

I - Informações sobre a enfermidade ou problema de saúde, por meio de apresentação da linha terapêutica padronizada no Sistema Único de Saúde (SUS) para patologia correspondente à Classificação Internacional de Doença (CID) que acomete o requerente da ação judicial;

Segundo laudo médico, o requerente tem 69 anos de idade (DN: 20/01/1951), mora em Anastácio/MS, é portador de Diabetes mellitus tipo II (CID10: E10.7 – Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações múltiplas). Não foram apresentados resultados de exames complementares. Solicita o medicamento Liraglutida 6mg/mL (Saxenda) para o seu tratamento.

O diabetes melito (DM) pode ser definido como um conjunto de alterações metabólicas caracterizada por níveis sustentadamente elevados de glicemia, decorrente de deficiência na produção de insulina ou sua ação, levando a complicações em longo prazo. Pessoas com diabetes apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), oculares, renais e neurológicas resultando em altos custos médicos associados, redução na qualidade de vida e mortalidade.

O DM do tipo 2 (DM2) representa 90-95% dos casos e caracteriza-se como uma doença de etiologia multifatorial, associada a predisposição genética, idade avançada, excesso de peso, sedentarismo e hábitos alimentares não saudáveis. Pelo fato de o DM2 estar associado a maiores taxas de hospitalizações e utilização dos serviços de saúde, elevada incidência de doenças cardiovasculares e doenças cerebrovasculares, além de outras complicações específicas da doença, pode-se prever a carga que isso representará nos próximos anos para os sistemas de saúde de todos os países, independentemente do seu desenvolvimento econômico; contudo, o impacto será maior nos países em desenvolvimento.

De acordo com a International Diabetes Federation (IDF) a prevalência mundial de DM é de 8,8%, o que significa que há 415 milhões de pessoas vivendo com DM, e dessas, a metade, não sabe que tem a doença. A mesma organização coloca o Brasil no quinto lugar no ranking mundial do DM com mais de 16,8 milhões de pessoas vivendo com a doença, uma a cada 9 pessoas com DM e quase metade desconhecendo o diagnóstico. Segundo a pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), a prevalência de DM passou de 5,5% para 8,9% em 10 anos. No VIGITEL, o diagnóstico médico prévio de DM é reportado pelo paciente e assim acredita-se que a prevalência esteja subestimada. No Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), que usou diferentes métodos para diagnóstico de DM, a prevalência observada em adultos com idade acima de 35 anos foi de 19,7%, sendo que destes 50,4% não possuíam diagnóstico prévio da doença. No Brasil o DM, juntamente com câncer, DCV e doenças respiratórias, é responsável por 80% da mortalidade por doenças crônicas. A alta prevalência da doença, envelhecimento populacional, urbanização rápida e o elevado número de indivíduos obesos no país faz com que a doença se torne muito onerosa ao sistema público de saúde.

O termo “tipo 2” é usado para designar um tipo de diabetes que tem como denominador comum uma relativa e progressiva deficiência de secreção de insulina associada a uma resistência a ação de insulina. Após o diagnóstico, o DM2 pode evoluir por muitos anos antes de requerer o uso de insulina para seu controle. Manifesta-se, em geral, em adultos com longa história de excesso de peso e com história familiar de DM2. No entanto, com a epidemia de obesidade atingindo crianças e adolescentes, observa-se um aumento na incidência de DM2 em jovens.

Os sintomas clássicos são poliúria, polidipsia, polifagia e perda ponderal (os quatro “Ps”) e podem estar presentes em ambos os tipos de diabetes, porém são mais agudos e mais intensos no Diabetes Melito tipo 1 (DM1). O DM2 costuma ter evolução insidioso, podendo permanecer assintomático por vários anos. Ao diagnóstico o paciente pode apresentar complicações como: retinopatia, neuropatia, doença renal, e doenças macrovasculares (doença aterosclerótica cardiovascular [DACV] coronariana, cerebral e periférica [DAP]). Outras manifestações graves

podem ocorrer como úlceras nos pés, amputações, insuficiência renal, infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC).

Os indivíduos com maior risco de desenvolvimento de DM2 são os que apresentam obesidade (sobretudo abdominal), histórico familiar em parentes de primeiro grau, dislipidemia, mulheres com diabetes gestacional prévio, hipertensão arterial, idade acima de 45 anos, e outras condições clínicas associadas à resistência à insulina (por exemplo: acantose nigricans, síndrome de ovários policísticos, hepatite C, periodontite, uso de diuréticos tiazídicos, corticoides e antipsicóticos). Ainda neste grupo estão os indivíduos com pré-diabetes, definido como: glicemia de jejum alterada (GJA), tolerância diminuída à glicose (TDG) e/ou níveis de hemoglobina glicada entre 5,7 e 6,4% e especialmente aqueles com as diferentes condições combinadas. A GJA é diagnosticada pela glicemia após 8 horas de jejum. A TDG somente pode ser identificada por meio da realização do teste oral de tolerância a glicose (TOTG). **(Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de Diabetes Mellito Tipo 2, Portaria SCTIE/MS nº 54/2020 de 11/11/2020)**

II - Tratamentos realizados e alternativas de tratamentos possíveis;

Tratamento não farmacológico para Diabetes Mellitus

Pessoas com alterações no metabolismo da glicose (glicemia de jejum entre 100 mg/dL e 125 mg/dL, e duas horas pós-carga de 140 mg/dL a 199 mg/dL e HbA1c entre 5,7% e 6,4%), definidas como apresentando pré-diabetes, deverão ser orientadas para prevenção do DM, o que inclui orientações sobre alimentação saudável e hábitos ativos de vida, bem como reavaliação anual com glicemia de jejum. Todos os pacientes com DM2 deverão receber orientações para melhorar hábitos de vida como reorganização dos hábitos alimentares, cessação do tabagismo, redução da ingestão de bebidas alcoólicas, redução de peso, incentivo à atividade física, redução de estresse.

O paciente deve ser instruído em relação à alimentação saudável e deve receber orientações dietéticas específicas para o DM, quando possível por nutricionista. Entre as orientações nutricionais específicas destacamos incentivar o consumo de carboidratos a partir de vegetais, frutas, grãos integrais, legumes e produtos lácteos, evitando-se fontes de carboidratos de alto índice glicêmico, como pães, bolos, biscoitos, arroz, macarrão, angu, mandioca, cará, batata e farinhas refinadas. Alimentos ricos em gorduras saturadas (por exemplo carnes gordas, manteiga, óleos de dendê, leites e derivados integrais, bacon, torresmo e embutidos) e gorduras trans (por exemplo: gordura hidrogenada vegetal, frituras, doces industrializados, fast-foods, biscoitos salgados e recheados) também devem ser evitados.

A prática de atividades físicas deve ser fortemente encorajada para auxiliar no controle glicêmico e prevenir doenças cardiovasculares, porém, antes de iniciá-la recomenda-se avaliar as condições clínicas do paciente. O teste de esforço pode ser utilizado na avaliação, principalmente quando o paciente apresenta complicações cardiovasculares. Quando disponível, é indicado a participação em programas oferecidos pelo Ministério da Saúde que incentivam a prática de atividades físicas, como o Programa Academia da Saúde e o Núcleo de Apoio à Saúde da Família (NASF).

Tratamento farmacológico

A modificação de hábitos de vida é fundamental nessa população, mas para um controle glicêmico adequado, geralmente faz-se necessário o uso de farmacoterapia. O tratamento farmacológico do DM2 iniciado precocemente está associado a melhores resultados no controle glicêmico e à diminuição das complicações a longo prazo. Apesar de na maioria dos pacientes ser indicado o início terapêutico com metformina e mudanças de hábitos de vida, em pacientes selecionados (DM2 com diagnóstico recente, glicemia levemente alterada, baixo risco de eventos cardiovasculares), pode-se iniciar o tratamento somente com mudanças de hábitos de vida e reavaliar a resposta em 3 meses. Não atingindo resposta adequada, deve-se iniciar metformina em monoterapia. Deve-se evitar o atraso na introdução e na intensificação da terapia farmacológica (inércia terapêutica), pois, é um fator determinante da evolução para complicações crônicas.

O principal componente do acompanhamento do tratamento da hiperglicemia no DM2 é a

dosagem de HbA1c, com o objetivo geral de atingir valores $\leq 7\%$. As metas terapêuticas podem ser menos rígidas (HA1c 7,5% a 8,0%) de acordo com a idade/expectativa de vida e presença de complicações e/ou comorbidades. 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 $< 6,5\%$.

Ao combinar mais de um fármaco, deve-se levar em conta que a efetividade comparativa da adição de um novo hipoglicemiante oral mostra uma redução de 0,5% a 1,5% para cada novo fármaco acrescentado. O tratamento farmacológico pode ser realizado utilizando as seguintes opções:

Metformina: Usualmente indicada como primeira opção terapêutica no tratamento de pacientes com DM2. Pertence à classe das biguanidas e, embora o seu exato mecanismo de ação para controle da hiperglicemia permaneça desconhecido, é capaz de reduzir a liberação hepática de glicose e aumentar sua captação nos tecidos periféricos, diminuindo assim a glicemia. Sugere-se iniciar o tratamento com doses baixas (500 mg ou 850 mg), em dose única, durante ou após as refeições (café da manhã e/ou jantar), para prevenir sintomas gastrointestinais. Após cinco a sete dias, caso não surjam efeitos adversos, a dose poderá ser aumentada para 500 mg ou 850 mg duas vezes ao dia, durante ou após as refeições (café da manhã e/ou jantar). Na presença de efeitos gastrointestinais, a dose poderá ser diminuída e, em outro momento, uma nova tentativa de aumentá-la poderá ser feita. A dose máxima terapêutica é de 850 mg no café, almoço e janta, totalizando 2,55 gramas por dia (dose máxima efetiva). O medicamento é bastante seguro e bem tolerado, contudo é contraindicado em pacientes com insuficiência renal (filtração glomerular < 45 mL/min/1,73m²) ou qualquer situação de maior risco de hiperlactatemia (como insuficiência hepática descompensada, sepse, hipotensão). Na maioria das vezes devem ser suspensas em caso de internação hospitalar.

Sulfonilureia: Geralmente indicadas como associação a outros agentes antidiabéticos, em especial a metformina, quando for necessária intensificação terapêutica para controle glicêmico. A glibenclamida, a gliclazida (liberação imediata e liberação prolongada) são as sulfonilreias disponíveis no SUS. Esses medicamentos possuem eficácia similares, contudo, a gliclazida de liberação prolongada está associada a menor taxa de hipoglicemia, sendo preferível em pacientes com episódios de hipoglicemia recorrente ou risco para tal. O tratamento com a glibenclamida deve ser iniciado com a dose de 5 mg, não ultrapassando a dose máxima diária de 20 mg. O tratamento com a gliclazida de liberação prolongada deve iniciar com a dose de 30 mg, sendo a dose máxima diária sugerida de 120 mg. Os comprimidos devem ser administrados em jejum ou antes da refeição. Seus maiores efeitos adversos são hipoglicemia e ganho de peso. Sendo assim, ao iniciar tratamento com esta classe, a pessoa deve ser instruída sobre os sintomas e o manejo da hipoglicemia. Embora associadas a esses efeitos adversos, são medicações bem toleradas, possuem baixo custo e larga experiência de uso. São contraindicadas em pacientes com disfunção renal ou hepática graves, porém, a gliclazida de liberação prolongada pode ser utilizada em pacientes com insuficiência renal leve a moderada, sob monitoramento cauteloso. Assim como a metformina, na maioria das vezes não devem ser usadas em pacientes internados.

Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2): Esta classe de medicamentos está indicada em associação a metformina e/ou a outros antidiabéticos. Os SGLT2s agem principalmente diminuindo a reabsorção renal de glicose, conseqüentemente aumentando a excreção urinária, favorecendo a redução da glicemia independentemente da secreção endógena ou da ação da insulina. O medicamento da classe dos inibidores de SGLT2 disponibilizado pelo SUS para a intensificação do tratamento é a dapagliflozina. O uso da dapagliflozina é recomendado para pacientes com DM2, com idade igual ou superior a 65 anos e doença cardiovascular estabelecida que não conseguiram controle adequado em tratamento otimizado com metformina e sulfonilureia. Como doença cardiovascular estabelecida entende-se: infarto agudo do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia prévia das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico prévio, ataque isquêmico transitório prévio e insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40%. Recomenda-se iniciar o tratamento com a dapagliflozina na dose de 10 mg uma vez ao dia e não é indicada para pacientes com TFG < 45

mL/min/1,73m².

Insulina NPH e regular: A insulina é indicada para o tratamento da hiperglicemia quando há falha no controle glicêmico com o tratamento farmacológico por meio de agentes antidiabéticos orais, caso haja hiperglicemia marcada (HbA1c > 10% ou glicemia jejum \geq 300), sintomas de hiperglicemia aguda (poliúria, polidipsia, perda ponderal) ou na presença de intercorrências médicas e internações hospitalares. Em pacientes ambulatoriais, sugere-se iniciar o uso de insulina NPH à noite, com uma dose inicial de 10U de insulina NPH, ou 0,2U/kg, ajustando-se em 2U a 4U até atingir a meta estabelecida para a glicemia de jejum. Orienta-se realizar glicemia capilar antes do café da manhã para ajuste da dose. Se a glicemia em jejum estiver acima de 130 mg/dL, aumenta-se 2U até atingir a meta glicêmica; se a glicemia estiver menor que 70 mg/dL, diminui-se 4U ou 10% (o que implicar em maior redução da dose). Para o DM2, a dose total de insulina geralmente varia em torno de 0,5 a 1,5 unidades/kg/dia, dependendo do grau de resistência à insulina e, particularmente, do grau de obesidade. A associação de insulina regular à insulina basal é indicada para pacientes sem controle glicêmico adequado com uma ou duas aplicações de insulina NPH (idealmente após controle da glicemia de jejum). Seu uso é especialmente recomendado para pacientes que necessitam de uma ou mais doses de insulina prandial (junto às refeições) por dia. Quanto às doses de insulina prandial, pode-se iniciar com 2 a 4 unidades de insulina regular antes da principal refeição (geralmente almoço), ajustando posteriormente conforme valores de glicemias pós-prandiais. As doses prandiais devem ser feitas cerca de 30 minutos antes do início da refeição, para que o início da ação coincida com o início da absorção intestinal e aumento da glicemia. Em gestantes, uma vez que os antidiabéticos orais são contraindicados, o tratamento hipoglicemiante farmacológico deve ser realizado somente com insulinas. Aconselha-se a automonitorização de glicose no sangue em jejum e após as refeições, assim como acompanhamento pré-natal adequado devido ao maior risco de desenvolvimento de complicações como pré-eclâmpsia, macrosomia e distócia de ombro. Gestantes com DM2 devem ser acompanhadas em serviço especializado. O principal efeito adverso ao uso da insulina é a hipoglicemia, por vezes grave. Portanto, a orientação do paciente sobre os sintomas e manejo da hipoglicemia é imprescindível e obrigação de todos os profissionais da saúde.

Orientações em relação a aplicação de insulina: A via de administração usual das insulinas é a subcutânea (SC). Atualmente, a administração de insulina no SUS pode ser feita através do uso de seringas e canetas. A equipe de saúde responsável pelo cuidado da pessoa com diabetes deve fornecer informações quanto ao armazenamento, transporte e preparo da insulina e também deve conhecer as técnicas de aplicação e ensiná-las aos pacientes e cuidadores, fazendo periodicamente revisão desses assuntos para garantir uma boa técnica na administração e, por conseguinte, a efetividade do tratamento. A aplicação SC pode ser realizada nos braços, abdômen, coxas e nádegas. A velocidade de absorção varia conforme o local de aplicação, sendo mais rápida no abdômen, intermediária nos braços e mais lenta nas coxas e nádegas. Há variações da cinética da insulina se injetada em segmentos envolvidos na prática de atividades e/ou de exercícios, como por exemplo, nos membros superiores e inferiores. É necessário lavar as mãos com água e sabão antes da preparação da insulina, mas não é necessário limpar o local de aplicação com álcool. Para garantir a dosagem correta de insulina, deve-se homogeneizar as suspensões de insulina (NPH ou associações) antes do uso, rolando gentilmente o frasco de insulina entre as mãos antes de aspirar seu conteúdo. Em caso de combinação de dois tipos de insulina, deve-se aspirar antes a insulina de ação curta (regular) para que o frasco não receba protamina (presente na insulina NPH) e altere sua velocidade de absorção. Antes da aplicação, o local da injeção deve ser inspecionado para garantir que se encontra livre de lipodistrofia, edema, inflamação e infecções. É importante realizar rotação do local de aplicação sistematicamente, de modo a manter uma distância mínima de 1,5 cm entre cada injeção, para evitar desenvolvimento de lipodistrofia e o descontrole glicêmico. O esquema de administração deve ser planejado de modo que previna reaplicação no mesmo local em menos de 15 a 20 dias, para prevenção da ocorrência de lipodistrofia. Para a aplicação da insulina, é necessário pinçar levemente o local de aplicação entre dois dedos e introduzir a agulha completamente, em ângulo de 90 graus. Entretanto, em crianças ou indivíduos muito magros, esta técnica pode resultar

em aplicação intramuscular, com absorção mais rápida da insulina; nestes casos podem-se utilizar agulhas mais curtas ou ângulo de 45 graus. Após a aplicação, deve-se esperar cinco segundos antes de retirar a agulha do subcutâneo para garantir injeção de toda a dose de insulina e não é necessário puxar o êmbolo para verificar a presença de sangue. O reuso de seringas e agulhas de insulina por um número limitado de vezes pode ser considerado, devendo ser substituída quando o paciente notar aumento na sensação de dor, o que se estima que aconteça em até 8 utilizações, podendo existir variabilidade entre os pacientes devido a espessura da pele e obesidade. A substituição também deve ser realizada quando for observado perda da escala de graduação da seringa. Outra alternativa para administração de insulina é a caneta para injeção. Esta tecnologia, quando disponível, fornece melhor comodidade na aplicação, facilidade de transporte e manuseio quando comparadas às seringas, tendendo a reduzir o uso de frascos e agulhas e consequentemente alterando os valores do cálculo do impacto orçamentário. Considerando a diversidade de canetas disponíveis no mercado, que podem se diferenciar pela marca, graduação e dose máxima por aplicação, o paciente deve utilizar a técnica de aplicação disponibilizada pelo fabricante. **(Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de Diabete Melito Tipo 2, Portaria SCTIE/MS nº 54/2020 de 11/11/2020)**

Segundo laudo médico não há possibilidade do uso de metformina, insulinas NPH e regular, sem melhora.

III – Informações sobre o(s) medicamento (s), exame(s), ou procedimento(s) solicitado(s), especialmente sua indicação terapêutica, eficácia, se tem caráter experimental, efeitos adversos e imprescindibilidade no tratamento da patologia e se é a única opção.

Saxenda (nome comercial) **Liraglutida** (princípio ativo) é um agonista do receptor do Peptídeo Glucagon semelhante 1 humano (GLP-1) acilado, com 97% de homologia na sequência de aminoácidos ao GLP-1 humano endógeno. A liraglutida se liga e ativa o receptor de GLP-1 (GLP-1R). O GLP-1 é um regulador fisiológico do apetite e do consumo de calorias e o receptor de GLP-1 está presente em várias regiões do cérebro envolvidas na regulação do apetite. O mecanismo de ação da liraglutida em humanos é reduzir o peso corporal principalmente através da perda de massa gorda. O peso corporal é reduzido devido à redução do consumo calórico. A liraglutida não aumenta o gasto energético em 24 horas. A liraglutida afeta os quatro principais componentes do apetite (plenitude, saciedade, fome e consumo prospectivo de alimento). A liraglutida regula o apetite através do aumento da sensação de saciedade e redução da sensação de fome, reduzindo consequentemente a ingestão alimentar. A liraglutida estimula a secreção de insulina, reduz a secreção inapropriadamente alta de glucagon e melhora a função das células beta de forma dependente de glicose, o que resulta em redução da glicemia de jejum e pós-prandial. O mecanismo de redução da glicemia também envolve uma diminuição da velocidade do esvaziamento gástrico. Em estudos em animais, a administração periférica de liraglutida levou à absorção em regiões cerebrais específicas, incluindo o hipotálamo, onde a liraglutida, através da ativação específica do GLP-1R, aumentou a saciedade e diminuiu os sinais de fome, levando assim ao menor peso corporal. Liraglutida (Saxenda) é indicado em associação a uma dieta hipocalórica e aumento do exercício físico para controle crônico de peso em adultos com Índice de Massa Corporal (IMC) de: • 30 kg/m² ou maior (obesidade) ou, • 27 kg/m² ou maior (sobrepeso) na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso, como disglucemia (pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2), hipertensão arterial, dislipidemia ou apneia obstrutiva do sono. Reação adversa muito: Náusea (enjoo), vômito, diarreia, constipação, perda de apetite. Reação adversa: Problemas que afetam o estômago e intestino, como: indigestão (dispepsia), inflamação gástrica (gastrite), desconforto gástrico, dor na região superior do estômago, azia, sensação de empachamento, flatulência, eructação, boca seca; sensação de fraqueza ou cansaço; paladar alterado; tontura; cálculo biliar; reações no local da injeção (como hematoma, dor, irritação, coceira e erupção cutânea); hipoglicemia (baixo nível de açúcar no sangue). Os sinais de advertência para hipoglicemia podem

aparecer repentinamente e incluem: suor frio, pele fria e pálida, dor de cabeça, batimento cardíaco rápido, enjoo, muita fome, alterações na visão, sonolência, fraqueza, nervosismo, ansiedade, confusão, dificuldade de concentração, tremor. Aumento de enzimas pancreáticas, como lipase e amilase. Reação adversa incomum: Perda de líquido (desidratação) - é mais provável no início do tratamento e pode ser devido a vômito, enjoo (náusea) e diarreia; cálculo renal inflamado; reações alérgicas incluindo erupção cutânea; sensação de indisposição; pulso acelerado. Casos de inflamação do pâncreas (pancreatite) foram relatados com uma frequência incomum. Pancreatite pode ser uma condição séria e de alto risco à vida. Reação adversa rara: Função renal reduzida; insuficiência renal aguda - os sinais incluem gosto metálico na boca e facilidade para o surgimento de hematoma. Algumas reações alérgicas graves (anafilaxia) foram raramente relatadas.

Não há estudos para afirmar que a liraglutida é um medicamento eficaz e seguro em longo prazo. Em curto prazo (máximo 13 meses) mostrou ser eficaz em diminuir os níveis de glicose no sangue e o peso dos pacientes, mas não há dados que permitam afirmar que melhore a dislipidemia, que evite o uso de insulina e que diminua os riscos de eventos cardiovasculares (infarto, derrame) e a mortalidade dos pacientes com diabetes tipo 2. Seu recente lançamento no mercado (ANVISA 2012) não permite constatar sua eficácia em longo prazo, assim como seus efeitos colaterais, em detrimento dos medicamentos consagradamente usados para o tratamento do Diabetes mellitus tipo II e que são fornecidos pelo SUS. ([http://www.cnj.jus.br/files/conteudo/destaques/arquivo / 2015/04/aad3bb41118c086f684f5a5df221de0c.pdf](http://www.cnj.jus.br/files/conteudo/destaques/arquivo/2015/04/aad3bb41118c086f684f5a5df221de0c.pdf))

Segundo o estudo **Safety and tolerability of new-generation anti-obesity medications: a narrative review** (PATEL, DK. STANFORD, FC. Postgrad Med. 2018 Mar;130(2):173-182. doi: 10.1080/00325481.2018.1435129. Epub 2018 Feb 8). A prevalência de obesidade e comorbidades associadas está aumentando. Apesar de sua eficácia na perda de peso, medicamentos anti-obesidade de nova geração são prescritos apenas para uma minoria de adultos com obesidade, possivelmente, que em parte pode ser devido a preocupações de segurança. Esta revisão apresenta perfis de segurança detalhados para orlistate, fentermina / topiramato, lorcaserina, naltrexona / bupropiona e liraglutida 3,0 mg e discute os perfis de risco-benefício associados. Dois medicamentos anti-obesidade apresentaram problemas de segurança que justificaram discussões adicionais; fentermina / topiramato (toxicidade fetal) e liraglutida 3,0 mg (risco de doença dos cálculos biliares e pancreatite aguda leve), enquanto os eventos adversos associados ao orlistat, lorcaserina e naltrexona / bupropiom foram principalmente problemas de tolerância transitória. As dificuldades em torno da determinação objetiva do risco-benefício para medicamentos anti-obesidade são discutidas. A necessidade de mais dados a longo prazo, avaliação completa do paciente, individualização de intervenções farmacológicas e adesão às regras de parada para maximizar o risco-benefício são destacadas. No geral, a maioria dos medicamentos anti-obesidade de nova geração apresenta perfis encorajadores de tolerabilidade; no entanto, em alguns casos, a falta de ensaios clínicos de longo prazo confunde a determinação precisa do risco-benefício.

O estudo **Liraglutida (Saxenda) for Weight Loss** (WHITTEN, JS. Am Fam Physician. 2016 Jul 15;94(2):161-6. PMID: 27419334). A liraglutida foi avaliada em dois estudos duplo-cegos de mais de 3.000 pacientes obesos ou com sobrepeso com hiperlipidemia, hipertensão ou diabetes. Em ambos os estudos, a adição de liraglutida ao aconselhamento de estilo de vida por um ano resultou em uma perda de peso média maior de 4 - 6 kg. Uma perda de peso clinicamente significativa de 5% do peso corporal em um ano também foi consistentemente atingido por mais da metade dos pacientes tratados com liraglutida. Uma perda de 10% foi alcançada em 25% a 33% dos pacientes. A perda de peso sustentada por até dois anos foi demonstrada com o uso continuado de liraglutida, mas o ganho de peso pode ocorrer com a descontinuação da droga. Liraglutida demonstrou ser superior ao orlistate (Xenical) para obter perda de peso clinicamente significativa em um e dois anos de uso.

Segundo o estudo **Safety and tolerability of new-generation anti-obesity medications: a narrative review** (PATEL, DK. STANFORD, FC. Postgrad Med. 2018 Mar;130(2):173-182. doi: 10.1080/00325481.2018.1435129. Epub 2018 Feb 8). A prevalência de obesidade e comorbidades associadas está aumentando. Apesar de sua eficácia na perda de peso, medicamentos anti-obesidade

de nova geração são prescritos apenas para uma minoria de adultos com obesidade, possivelmente, que em parte pode ser devido a preocupações de segurança. Esta revisão apresenta perfis de segurança detalhados para orlistate, fentermina / topiramato, lorcaserina, naltrexona / bupropiona e liraglutida 3,0 mg e discute os perfis de risco-benefício associados. Dois medicamentos anti-obesidade apresentaram problemas de segurança que justificaram discussões adicionais; fentermina / topiramato (toxicidade fetal) e liraglutida 3,0 mg (risco de doença dos cálculos biliares e pancreatite aguda leve), enquanto os eventos adversos associados ao orlistat, lorcaserina e naltrexona / bupropiom foram principalmente problemas de tolerância transitória. As dificuldades em torno da determinação objetiva do risco-benefício para medicamentos anti-obesidade de nova geração apresentam perfis encorajadores de tolerabilidade; no entanto, em alguns casos, a falta de ensaios clínicos de longo prazo confunde a determinação precisa do risco-benefício.

Segundo o estudo **Second-line Glucose-Lowering Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus** (Shin JI. *Curr Diab Rep.* 2019 Jul 8;19(8):54. doi: 10.1007/s11892-019-1171-0)

Objetivo da revisão: Existe consenso de que a metformina deve ser a terapia farmacológica de primeira linha para o diabetes tipo 2. Embora novas evidências sobre tratamentos eficazes para diabetes tipo 2 estejam evoluindo rapidamente, há incerteza quanto à escolha ideal da terapia de segunda linha. Nosso objetivo foi revisar as principais diretrizes atuais para a terapia de segunda linha no diabetes tipo 2, juntamente com as descobertas dos recentes estudos de desfechos cardiovasculares, concentrando-se em duas classes particularmente promissoras de drogas redutoras de glicose, inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) e agonistas do receptor do peptídeo 1 do tipo glucagon (GLP1 RA).

Achados recentes: Nos recentes ensaios clínicos randomizados, dois inibidores de SGLT2 (empagliflozina e canagliflozina) e dois GLP1 RAs (liraglutida e albiglutido) reduziram os eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2, dos quais a maioria tinha doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida. Algumas diretrizes clínicas alteraram suas recomendações para terapia de segunda linha com base nesses achados. A primeira escolha para uma terapia de segunda linha pelas novas diretrizes da Associação Americana de Diabetes / Associação Européia para o Estudo da Diabetes (ADA/EASD) são os inibidores da SGLT2 ou RA GLP1 para pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica, insuficiência cardíaca ou doença renal crônica. Para pacientes sem essas condições, a ADA/EASD lista cinco opções de terapia de segunda linha não-insulínica sem uma hierarquia de uso sugerida. Por outro lado, a declaração de consenso de 2019 da Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos/American College of Endocrinology lista nove opções hierárquicas, com GLP1 RAs como a primeira terapia recomendada, seguida por inibidores de SGLT2 e inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP4) e sulfonilureia como a última opção. O American College of Physicians recomenda quatro opções de tratamento oral, que não incluem GLP1 RAs. A Federação Internacional de Diabetes recomenda sulfonilureias, inibidores de DPP4 ou inibidores de SGLT2 como drogas preferidas de segunda linha com RAs GLP1 como uma alternativa em pacientes obesos. A Organização Mundial da Saúde recomenda fortemente as sulfoniluréias em ambientes com poucos recursos. O Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) no Reino Unido recomenda inibidores de DPP4, tiazolidinedionas ou sulfonilureias, com o uso de inibidores de SGLT2 somente em circunstâncias especiais. Diretrizes Clínicas para a escolha da terapia de segunda linha no diabetes tipo 2 são inconsistentes. É necessária uma avaliação abrangente dos riscos e benefícios da terapia de segunda linha para abordar as lacunas de conhecimento subjacentes à prática clínica principal.

IV – Tratando-se de medicamento, deverá referir-se também a classe medicamentosa do fármaco e seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);

A Liraglutida (antidiabético) está registrada na ANVISA.

V - Se há risco iminente à vida do paciente;

Não há dados clínicos que indiquem risco iminente à vida do paciente.

VI - Se o paciente está sendo atendido pela rede pública de saúde local ou se a procurou anteriormente;

O paciente está sendo atendido por médico particular.

VII - Se o pedido do autor é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em qualquer esfera, considerando especialmente, no caso de fármacos, os Programas de Medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) e seus Protocolos Clínicos e a eficácia dos remédios disponibilizados na rede pública;

A Liraglutida não está padronizada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020) ou outro ato normativo do SUS, bem como não foi avaliada pela CONITEC.

VIII - Indicar, quando possível, qual o ente público responsável pelo atendimento do paciente, segundo as normas do Sistema Único de Saúde (SUS);

O Município é o responsável pelo atendimento do paciente por se tratar de doença atendida no âmbito da Atenção Básica.

IX - Sugerir medicamentos ou tratamentos similares ao requerido, preferencialmente existentes no Sistema Único de Saúde (SUS) obrigatoriamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de comprovada e equiparada eficiência ao requisitado judicialmente, com a mesma comodidade de uso e comparação de custo orçamentário;

Para o tratamento do diabetes mellitus, a RENAME 2020 tem padronizado no Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) medicamentos hipoglicemiantes – Glibenclamida, Gliclazida, Metformina, Insulina NPH, Insulina Regular.

X - Em caso de pedido de medicamento genérico, observar se a prescrição utilizou-se da legislação vigente e se existe possibilidade de substituição;

A Liraglutida não tem genérico. Preço conforme tabela CMED/ANVISA (PF: preço de fábrica, PMC: preço máximo ao consumidor, PMVG: preço máximo de venda ao governo).

- VICTOZA (NOVO NORDISK DO BRASIL) 6 MG/ML SOL INJ CT 2 CARP VD TRANS X 3 ML + 2 SIST APLIC PLAS PF: R\$ 596,16. PMC: R\$ 794,64, PMVG: R\$ 476,39.

XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.

Considerando que o paciente está sendo atendido por médico particular;

Considerando que Liraglutida não está padronizada na RENAME 2020;

Considerando que a RENAME 2020 tem padronizado no CBAF medicamentos hipoglicemiantes – Glibenclamida, Gliclazida, Metformina, Insulina NPH, Insulina Regular;

Considerando que os estudos científicos da liraglutida na obesidade, indicam pequeno benefício, frente a um custo elevado (“...a adição de liraglutida ao aconselhamento de estilo de vida por um ano resultou em uma perda de peso média maior de 4 - 6 kg. Uma perda de peso clinicamente significativa de 5% do peso corporal em um ano também foi consistentemente atingido por mais da metade dos pacientes tratados com liraglutida...”), conforme indicado no item III;

Considerando o risco de eventos adversos com uso da liraglutida e a necessidade de mais estudos de longo prazo para avaliar sua segurança (item III);

Considerando que não foram apresentados resultados de exames complementares;

Considerando que para o controle do DM também é necessário realizar mudanças no estilo de vida (por meio de educação em saúde, alimentação saudável, prática de atividade física e

cessação do tabagismo);

Em face ao exposto, este Núcleo de Apoio Técnico é desfavorável ao pedido de Liraglutida.