

Nota Técnica 75844

Data de conclusão: 11/05/2022 17:15:52

Paciente

Idade: 74 anos

Sexo: Masculino

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 75844-A

CID: E11 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente

Diagnóstico: Diabetes Mellitus não-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: INSULINA GLARGINA

Via de administração: SC

Posologia: Insulina Glargina 300 UI/ml aplicar 28 UI pela manhã

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: INSULINA GLARGINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para o tratamento do DM2 o SUS disponibiliza os medicamentos metformina, glibenclamida, gliclazida, dapagliflozina, insulina NPH e insulina regular [\(6\)](#)

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: INSULINA GLARGINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 134,49

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: INSULINA GLARGINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: INSULINA GLARGINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: As insulinas análogas de ação prolongada (dentre as quais inclui-se a insulina glargina) são resultantes de mudanças estruturais na molécula de insulina humana, obtida a partir da tecnologia do DNA-recombinante, com o objetivo de estender a duração do efeito e diminuir a variação intra-individual. No caso da insulina glargina, estas modificações permitem a aplicação subcutânea uma vez por dia e a ausência de pico de concentração (10). Existem duas concentrações de insulina glargina: 100 UI/mL (U-100) e 300 UI/mL (U-300). Esta última difere da primeira na sua farmacocinética, tendo uma duração de ação mais prolongada (mais de 24 horas) (11). Diversas revisões sistemáticas já avaliaram o tratamento com análogos de longa duração ou insulina NPH em pacientes com DM2 (12-14). De maneira geral, todos estes estudos demonstraram controle glicêmico semelhante com as duas intervenções e uma diminuição da ocorrência de hipoglicemias noturnas, porém sem impacto ou com impacto muito pequeno nas hipoglicemias graves.

A CONITEC em seu relatório de recomendação incluiu cinco revisões sistemáticas que compararam insulina glargina e insulina NPH e descreveu que a maioria destas não encontrou diferenças significantes na redução dos níveis de HbA1c entre os dois grupos (4). Além disso, é descrito que a insulina glargina foi associada a menores taxas de eventos de hipoglicemia noturna em todos os estudos. Não houve diferença estatística entre os tratamentos para o desfecho de episódios de hipoglicemia grave relatado por três estudos (8).

Finalmente em um estudo de vida real, observacional e retrospectivo, que utilizou dados de um grande sistema de prestação de cuidados de saúde (>25.000 pacientes iniciando insulina basal), não houve benefício dos análogos de insulina em comparação com NPH na redução da procura por serviços de emergência ou internações hospitalares por hipoglicemia (11,9 vs. 8,8 eventos por 1000 pessoas-anos, respectivamente), apesar do controle glicêmico ligeiramente melhor no grupo NPH (HbA1c de 8,2 vs. 7,9%) (15).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: controle glicêmico semelhante ao alcançado com a insulina NPH e uma discreta diminuição de hipoglicemias não graves.

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

Conclusão

Tecnologia: INSULINA GLARGINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não há evidência de que o uso do análogo de insulina glargina tenha benefício no controle glicêmico em pacientes com DM2, quando comparado com o uso da insulina humana NPH (disponível no SUS). Em relação a ocorrência de hipoglicemias, o benefício parece ser pequeno e reservado para hipoglicemias não graves. Além disso, não há dados mostrando benefícios em desfechos relevantes para o paciente e em qualidade de vida.

Em relação ao custo, o análogo de insulina glargina apresenta custo cerca de 5 vezes o de

insulina NPH e esta matéria já foi avaliada pela CONITEC e recomendada a não incorporação ao SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: As insulinas análogas de ação prolongada (dentre as quais inclui-se a insulina glargina) são resultantes de mudanças estruturais na molécula de insulina humana, obtida a partir da tecnologia do DNA-recombinante, com o objetivo de estender a duração do efeito e diminuir a variação intra-individual. No caso da insulina glargina, estas modificações permitem a aplicação subcutânea uma vez por dia e a ausência de pico de concentração (10). Existem duas concentrações de insulina glargina: 100 UI/mL (U-100) e 300 UI/mL (U-300). Esta última difere da primeira na sua farmacocinética, tendo uma duração de ação mais prolongada (mais de 24 horas) (11).

Diversas revisões sistemáticas já avaliaram o tratamento com análogos de longa duração ou insulina NPH em pacientes com DM2 (12-14). De maneira geral, todos estes estudos demonstraram controle glicêmico semelhante com as duas intervenções e uma diminuição da ocorrência de hipoglicemias noturnas, porém sem impacto ou com impacto muito pequeno nas hipoglicemias graves.

A CONITEC em seu relatório de recomendação incluiu cinco revisões sistemáticas que compararam insulina glargina e insulina NPH e descreveu que a maioria destas não encontrou diferenças significantes na redução dos níveis de HbA1c entre os dois grupos (4). Além disso, é descrito que a insulina glargina foi associada a menores taxas de eventos de hipoglicemia noturna em todos os estudos. Não houve diferença estatística entre os tratamentos para o desfecho de episódios de hipoglicemia grave relatado por três estudos (8).

Finalmente em um estudo de vida real, observacional e retrospectivo, que utilizou dados de um grande sistema de prestação de cuidados de saúde (>25.000 pacientes iniciando insulina basal), não houve benefício dos análogos de insulina em comparação com NPH na redução da procura por serviços de emergência ou internações hospitalares por hipoglicemia (11,9 vs. 8,8 eventos por 1000 pessoas-anos, respectivamente), apesar do controle glicêmico ligeiramente melhor no grupo NPH (HbA1c de 8,2 vs. 7,9%) (15).

6.2 Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: controle glicêmico semelhante ao alcançado com a insulina NPH e uma discreta diminuição de hipoglicemias não graves.

6.3 Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
INSULINA GLARGINA	300 U/ML SOL INJ23 CT 1 CAR VD TRANS X 1,5 ML + 1 CAN APLIC		R\$ 134,49	R\$ 3.093,27

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$. O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de

21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

De acordo com a prescrição juntada ao processo e consulta à tabela CMED em fevereiro de 2022, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.

A CONITEC em seu relatório avaliou dois cenários populacionais, sendo um a partir de dados epidemiológicos e outro com dados de dispensação pelo SUS e pelo programa “Aqui Tem Farmácia Popular”. No primeiro cenário, o impacto orçamentário incremental da inclusão da insulina glargina 100 UI/mL em relação à insulina humana NPH foi de R\$ 18,2 bilhões. No segundo, esse valor foi de R\$ 3,6 bilhões (8).

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do sistema de saúde britânico, em suas recomendações de tratamento de DM2, recomenda considerar o uso dos análogos de insulina detemir ou insulina glargina como alternativa à insulina NPH se o paciente apresentar algum dos seguintes critérios: 1- a pessoa precisa da assistência de um cuidador ou profissional de saúde para injetar insulina, e o uso de insulina detemir ou insulina glargina reduziria a frequência das injeções de duas para uma ao dia; 2- o estilo de vida da pessoa é restringido por episódios hipoglicêmicos sintomáticos recorrentes (16).

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) em uma resposta rápida publicada em 2019 relatou que duas diretrizes baseadas em evidências foram identificadas com relação à seleção da terapia com insulina de primeira linha para o tratamento de adultos com DM2 que não respondem a terapias sem insulina. Não foram identificados estudos relevantes relativos à eficácia clínica comparativa e custo-eficácia de análogos de insulina de longa duração versus insulina NPH (17).

6.4 Conclusão técnica: desfavorável.

6.5 Justificativa:

Não há evidência de que o uso do análogo de insulina glargina tenha benefício no controle glicêmico em pacientes com DM2, quando comparado com o uso da insulina humana NPH (disponível no SUS). Em relação a ocorrência de hipoglicemias, o benefício parece ser pequeno e reservado para hipoglicemias não graves. Além disso, não há dados mostrando benefícios em desfechos relevantes para o paciente e em qualidade de vida.

Em relação ao custo, o análogo de insulina glargina apresenta custo cerca de 5 vezes o de insulina NPH e esta matéria já foi avaliada pela CONITEC e recomendada a não incorporação ao SUS.

6.6 Referências:

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>](#)
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. 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

7. [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)

8. [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.](https://doi.org/10.2337/240010)

9. BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS (CONITEC). Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo II. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_InsulinasAnalogas_AcaoProlongada_DM_2.pdf

10. Kopacek C, Schaan 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. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 Units·mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units·mL⁻¹. Diabetes Care. 2015;38(4):637.

12. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2008 Aug;81(2):184-9.

13. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005;28(4):950.

14. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD005613.

15. Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, Huang ES, Karter AJ. Association of Initiation of Basal Insulin Analogs vs Neutral Protamine Hagedorn Insulin With Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits or Hospital Admissions and With Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. JAMA. 2018;320(1):53.

16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]. Published date: 02 December 2015. Last updated: 16 December 2020. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/Recommendations#drug-treatment-2>

17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Long-Acting Insulin Analogues versus Human NPH Insulin for Adults with Type 2 Diabetes and Unresponsive to Non-insulin Therapies: Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. Last updated: May 3, 2019. Disponível em <https://www.cadth.ca/long-acting-insulin-analogues-versus-human-nph-insulin-adults-type-2-diabetes-and-unresponsive-non>

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 portador de diabetes mellito tipo 2 (DM2) há mais de 30 anos. Estava em tratamento com metformina e insulina NPH, com controle inadequado da doença (sem maiores detalhes nos laudos

disponíveis no processo). Não há informações sobre a ocorrência de hipoglicemias no processo. Nesse contexto, pleiteia o tratamento com insulina glargina 300 UI/ml, dapagliflozina associada a metformina e linagliptina. Ainda apresenta hipertensão arterial sistêmica, obesidade e neoplasia da próstata. Esta nota técnica será sobre o pleito de insulina 300 UI/ml. O DM2 é uma doença crônica que se caracteriza por um estado de resistência insulínica associado à deficiência relativa de insulina, acarretando em hiperglicemia. Seu diagnóstico pode ser feito através de aferição de glicemia de jejum (≥ 126 mg/dL), hemoglobina glicada ($\geq 6,5\%$), teste de tolerância oral à glicose (≥ 200 mg/dL) ou de dosagem de glicose plasmática aleatória (≥ 200 mg/dL) associada a sintomas específicos (1). Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, estima-se que a prevalência de diabetes melito, no Brasil, seja de 8,4% (2). As complicações deste estado hiperglicêmico envolvem danos micro (neuropatia, nefropatia, retinopatia) e macrovasculares (doença coronariana, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica), podendo levar à perda visual, à doença renal crônica e a amputações (1). O objetivo do tratamento do DM2 é minimizar os eventos de hiperglicemia, com a finalidade de reduzir a instalação destas complicações crônicas. A monitorização do tratamento é realizada pela dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c), que guarda correlação com a média de glicemia dos últimos 3 meses. De forma geral, a meta do tratamento é atingir níveis de HbA1c próximos de 7%, podendo esse alvo variar conforme idade, risco de hipoglicemia e complicações crônicas já estabelecidas (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 mantido, a não ser que haja alguma contraindicação formal ao seu uso. Após uso inicial de metformina em monoterapia, pode-se associar outros hipoglicemiantes no caso de falha ao atingir os objetivos terapêuticos. O principal componente do acompanhamento do tratamento da hiperglicemia no DM2 é a dosagem de HbA1c, com o objetivo geral de atingir valores $\leq 7\%$, mas as metas terapêuticas podem ser menos rígidas (HbA1c de 7,5% a 8,0%) de acordo com a idade/expectativa de vida e presença de complicações e/ou comorbidades (6). A adoção de metas mais agressivas é desencorajada na maioria dos pacientes, uma vez que se observou maior risco de mortalidade com alvos de HbA1c $< 6,5\%$. O uso de insulina deve ser considerado quando existirem sintomas catabólicos ou níveis elevados de HbA1c ($>10\%$) (7,8).

Tecnologia 75844-B

CID: E11 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente

Diagnóstico: Diabetes Mellitus não-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: LINAGLIPTINA

Via de administração: VO

Posologia: Linagliptina 5 mg, 1 cp VO no café.

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: LINAGLIPTINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para o tratamento do DM2 o SUS disponibiliza os medicamentos metformina, glibenclamida, gliclazida, dapagliflozina, insulina NPH e insulina regular [\(6\)](#).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: LINAGLIPTINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 99,26

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: LINAGLIPTINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: LINAGLIPTINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A linagliptina é um fármaco pertencente à classe dos inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Esta enzima é a responsável pela quebra das incretinas endógenas (GLP-1 e GIP), que são hormônios liberados pelo intestino ao longo do dia e seus níveis aumentam em resposta a uma refeição. As incretinas são parte de um sistema endógeno envolvido na regulação fisiológica da homeostase da glicose. Quando as concentrações sanguíneas de glicose estão normais ou elevadas, o GLP-1 e o GIP aumentam a síntese e a liberação de insulina pelas células β -pancreáticas, entre outras ações que vão resultar em diminuição da glicose plasmática (9).

A eficácia da linagliptina em pacientes com DM2 não controlados com uso de metformina e sulfonilureia foi avaliada em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, com duração de 24 semanas (10). Foram randomizados 1.058 pacientes para receber linagliptina 5 mg uma vez ao dia ou placebo. Na semana 24, a diferença média ajustada de HbA1c entre os dois grupos foi de -0,62% (IC95% -0,73 a -0,50%; $P < 0,0001$). Mais pacientes atingiram o alvo de HbA1c com linagliptina em comparação com placebo: 29,2% vs. 8,1%; $P < 0,0001$. A proporção de pacientes que relataram eventos adversos graves foi baixa em ambos os grupos (linagliptina 2,4%; placebo 1,5%). Hipoglicemia sintomática ocorreu em 16,7% e 10,3% dos grupos linagliptina e placebo, respectivamente. A hipoglicemia foi geralmente leve ou moderada; hipoglicemia grave foi relatada em 2,7% e 4,8% dos participantes que apresentaram episódios de hipoglicemia nos grupos da linagliptina e do placebo, respectivamente. Nenhuma mudança significativa de peso foi observada.

Existem poucos estudos comparativos de linagliptina com outros medicamentos para tratamento de DM2. Em um estudo de não inferioridade com duração de dois anos foi comparada glimepirida (1 a 4 mg, dose média de 3 mg) e linagliptina (5 mg), ambos administrados uma vez ao dia, em 1.551 pacientes com DM2 inadequadamente controlados com metformina (11). A diferença média ajustada em A1C foi melhor com glimepirida (-0,36% vs. -0,16%), embora a linagliptina não tenha sido considerada estatisticamente não inferior à glimepirida. A adição de glimepirida foi associada a mais hipoglicemia (36% vs. 7%) e ganho de peso (+1,3 vs. -1,4 kg com linagliptina).

Em relação à doença cardiovascular, a segurança da linagliptina foi avaliada em dois estudos (12,13). No estudo CARMELINA, 6.991 pacientes com DM2 e com alto risco cardiovascular e renal foram randomizados para linagliptina ou placebo, além de outros medicamentos para diabetes (predominantemente metformina, sulfonilureia, insulina) (12). Após um acompanhamento médio de 2,2 anos, o desfecho primário (primeira ocorrência do composto de

morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal) ocorreu em uma proporção semelhante de pacientes (12,4% vs. 12,1%, HR 1,02, IC95% 0,89 a 1,17). Não houve também diferença no desfecho renal secundário (composto de doença renal em estágio final, morte devido a insuficiência renal ou uma diminuição sustentada de pelo menos 40 por cento na eTFG da linha de base), que ocorreu em 9,4% e 8,8% dos pacientes no grupos linagliptina e placebo, respectivamente (HR 1,04, IC95% 0,89 a 1,22). Por sua vez, no estudo CAROLINA a linagliptina foi comparada com a com glimepirida em 6.042 pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular (13). Após acompanhamento médio de 6,3 anos, a ocorrência do desfecho composto (primeira ocorrência de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal) foi novamente semelhante nos dois grupos: 11,8% vs. 12% (HR 0,98; IC95% 0,84 a 1,14).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: diminuição dos níveis de HbA1c em cerca de 0,5% (em comparação com placebo).

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

Conclusão

Tecnologia: LINAGLIPTINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso da linagliptina em associação com outros fármacos no tratamento do DM tipo 2 tem a capacidade de reduzir a HbA1c em cerca de 0,5% em comparação com o placebo e de maneira equivalente em comparação com outros fármacos para tratamento de DM2 (incluindo as sulfoniluréias, disponíveis no SUS). Além disso, não há evidência científica que demonstre redução das complicações crônicas do DM2 com o uso da classe dos inibidores da DPP-4 em comparação ao uso do placebo, incluindo a linagliptina.

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. 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

7. 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>

8. 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.

9. Kopacek C, Schaan BD, Gomez R, Caletti G, Scheffel RS. Farmacologia do Diabetes. In: Gomez R, Torres IL. Farmacologia Clínica. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

10. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. Diabet Med. 2011 Nov;28(11):1352-61.

11. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, Dugi KA, Woerle HJ. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2012;380(9840):475. Epub 2012 Jun 28.

12. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK, CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(1):69.

13. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, Pfarr E, Keller A, Mattheus M, Baanstra D, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK, Marx N, CAROLINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Sep 19;322(12):1155-1166.

14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Linagliptin. Last Updated: August 23, 2011. Disponível em <https://www.cadth.ca/linagliptin-6>

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 portador de diabetes melito tipo 2 (DM2) há mais de 30 anos. Estava em tratamento com metformina e insulina NPH, com controle inadequado da doença (sem maiores detalhes nos laudos disponíveis no processo). Não há informações sobre a ocorrência de hipoglicemias no processo. Nesse contexto, pleiteia o tratamento com insulina glargina 300 UI/ml, dapagliflozina associada a metformina e linagliptina. Ainda apresenta hipertensão arterial sistêmica, obesidade e neoplasia de próstata. Esta nota técnica será sobre o pleito do medicamento linagliptina.

O DM2 é uma doença crônica que se caracteriza por um estado de resistência insulínica associado à deficiência relativa de insulina, acarretando em hiperglicemia. Seu diagnóstico pode ser feito através de aferição de glicemia de jejum (≥ 126 mg/dL), hemoglobina glicada ($\geq 6,5\%$), teste de tolerância oral à glicose (≥ 200 mg/dL) ou de dosagem de glicose plasmática aleatória (≥ 200 mg/dL) associada a sintomas específicos (1). Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, estima-se que a prevalência de diabetes melito, no Brasil, seja de 8,4% (2). As

complicações deste estado hiperglicêmico envolvem danos micro (neuropatia, nefropatia, retinopatia) e macrovasculares (doença coronariana, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica), podendo levar à perda visual, à doença renal crônica e a amputações (1). O objetivo do tratamento do DM2 é minimizar os eventos de hiperglicemia, com a finalidade de reduzir a instalação destas complicações crônicas. A monitorização do tratamento é realizada pela dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c), que guarda correlação com a média de glicemia dos últimos 3 meses. De forma geral, a meta do tratamento é atingir níveis de HbA1c próximos de 7%, podendo esse alvo variar conforme idade, risco de hipoglicemia e complicações crônicas já estabelecidas (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 mantido, a não ser que haja alguma contraindicação formal ao seu uso. Após uso inicial de metformina em monoterapia, pode-se associar outros hipoglicemiantes no caso de falha ao atingir os objetivos terapêuticos. O principal componente do acompanhamento do tratamento da hiperglicemia no DM2 é a dosagem de HbA1c, com o objetivo geral de atingir valores $\leq 7\%$, mas as metas terapêuticas podem ser menos rígidas (HbA1c de 7,5% a 8,0%) de acordo com a idade/expectativa de vida e presença de complicações e/ou comorbidades (6). A adoção de metas mais agressivas é desencorajada na maioria dos pacientes, uma vez que se observou maior risco de mortalidade com alvos de HbA1c $< 6,5\%$. O uso de insulina deve ser considerado quando existirem sintomas catabólicos ou níveis elevados de HbA1c ($>10\%$) (7,8).

Tecnologia 75844-C

CID: E11 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente

Diagnóstico: Diabetes Mellitus não-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 METFORMINA + DAPAGLIFLOZINA

Via de administração: VO

Posologia: dapagliflozina 5 mg/metformina 1000 mg 1 cp VO após café e janta.

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? Sim

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: Nenhuma acima

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE METFORMINA + DAPAGLIFLOZINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para o tratamento do DM2, o SUS também disponibiliza os medicamentos metformina, glibenclamida, gliclazida, insulina NPH e insulina regular [\(10\)](#).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE METFORMINA + DAPAGLIFLOZINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE METFORMINA + DAPAGLIFLOZINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Tecnologia: CLORIDRATO DE METFORMINA + DAPAGLIFLOZINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A dapagliflozina é um antidiabético oral que inibe a ação do transportador SGLT2 nos túbulos proximais dos rins. Essa inibição promove maior excreção de glicose urinária, reduzindo a glicemia, promovendo perda de peso e reduzindo a retenção de fluidos. Esta classe apresenta baixo risco de hipoglicemia e pode ser combinada com todas as outras classes de antidiabéticos orais, e também com insulina (11). Diversos ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas compararam o uso da dapagliflozina em relação ao uso de placebo, consolidando a capacidade deste medicamento em reduzir de forma consistente os níveis de HbA1c (12-14). Estes estudos convergem para o achado de que este medicamento tem potencial de reduzir cerca de 0,5% a 0,7% dos níveis de HbA1c.

O DECLARE-TIMI 58 foi um grande ensaio que avaliou desfechos cardiovasculares associados ao uso de dapagliflozina (15). Neste estudo, pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular foram designados para receber dapagliflozina ou placebo (os demais antidiabéticos do esquema terapêutico eram prescritos conforme decisão do médico assistente). Dois desfechos primários foram avaliados: a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral) e a ocorrência de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca. Foram avaliados 17.160 pacientes, sendo que 10.186 deles já apresentavam doença cardiovascular. Esses indivíduos foram acompanhados por 4 anos. O uso de dapagliflozina não diminuiu a taxa de eventos cardiovasculares maiores: 8,8% no grupo dapagliflozina e 9,4% no grupo placebo (HR 0,93; IC95% 0,84 a 1,03; P=0,17). Em relação ao desfecho de morte cardiovascular ou internação por insuficiência cardíaca, a dapagliflozina demonstrou benefício: 4,9% no grupo dapagliflozina e 5,8% no grupo placebo (HR 0,83; IC95% 0,73 a 0,95; P=0,005). Esta diferença se deu pela redução nas internações por insuficiência cardíaca (HR 0,73 IC95% 0,61 a 0,88), não havendo diferença em morte cardiovascular (HR 0,98 IC95% 0,82 a 1,17). Cabe ressaltar que este estudo foi desenhado para avaliar a segurança cardiovascular da dapagliflozina (estudo de não inferioridade) e que o braço de comparação não era constituído de medicamento ativo e sim de placebo. Estas duas limitações são importantes e não permitem inferir que a dapagliflozina é superior a outros medicamentos para tratamento do DM2.

Subanálise do estudo DECLARE-TIMI constatou que em pacientes com mais de 65 anos de idade o uso de dapagliflozina reduziu desfecho de morte por causa cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0,77 IC95% 0,63 a 0,94) (16). Ainda sobre avaliação de desfechos cardiovasculares, metanálise de Tager et al. publicada em abril de 2020 avaliou 64 estudos sobre o uso de dapagliflozina, demonstrando resultados similares ao do estudo DECLARE-TIMI: redução de complicações associadas à insuficiência cardíaca, mas sem reduzir desfechos cardiovasculares maiores ou morte por todas as causas (17).

Sobre efeitos adversos, há aumento de risco de infecções urinárias e genitais com o uso de dapagliflozina. Por causar glicosúria e apresentar um efeito de diurese osmótica, pode causar hipotensão em alguns pacientes principalmente em idosos e pacientes com TFG < 60 mL/min/1,73m². Como este medicamento depende diretamente do bom funcionamento renal para conseguir agir nos túbulos proximais, perde-se a eficácia em caso de TFG < 45 mL/min/1,73m², não sendo recomendado o seu nestes casos, e devendo haver suspensão do tratamento em casos de TFG < 30 mL/min/1,73m (11, 15).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora do controle glicêmico e diminuição de eventos relacionados a insuficiência cardíaca, em comparação com placebo.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE METFORMINA + DAPAGLIFLOZINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não há evidências de benefício sobre complicações crônicas do DM2 com o uso de dapagliflozina em comparação com outros fármacos disponíveis no SUS. Os estudos que mostraram benefício deste medicamento foram em comparação com placebo e desenhados para avaliar segurança cardiovascular do medicamento (estudos de não-inferioridade).

Além disso, a paciente em tela não está incluída no grupo de pacientes para os quais este medicamento foi recomendado pela CONITEC.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [Weinert LS, Leitão CB, Schmidt MI, Schaan B. Diabetes Mellito: Diagnóstico e Tratamento. In: Duncan BD, Schmidt MI, Giugliani ERJ, Duncan MS, Giugliani C. Medicina ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências. 8 setembro 2015. p. 905–19.](#)

2. Malta DC, Duncan BD, Schmidt MI, Machado IE, Silva AG, Bernal RTI et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. Rev. bras. epidemiol 2019, 22 (Supl 2):E190006.SUPL.2. Disponível em

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2019000300408

3. [American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care. 2019 Jan 1;42\(Supplement 1\):S61–70.](#)

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](#)

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_Mellito_Tipo_2_CP_33_2020.pdf

9. [Imprensa Nacional. PORTARIA No 16, DE 29 DE ABRIL DE 2020 - PORTARIA No 16, DE 29 DE ABRIL DE 2020 - DOU - Imprensa Nacional \[Internet\]. \[cited 2020 Aug 31\]. Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-16-de-29-de-abril-de-2020-254919928?fbclid=IwAR2DzB9c4F9Sk4W1dMEfrEN6oT433IZ8i-lvbGWLsPLMqBGrigl49azU1Sw>](https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-16-de-29-de-abril-de-2020-254919928?fbclid=IwAR2DzB9c4F9Sk4W1dMEfrEN6oT433IZ8i-lvbGWLsPLMqBGrigl49azU1Sw)
10. 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_Mellito_Tipo_2_CP_33_2020.pdf
11. Filippatos TD, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015 Feb;6(1):29–41.
12. Zou C-Y, Liu X-K, Sang Y-Q, Wang B, Liang J. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Medicine* . 2019 Dec;98(49):e18245.
13. Feng M, Lv H, Xu X, Wang J, Lyu W, Fu S. Efficacy and safety of dapagliflozin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* . 2019 Jul;98(30):e16575.
14. Araki E, Onishi Y, Asano M, Kim H, Yajima T. Efficacy and safety of dapagliflozin over 1 year as add-on to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: the DAISY (Dapagliflozin Added to patients under InSulin therapY) trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Apr;19(4):562–70.
15. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347–57.
16. Cahn A, Mosenzon O, Wiviott SD, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: Analysis From the DECLARE–TIMI 58 Study. *Diabetes Care.* 2020 Feb 1;43(2):468–75.
17. Täger T, Atar D, Agewall S, Katus HA, Grundtvig M, Cleland JGF, et al. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Fail Rev* 2020 Apr 20; Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10741-020-09954-8>
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). [Overview - Dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes. Guidance NICE. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta418](https://www.nice.org.uk/guidance/ta418)

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 portador de diabetes melito tipo 2 (DM2) há mais de 30 anos. Estava em tratamento com metformina e insulina NPH, com controle inadequado da doença (sem maiores detalhes nos laudos disponíveis no processo). Não há informações sobre a ocorrência de hipoglicemias no processo. Nesse contexto, pleiteia o tratamento com insulina glargina 300 UI/ml, dapagliflozina associada a metformina e linagliptina. Ainda apresenta hipertensão arterial sistêmica, obesidade e neoplasia de próstata. Esta nota técnica será acerca do pleito da associação de metformina e dapagliflozina para tratamento do DM2. Uma vez que a metformina é a primeira linha no tratamento do DM2 e está disponível no SUS, a avaliação recairá sobre o fármaco dapagliflozina.

O DM2 é uma doença crônica que se caracteriza por um estado de resistência insulínica

associado à deficiência relativa de insulina, acarretando em hiperglicemia. Seu diagnóstico pode ser feito através de aferição de glicemia de jejum (≥ 126 mg/dL), hemoglobina glicada ($\geq 6,5\%$), teste de tolerância oral à glicose (≥ 200 mg/dL) ou de dosagem de glicose plasmática aleatória (≥ 200 mg/dL) associada a sintomas específicos (1). Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, estima-se que a prevalência de diabetes melito, no Brasil, seja de 8,4% (2). As complicações deste estado hiperglicêmico envolvem danos micro (neuropatia, nefropatia, retinopatia) e macrovasculares (doença coronariana, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica), podendo levar à perda visual, à doença renal crônica e a amputações (1). O objetivo do tratamento do DM2 é minimizar os eventos de hiperglicemia, com a finalidade de reduzir a instalação destas complicações crônicas. A monitorização do tratamento é realizada pela dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c), que guarda correlação com a média de glicemia dos últimos 3 meses. De forma geral, a meta do tratamento é atingir níveis de HbA1c próximos de 7%, podendo esse alvo variar conforme idade, risco de hipoglicemia e complicações crônicas já estabelecidas (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 mantido, 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).