of the short bowel syndrome in adults. UpToDate [Internet]. Acessado em 24/07/2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-complications-of-the-short-bowel-syndrome-in-adults>
3. DiBaise JK. Management of short bowel syndrome in adults. UpToDate [Internet]. Acessado em 24/07/2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-short-bowel-syndrome-in-adults>
4. Jeppesen PB. Teduglutide, a novel glucagon-like peptide 2 analog, in the treatment of patients with short bowel syndrome. Therap Adv Gastroenterol. 2012 May;5(3):159-71.
5. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'keefe SJ, Forbes A, Heinze H, Joelsson B. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. Gastroenterology. 2012 Dec;143(6):1473-1481.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2012.09.007. Epub 2012 Sep 11. PMID: 22982184.
6. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ.

Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. Gut. 2011 Jul;60(7):902-14. doi: 10.1136/gut.2010.218271. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21317170; PMCID: PMC3112364.

7. **Canada's Drug and Health Technology Agency. Teduglutide.**Disponível em: <https://www.cadth.ca/teduglutide>
8. **National Institute for Health and Care Excellence. Teduglutide for treating short bowel syndrome.** Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta804/>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Justificativa para prescrição

Trata-se de paciente de 46 anos, submetida a cirurgia bariátrica por bypass em 2020. Em 2022, teve quadro de abdome agudo por necrose de duodeno, com ressecção de 206,5 cm de tecido necrosado. Em uma segunda intervenção em 2022, foi realizada reconstrução do trânsito intestinal com reversão do bypass prévio e ressecção do íleo terminal, ceco, apêndice e cólon direito, sendo que atualmente a paciente apresenta cerca de 100 cm de intestino delgado (alça de jejuno ligada diretamente ao cólon sigmoide, sem válvula ileocecal). Em internação entre abril e maio de 2022, permaneceu dependente de nutrição parenteral total (NPT). Após alta, internou por desnutrição importante, anemia, dificuldades alimentares e distúrbios hidroeletrólíticos em novembro e dezembro de 2022; e janeiro de 2023 por complicações da síndrome do intestino curto. Desde a alta da última internação, em 15/02/23, vem recebendo NPT, três vezes por semana, em regime de Hospital-Dia. Neste contexto, pleiteia teduglutida almejando redução da necessidade NPT.

A síndrome do intestino curto é uma desordem da absorção intestinal causada, mais comumente, pela ressecção cirúrgica do intestino delgado. É dividida nos tipos I (aguda), II (aguda prolongada) e III (crônica). Os determinantes mais importantes da função intestinal após a ressecção são o comprimento do intestino que foi ressecado, a perda da válvula ileocecal, perda de parte ou de todo o cólon e descontinuidade intestinal. O comprimento normal do intestino delgado em adultos é de, em média, 480 cm (podendo medir 300 a 800 cm); pacientes com menos de 180 cm de intestino delgado têm maior risco para a síndrome. Igualmente, pacientes com perda da válvula ileocecal costumam ter mais disfunção intestinal. No caso da parte autora, houve ressecção total do duodeno, do íleo e da válvula ileocecal. A perda do íleo leva à não absorção de vitamina B12, ácidos biliares e oxalato (1).

As complicações crônicas da síndrome do intestino curto são diversas e dependem do segmento ressecado, do comprimento do intestino remanescente e outros fatores. As mais comuns incluem:

doença ulcerosa péptica (causada pelo aumento da secreção gástrica, esta decorrente da perda dos hormônios inibitórios produzidos no intestino proximal);
diarreia (causada por supercrescimento bacteriano, diminuição da superfície absorptiva e do tempo de trânsito intestinal, e da disfunção das secreções pancreáticas exógenas);
doença hepática colestática (usualmente causada pelo uso de NPT);

colelitíase (decorrente da alteração da composição da bile, bem como estase biliar);
deficiências de micronutrientes e eletrólitos, em especial ácidos graxos essenciais e vitaminas lipossolúveis, pela perda da superfície absorptiva, deficiência de vitamina B12, em especial em pacientes submetidos a ressecção ileal;
deficiência de eletrólitos (magnésio, potássio, cálcio e bicarbonato);
doença mineral óssea, por efeito indireto da NPT e dos distúrbios hidroeletrólíticos;
nefrolitíase, pelo aumento de oxalato circulante;
complicações relacionadas ao cateter de NPT, tais como infecção de corrente sanguínea e obstrução de cateter venoso central (2).

O tratamento da síndrome do intestino curto depende da fase em que o paciente se encontra. Na fase aguda, que compreende as 4 semanas iniciais pós-ressecção, o tratamento se concentra na prevenção e correção dos distúrbios ácido-básicos e hidroeletrólíticos, por meio da administração intravenosa de fluidos, da administração de NPT e de nutrição enteral, por sonda nasogástrica. Na fase de adaptação, os pacientes são paulatinamente transicionados para dieta oral, que deve incluir carboidratos, fibras solúveis e gorduras, e deve ser pobre em oxalato e fluidos hipertônicos. Nestas duas fases, é indicada a supressão da secreção gástrica ácida, com o uso de inibidores de bomba de prótons (como o omeprazol) e o uso de antidiarreicos para prolongar o tempo de trânsito intestinal. Em pacientes que persistem com má absorção intestinal, é indicado o tratamento do supercrescimento bacteriano com antimicrobianos; naqueles com demanda hídrica alta (mais de 3L ao dia), pode ser usado octreotida, visando aumentar o tempo de trânsito intestinal e diminuir perdas hídricas.

Cerca de 50% dos pacientes apresentam adaptação intestinal nos primeiros 2 anos do quadro, mas apenas uma minoria destes apresenta adaptação significativa. Naqueles que não apresentam adaptação intestinal e evoluem para a forma crônica, necessitando NPT por longos períodos, é indicada a reconstrução intestinal (como no caso da parte autora). Em pacientes dependentes de NPT e que sofrem com complicações decorrentes desta (tais como perda de acessos vasculares, infecções associadas a cateter venoso central recorrentes e doença hepática), pode-se utilizar os análogos do glucagon-like peptide-2 (GLP-2), como a teduglutida. Pacientes em uso deste medicamento devem ser submetidos a colonoscopia pelo menos a cada 5 anos pelo risco elevado de pólipos intestinais. Em casos refratários, pode ser indicado o transplante intestinal (3).