

Nota Técnica 59551

Data de conclusão: 31/12/2021 00:11:26

Paciente

Idade: 90 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Roque Gonzales/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santo Ângelo

Tecnologia 59551

CID: E10 - Diabetes mellitus insulino-dependente

Diagnóstico: Diabetes mellitus insulino-dependente

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: CLORIDRATO DE PIOGLITAZONA

Via de administração: VO

Posologia: pioglitazona 30 mg, tomar 1 cp ao dia

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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: CLORIDRATO DE PIOGLITAZONA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Para o tratamento do DM2 o SUS disponibiliza os seguintes medicamentos: metformina, glibenclamida, gliclazida, dapagliflozina, insulina NPH e insulina regular [\(8\)](#).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela do CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE PIOGLITAZONA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 41,42

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE PIOGLITAZONA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE PIOGLITAZONA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A pioglitazona é o único hipoglicemiante oral da classe das tiazolidinedionas disponível no Brasil. Em 2010, a European Medicines Agency (EMA) suspendeu as vendas de rosiglitazona e, em junho de 2011, as agências de medicamentos da França e da Alemanha também suspenderam o uso de pioglitazona, devido a preocupações de que os riscos gerais da rosiglitazona e da pioglitazona excedam seus benefícios. O primeiro fármaco dessa classe a ser utilizado clinicamente, a troglitazona, foi retirado do mercado por causar disfunção hepática e, em alguns pacientes, insuficiência hepática (9). O seu mecanismo de ação envolve o aumento da sensibilidade à insulina agindo no tecido adiposo, músculo e, em menor extensão, fígado para aumentar a utilização de glicose e diminuir a produção de glicose (10).

Em relação a sua eficácia em diminuir os níveis séricos de glicose, quando utilizadas em monoterapia, as tiazolidinedionas reduzem a HbA1c em aproximadamente 0,5 a 1,4 por cento (9,10). Além do uso como monoterapia, as tiazolidinedionas foram estudadas em combinação com metformina, sulfonilureias, insulina, inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e inibidores do do co-transportador de sódio e glicose 2 (SGLT2). Neste contexto, demonstraram capacidade em reduzir em cerca de 1% a HbA1c, efeito comparável às outras classes farmacológicas (9,10).

Em relação à prevenção de complicações crônicas, essa classe farmacológica está associada ao aumento de eventos cardiovasculares. Embora tanto a rosiglitazona quanto a pioglitazona tenham um efeito semelhante na incidência de insuficiência cardíaca (ambos aumentando o risco), eles parecem ter efeitos díspares nos desfechos isquêmicos. Especificamente em relação a pioglitazona, esta parece ter um efeito neutro ou uma discreta diminuição na incidência de eventos cardiovasculares isquêmicos quando comparada com placebo, conforme avaliado pelo estudo Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive), que incluiu 5.238 pacientes com diabetes tipo 2 e complicações macrovasculares estabelecidas (11). Neste estudo, não foi observada diferença na incidência do desfecho primário do estudo (composto de mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal e silencioso, acidente vascular cerebral, síndrome coronariana aguda, intervenção cirúrgica nas artérias coronárias ou da perna, ou amputação da perna): 19,7 vs. 21,7% (Razão de riscos/HR 0,90, IC95% 0,80 a 1,02). Houve, no entanto, uma diminuição significativa no desfecho secundário principal (composto de mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal) no grupo de pioglitazona: 11,6 vs. 13,6% (HR 0,84, IC95% 0,72 a 0,98).

O principal limitante do uso da pioglitazona é o seu perfil de efeitos adversos. Quaisquer possíveis benefícios cardiovasculares potenciais da pioglitazona devem ser avaliados em relação ao risco aumentado de insuficiência cardíaca, ganho de peso, retenção de líquidos e fraturas. Em relação a insuficiência cardíaca, em metanálises de estudos randomizados de tiazolidinedionas para o tratamento ou prevenção de DM2, o risco relativo estimado (RR) de insuficiência cardíaca em pacientes designados aleatoriamente para tiazolidinedionas em comparação com placebo variou de 1,5 a 2,1 (IC95% 1,2-2,4 e 1,1-4,1, respectivamente) (9). O risco de fraturas, por sua vez, foi estimado em cerca de 2,59 (IC95% 0,96-7,01) em estudo de

base populacional realizado no Reino Unido (12). Em uma revisão retrospectiva de eventos adversos do estudo PROactive, houve uma taxa mais alta de fraturas em mulheres recebendo pioglitazona (5,1 versus 2,5 por cento com placebo), mas não em homens (11,13). Além disso, há incerteza sobre a associação entre a pioglitazona e o câncer de bexiga em função de resultados conflitantes de vários estudos (9). Se houver risco aumentado, provavelmente é pequeno mas, mesmo assim, deve ser discutido com os pacientes antes do início da terapia.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Melhora do controle glicêmico, avaliado pela diminuição dos níveis séricos de HbA1c, com perfil de segurança desfavorável em relação aos hipoglicemiantes disponíveis na rede pública

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE PIOGLITAZONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso da pioglitazona em um cenário como o da paciente em tela poderá ter impacto positivo no controle glicêmico, porém às custas de potenciais efeitos adversos importantes e graves. Ademais, não há evidência de benefício deste fármaco sobre a prevenção de complicações crônicas da DM2.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [World Health Organization. Global Report on Diabetes. World Health Organization; 2016. 86 p.](#)
2. [Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019 - 2020 \[Internet\]. 2019 Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf](https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf)
3. [World Health Organization. Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks. World Health Organization; 2009. 62 p.](#)
4. [Sanghani NB, Parchwani DN, Palandurkar KM, Shah AM, Dhanani JV. Impact of lifestyle modification on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Indian J Endocrinol Metab. 2013 Nov;17\(6\):1030–9.](#)
5. [Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. Diabetes Care. 1994 Jan;17\(1\):30–6.](#)
6. [Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019 - 2020. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf](https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf)
7. [American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care. 2020 Jan;43\(Suppl 1\):S98–110.](#)
8. BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_PCDT_Diabetes_Melito_Tipo_2_CP_33_2020.pdf

9. Inzucchi SE, Lupsa B. Thiazolidinediones in the treatment of type 2 diabetes mellitus. UpToDate, 2020.
10. Kopacek C, Schaen BD, Gomez R, Caletti G, Scheffel RS. Farmacologia do Diabetes. In: Gomez R, Torres IL. Farmacologia Clínica. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
11. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J, PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9493):1279.
12. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. Arch Intern Med. 2008;168(8):820.
13. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR, PROactive investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. Drug Saf. 2009;32(3):187.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]. Published date: 02 December 2015 Last updated: 28 August 2019. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de diabetes melito tipo 2 (DM2). Ainda, segundo laudos médicos, o paciente já utilizou os medicamentos glibenclamida, gliclazida, glimepirida e insulinas NPH e regular, porém não obteve controle metabólico adequado e apresentou como efeitos adversos ganho de peso e hipoglicemia. Vem em uso de diversos hipoglicemiantes e insulina glargina, com melhora do controle glicêmico e sem hipoglicemias. Esta nota técnica será acerca do pleito do medicamento pioglitazona.

O diabetes melito tipo 2 (DM2) é uma doença caracterizada pelo aumento persistente dos níveis sanguíneos de glicose. A longo prazo, a hiperglicemia persistente está associada a complicações microvasculares (perda visual, perda na função renal e alterações neurológicas) e macrovasculares (infarto agudo do miocárdio - IAM, acidente vascular cerebral - AVC e doença vascular periférica) (1,2). No Brasil, a prevalência estimada em 2017 foi de cerca de 12 milhões de pessoas, sendo o quarto país no mundo com maior número de casos (2). Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que o DM é responsável por 22% da mortalidade geral e por 16% das mortes por AVC no mundo (3).

O tratamento do DM2 envolve abordagem multidisciplinar pela necessidade de instituição de terapia medicamentosa, de acompanhamento nutricional e realização de práticas de atividade física. A prática regular de atividade física e a rotina de uma dieta bem equilibrada são capazes de gerar impacto nos níveis glicêmicos de forma muito similar à algumas terapêuticas farmacológicas isoladamente, sendo cruciais no tratamento (4,5). Sobre o manejo medicamentoso, existem diversas classes de fármacos disponíveis. A metformina é o fármaco preferencial para manejo inicial e deve ser sempre mantida, a não ser que haja alguma contraindicação formal ao seu uso. Outros antidiabéticos podem ser associados ao esquema de tratamento, se existência de complicações ou risco do seu desenvolvimento. O uso de

insulina deve ser considerado quando existirem sintomas catabólicos ou níveis elevados de HbA1c ($>10\%$) (6,7).