

Nota Técnica 92843

Data de conclusão: 30/08/2022 14:45:14

Paciente

Idade: 70 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Barra Funda/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 Carazinho

Tecnologia 92843-A

CID: M79.7 - Fibromialgia

Diagnóstico: Fibromialgia, Episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos

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 TRAZODONA

Via de administração: VO

Posologia: 1 comprimido a noite

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: CLORIDRATO DE TRAZODONA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: há alternativas disponíveis pelo SUS, como clomipramina, amitriptilina, fluoxetina e sertralina, para manejo de transtorno depressivo maior [\(18\)](#).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE TRAZODONA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 97,48

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE TRAZODONA

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 TRAZODONA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A trazodona foi desenvolvida nos anos sessenta como um antidepressivo de segunda geração (19). Atribui-se sua eficácia no manejo de TDM a sua ação em receptores serotoninérgicos (20). Nas últimas décadas, foi inúmeras vezes testada em ensaios clínicos randomizados e mostrou-se igualmente eficaz a outras classes de antidepressivos disponíveis pelo SUS, como os antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina) e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (por exemplo, a sertralina) (21,22).

Realizado na década de oitenta, ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, avaliou pacientes com diagnóstico de TDM. Após quatro semanas de seguimento, a trazodona mostrou-se superior ao placebo e comparável à imipramina (23). Nessa linha, ensaio clínico randomizado, duplo-cego, envolvendo pacientes com TDM, demonstrou eficácia semelhante entre trazodona e amitriptilina (24). Tais achados foram reproduzidos por múltiplos estudos randomizados e controlados (25–27). Tanto a imipramina quanto a amitriptilina estão disponíveis pelo SUS.

Dois estudos maiores, randomizados e duplo-cegos compararam a trazodona de liberação prolongada com a paroxetina e a sertralina em pacientes com diagnóstico de TDM (28,29). A trazodona foi considerada tão eficaz quanto a paroxetina e a sertralina na redução dos sintomas depressivos. Destacou-se, contudo, o potencial da trazodona no manejo de distúrbios do sono associados ao TDM.

Mais recentemente, revisão sistemática e meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados mostrou que agomelatina, amitriptilina (OR=2,13; IC95% 1,89-2,41), escitalopram, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina e vortioxetina apresentam desempenho superior a fluoxetina, fluvoxamina, reboxetina e trazodona (OR=1,51; IC95% 1,25-1,83) no tratamento de TDM (9). Além de menor eficácia, a trazodona (OR=1,15; IC95% 0,93-1,42) apresentou menor aceitabilidade do que, por exemplo, amitriptilina (OR=0,95; IC95% 0,83-1,08). Constatou-se, portanto, que trazodona deve ser prescrita depois de exauridas alternativas com maior eficácia e tolerabilidade.

Foi realizada consulta à tabela CMED e considerando os dados de prescrição juntados ao processo, elaborada a tabela acima para um ano de tratamento.

Não foi encontrado estudo de custo-efetividade no contexto brasileiro. Nem estudo realizado por governos de outros sistemas de saúde públicos, como britânico e canadense. Com a finalidade de comparar custo-efetividade de dez antidepressivos (agomelatina, duloxetina, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, mirtazapina, paroxetina, sertralina, trazodona e venlafaxina) utilizados em monoterapia no tratamento de TDM, revisão sistemática e meta-análise incluiu 76 estudos (30). Agomelatina, escitalopram e mirtazapina foram as alternativas com melhor relação de custo-efetividade.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: controle do TDM equivalente, ou mesmo inferior às alternativas disponíveis pelo SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE TRAZODONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Justifica-se o parecer desfavorável pela ausência de evidências mostrando eficácia superior da trazodona a alternativas terapêuticas disponíveis pelo SUS. Destaca-se que o caso em tela não esgotou as opções medicamentosas disponibilizadas pelo SUS. Ainda que tivesse utilizado os medicamentos, para caracterizar refratariedade faz-se necessário uso da medicação, em dose otimizada, por um tempo mínimo.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: [1. Simon G, Ciechanowski P. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. UpToDate. 2020;](#)
[2. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, McLaughlin KA, Green JG, Russo LJ, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. Arch Gen Psychiatry. 2011;68\(1\):90–100.](#)
[3. Murray CJ, Abraham J, Ali MK, Alvarado M, Atkinson C, Baddour LM, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. Jama. 2013;310\(6\):591–606.](#)
[4. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry. 2000;157\(2\):229–33.](#)
[5. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.](#)
[6. Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? Ann Pharmacother. 2008;42\(10\):1439–46.](#)
[7. Freire MÁ, Figueiredo VLM de, Gomide A, Jansen K, Silva RA da, Magalhães PV da S, et al. Escala Hamilton: estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. J Bras Psiquiatr. 2014;63\(4\):281–9.](#)
[8. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.](#)
[9. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Focus. 2018;16\(4\):420–9.](#)
[10. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2009;\(2\).](#)
[11. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2012;\(7\).](#)
[12. Girardi P, Pompili M, Innamorati M, Mancini M, Serafini G, Mazzarini L, et al. Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2009;24\(3\):177–90.](#)
[13. Undurraga J, Tondo L, Schalkwijk S, Vieta E, Baldessarini RJ. Re-analysis of the earliest controlled trials of imipramine. J Affect Disord. 2013;147\(1–3\):451–4.](#)
[14. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2011;\(12\).](#)

15. [Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. Cmaj. 2008;178\(3\):296–305.](#)
16. [Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2010;\(1\).](#)
17. [Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments \(CANMAT\) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. Can J Psychiatry. 2016;61\(9\):540–60.](#)
18. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Ficha técnica sobre medicações: trazodona para o tratamento da depressão. \[Internet\]. 2015. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/trazodona_depressao_21dez2015.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/trazodona_depressao_21dez2015.pdf\)](#)
19. [Cuomo A, Ballerini A, Bruni AC, Decina P, Di Sciascio G, Fiorentini A, et al. Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: pharmacology and clinical practice. Riv Psichiatr. 2019;54\(4\):137–49.](#)
20. [Fagiolini A, Comandini A, Dell’Osso MC, Kasper S. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. CNS Drugs. 2012;26\(12\):1033–49.](#)
21. [Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. Ann Intern Med. 2011;155\(11\):772–85.](#)
22. [Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. Pharmacol Rev. 2018;70\(2\):197–245.](#)
23. [Gerner RH, Estabrook W, Steuer J, Jarvik L. Treatment of geriatric depression with trazodone, imipramine, and placebo: a double-blind study. J Clin Psychiatry. 1980;](#)
24. [Altamura A, Mauri M, Rudas N, Carpiniello B, Montanini R, Perini M, et al. Clinical activity and tolerability of trazodone, mianserin, and amitriptyline in elderly subjects with major depression: a controlled multicenter trial. Clin Neuropharmacol. 1989;12\(Suppl 1\):S25-33.](#)
25. [Ather S, Ankier S, Middleton R. A double-blind evaluation of trazodone in the treatment of depression in the elderly. Br J Clin Pract. 1985;39\(5\):192.](#)
26. [Blacker R, Shanks N, Chapman N, Davey A. The drug treatment of depression in general practice: a comparison of nocte administration of trazodone with mianserin, dothiepin and amitriptyline. Psychopharmacology \(Berl\). 1988;95\(1\):S18–24.](#)
27. [Botros W, Ankier S, Priest R, McManus I, Steinert J, Samir Z. Clinical assessment and performance tasks in depression: a comparison of amitriptyline and trazodone. Br J Psychiatry. 1989;155\(4\):479–82.](#)
28. [Kasper S, Olivieri L, Di Loreto G, Dionisio P. A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. Curr Med Res Opin. 2005;21\(8\):1139–46.](#)
29. [Munizza C, Olivieri L, Loreto GD, Dionisio P. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder. Curr Med Res Opin. 2006;22\(9\):1703–13.](#)
30. [Li T, Puhan MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. BMC Med. 2011;9\(1\):79.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Paciente em tela apresentou laudo médico onde é informado ser portador de hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, fibromialgia, depressão e prostatite crônica. É descrito que realizou uma cirurgia para substituição de válvula aórtica devido a uma endocardite bacteriana há cerca de 3 anos. Desde então começou a apresentar sintomas de depressão e fibromialgia. Foi anexado resultado da escala PHQ-9 para avaliação da depressão, com um resultado igual a 21 pontos, sendo o paciente classificado então com um quadro depressivo grave. Foi descrito que o paciente fez uso de Fluoxetina 20mg e Amitriptilina 75 mg sem obtenção de resultados satisfatórios e sem maiores detalhes a respeito do tratamento anterior. Pleiteia provimento judicial dos medicamentos: trazodona, duloxetina, topiramato, succinato de metoprolol, ciprofibrato, varfarina, cloridrato de tansulosina e a associação de metformina e linagliptina - todos aqui designados pela denominação comum conforme Enunciados 12, 15 e 67 das Jornadas de Direito da Saúde do CNJ. A presente avaliação técnica versará sobre a utilização de trazodona no tratamento de Transtorno Depressivo Maior.

O TDM é uma condição prevalente e incapacitante (1). A prevalência ao longo da vida de transtornos depressivos unipolares é de 12% (2). Atualmente, TDM representa a segunda principal causa de incapacidade nos Estados Unidos (3). Além disso, o TDM é altamente recorrente: após recuperação de um episódio, a taxa estimada de recorrência em dois anos é superior a 40% e, depois de dois episódios, o risco de recorrência em cinco anos é de aproximadamente 75% (4). Dessa forma, a cura é improvável, em especial em casos de refratariedade a tratamentos prévios. Para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria dos seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, baixa energia, baixa concentração, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (5).

Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos (6). Em geral, mensura-se a severidade dos sintomas por meio da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). Valores menores ou igual a sete são considerados remissão da doença, enquanto que uma redução superior a 50% do escore sinaliza resposta ao tratamento.

O tratamento farmacológico é indicado para pacientes com diagnóstico de TDM moderado a grave (8). Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, podem ser utilizados no tratamento de TDM (9). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (10), citalopram (11), duloxetina (12), escitalopram (10), imipramina (13), mirtazapina (14), paroxetina (15), sertralina (16), entre outros. Tendo em vista as inúmeras alternativas disponíveis, diretrizes internacionais recomendam a seleção de antidepressivos conforme perfil de efeitos adversos e potenciais interações medicamentosas, ambos individualizados ao paciente (17).

Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (17). Nesse ponto, é interessante frisar que, de forma a diagnosticar refratariedade ao tratamento, deve-se utilizar dose otimizada por período de tempo mínimo (entre duas e seis semanas). Na ausência de resposta, pode-se aumentar a dose dentro dos limites terapêuticos (8,17). Após aumento para dose máxima tolerada, opta-se entre a troca de antidepressivo (preferencialmente por antidepressivos de classes diferentes) ou a adição de um fármaco que potencialize a ação antidepressiva (como o lítio, disponível pelo SUS). Em caso de depressão refratária, é possível utilizar a combinação de antidepressivos (por exemplo, amitriptilina e fluoxetina). Por fim, restam os antidepressivos inibidores da monoaminooxidase (IMAO) e a eletroconvulsoterapia.

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: 1 comprimido de 12/12h, uso contínuo

Uso contínuo? Sim

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? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: LINAGLIPTINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 167,10

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 (8). O medicamento pleiteado no processo é uma associação de metformina e linagliptina. A metformina é um antidiabético oral, da classe da biguanidas e amplamente disponível no SUS. Há estudos comprovando a eficácia e segurança da administração em comprimidos em conjunto ou separados, sem diferenças clínicas (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 (109). 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.

Em relação à doença cardiovascular, a segurança da linagliptina foi avaliada em dois estudos (11,12). 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) (13). 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 glicempirida 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).

Uma revisão sistemática avaliou a segurança e eficácia de agentes antidiabéticos adjuvantes para pacientes com a DM2 inadequadamente controlada com o uso de metformina isoladamente. Dos sessenta e dois ensaios clínicos avaliados, todos os agentes reduziram significativamente os níveis de Hb1Ac comparados ao placebo. Os inibidores de SGLT2, a empagliflozina, a linagliptina, a liraglutida e a sitagliptina também foram capazes de diminuir a pressão arterial sistêmica (intervalo, 1,88-5,43 mmHg) (13).

O medicamento pleiteado é comercializado no país pelo laboratório Boehringer Ingelheim Do Brasil Química® com o nome de Trayenta Duo®. A partir dos dados da prescrição juntados ao processo foi elaborada a tabela acima para um ano de tratamento.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico não avaliou o uso da linagliptina em pacientes com DM tipo 2. A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do sistema de saúde canadense, recomenda que a linagliptina seja listada como terceira opção (após metformina e sulfonilureias), naqueles pacientes em que a insulina não possa ser utilizada. Esta recomendação foi feita porque o custo da linagliptina apresentado foi menor do que o da sitagliptina, mas o comitê ressalta que o medicamento recomendado em pacientes que não atingem o controle com metformina e sulfonilureia é a insulina NPH, ficando reservada a linagliptina para aqueles que não podem usar insulina (14).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: diminuição dos níveis de HbA1c com relação ao 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. Global report on diabetes [Internet]. [citado 1o de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>
 2. Diabetes S, Silva Júnior W. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. 2019.
 3. World Health Organization. Global health risks : mortality and burden of disease attributable to selected major risks [Internet]. World Health Organization; 2009 [citado 1o de agosto de 2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44203>
 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;17(6):1030.
 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;17(1):30–6.
 6. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabete Melito Tipo 2 [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.sbn.org.br/fileadmin/user_upload/Relatorio_PCDT_Diabetes_Melito_Tipo_2_CP_33_2020.pdf
 7. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S98.
 8. Kopacek C, Schaan BD, Gomez R, Caletti G, Scheffel RS. Farmacologia do Diabetes. Em: *Farmacologia Clínica.* Rio de Janeiro: Elsevier Inc.; 2017.
 9. [Scheen AJ. Linagliptin plus metformin: a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* março de 2013;9\(3\):363–77.](#)
 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 J Br Diabet Assoc.* novembro de 2011;28(11):1352–61.
 11. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. 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.* 1o de janeiro de 2019;321(1):69–79.
 12. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 24 de setembro de 2019;322(12):1155–66.
 13. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *PloS One.* 2015;10(4):e0125879.
 14. Linagliptin I CADTH]. [citado 1o de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/linagliptin>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Paciente em tela apresentou laudo médico onde é informado ser portador de hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, fibromialgia, depressão e prostatite crônica. É descrito que realizou uma cirurgia para substituição de válvula aórtica devido a uma endocardite bacteriana há cerca de 3 anos. Pleiteia provimento judicial dos medicamentos: trazodona, duloxetine, topiramato, succinato de metoprolol, ciprofibrato, varfarina, cloridrato de tansulosina e a associação de metformina e linagliptina - todos aqui designados pela denominação comum conforme Enunciados 12, 15 e 67 das Jornadas de Direito da Saúde do CNJ. O presente parecer técnico versará sobre a utilização da associação de medicamentos metformina e linagliptina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2.

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).