ESTADO DE SANTA CATARINA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO – NAT-Jus/SC
Rua Esteves Júnior, 390, Térreo, Centro, Florianópolis/SC, CEP 88.015-130
E-mail: nat@saude.sc.gov.br

NOTA TÉCNICA n° 245/2018

Tecnologia: glimepirida + cloridrato de metformina (Meritor®), alogliptina (Nesina®) e empagliflozina (Jardiance®)
Autor: A.N. da S.
Processo n°: 5003628-49.2018.4.04.7204
Comarca/Subseção Judiciária: Criciúma
Réu (s): Município de Içara, Estado de Santa Catarina e União
Processo recebido em: 10/05/2018
Nota técnica emitida em: 16/05/2018

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Trata-se de paciente idoso, sexo masculino, 80 anos, que segundo o médico assistente endocrinologista em atestado médico (Evento 1, OUT2, Página 5) "*é portador de DM I CID E10X. A doença apresenta-se com controle irregular e já com complicações crônicas. O paciente já se submeteu ao tratamento com os medicamentos disponíveis no SUS (glibenclamida e metformina) e não apresentou melhora do quadro clínico".* Ademais, é informado em formulário para requerimento de medicamento (Formulário COMESC - Evento 1, OUT2, Página 2-4) que o autor faz uso de outros tratamentos farmacológicos, tais como "*sinvastatina, enalapril, carvedilol, AAS, furosemida, digoxina".* Em prontuário de acompanhamento anexado aos autos (Evento 1, PRONT10, Página 1 a 107) é relatado que o autor é fumante crônico ativo, hipertenso, possui histórico de DM de difícil controle, porém apresenta pouca adesão à alimentação e medicação. Não há relato, neste prontuário, sobre a utilização de insulina. Fez uso das medicações: glimepirida 2 mg 1 x ao dia e metformina 850 mg 2x ao dia. Atualmente, ainda recebe atendimento domiciliar devido a quadro relacionado a diabetes mellitus (pé diabético associado a feridas e úlceras em tornozelo e calcanhar direito) com risco de amputação do membro.

O Nat-Jus/SC julga importante ressaltar ao magistrado que, existem divergências quanto as informações prestadas pelo médico assistente endocrinologista em atestado médico (Evento 1, OUT2, Página 5) e as informações descritas em prontuário do autor (Evento 1, PRONT10, Página 1 a 107). Informações estas, como a doença de base, que segundo médico endocrinologista é classificada como *CID 10 E10x* – ***Diabetes Mellitus insulino-dependente*** e em prontuário médico classificada como *CID 10 E11* – ***Diabetes mellitus não-insulino* dependente e *CID 10 E11.5 – Diabetes mellitus não-insulino***

dependente – com complicações circulatórias periféricas. Para a elaboração desta nota técnica, foi considerada como doença que acomete o autor a DM1, conforme descrição mais recente emitida pelo médico que assiste o autor.

Adicionalmente, é importante ressaltar ao magistrado que em análise a outros casos concretos, advindos do mesmo município e recebidos pelo Núcleo, as informações prestadas no formulário do COMESC se assemelham entre si, tais como a classificação internacional da doença (CID 10 E10x), características da patologia e uso das terapias disponibilizadas pelo SUS durante o mesmo período (3 anos) para todos os casos concretos. Ainda, cabe ressaltar que é descrito que todos pacientes realizam o mesmo tratamento farmacológico, qual seja "*sinvastatina, enalapril, carvedilol, AAS, furosemida, digoxina".* No caso do autor deste pleito, tais medicações não estão relatadas em prontuário de acompanhamento de 12/01/2016 a 16/04/2018.

É importante ressaltar que esta Nota Técnica foi elaborada com base no caso concreto do autor, considerando suas comorbidades, tratamentos prévios e medicamentos pleiteados. A utilização desta Nota Técnica para casos semelhantes deve ser avaliada.

PERGUNTA DA PESQUISA (PICO) E FONTES DA LITERATURA

P: Diabetes mellitus tipo 1
I: glimepirida + metformina, empagliflozina e alogliptina
C: insulina NPH e insulina regular
O:

A busca eletrônica foi sistematizada e realizada na base de dados PubMed/MEDLINE, na data de 10 de maio de 2018. Além da referida base de dados, *Uptodate*, *Dynamed* e Diretrizes foram analisadas, além da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (CONITEC).

DESCRIÇÃO DA DOENÇA

CID-10 E10 – Diabetes Mellitus Insulino-Dependente

Diabetes mellitus (DM) é uma doença de evolução crônica, caracterizada por

distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia, a qual resulta de defeitos na ação e/ou na secreção de insulina pelo pâncreas[1]. O DM tipo 1 (DM1) é insulino-dependente pois caracteriza-se pela destruição parcial ou total das células betas das ilhotas de Langerhans no pâncreas mediada por autoimunidade na maioria dos casos, o que resulta na incapacidade progressiva deste em produzir insulina[1]. Quando a doença não é tratada e controlada, as comorbidades associadas se agravam devido aos efeitos prejudiciais da hiperglicemia. No tratamento do DM1, o uso de insulina é imprescindível, o qual possibilita manter controle glicêmico adequado, diminuir as internações por complicações agudas (hipoglicemia e cetoacidose), e minimizar a progressão para as complicações crônicas (micro e macrovasculares) e mortalidade relacionada[2].

TECNOLOGIAS SOLICITADAS

DCB: glimepirida + metformina	**Forma farmacêutica:** comprimidos revestidos
Classe terapêutica: antidiabético	**Concentração:** 4/1000 mg
Tempo de tratamento: uso contínuo	**Posologia:** 1 comprimido duas vezes ao dia
Indicação em bula: Indicado para tratamento oral de ***diabetes mellitus* não insulino-dependente (tipo 2)** quando os níveis de glicose não podem ser controlados apenas por meio de dieta alimentar, exercícios físicos e redução de peso. Pode ser utilizado em associação com insulina, entretanto este uso combinado pode aumentar o potencial para hipoglicemia[3].	
Registros: (X) ANVISA[4] ( ) FDA ( ) EMA ( ) CANADÁ ( ) REINO UNIDO ( ) AUSTRÁLIA	
Avaliação pela CONITEC: (X) NÃO AVALIADO ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO FAVORÁVEL ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO DESFAVORÁVEL	
Cuidados no armazenamento: (X) Não ( ) Sim, qual?	
Receituário de controle especial: (X) Não ( ) Sim, qual?	

Histórico de solicitações do (a) paciente		
Possui investida no SUS via CEAF*?	**Não (X)** **Sim ( )**	Se sim, qual:
Possui investida judicial?	**Não (X)** **Sim ( )**	Se sim, qual:

*Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.
Fonte: Sismedex e Mejud. Bula profissional do medicamento[3] e requerimento anexado aos autos (Evento 1, OUT12, Página 1).

DCB: benzoato de alogliptina	**Forma farmacêutica:** comprimidos revestidos
Classe terapêutica: antidiabético	**Concentração:** 25 mg
Tempo de tratamento: uso contínuo	**Posologia:** 1 cp 2 x dia
Indicação em bula: Indicado como adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes adultos com *diabetes mellitus* tipo 2. **NÃO deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 ou para o**	

tratamento da cetoacidose diabética, pois não será eficaz nestas situações[5].
Registros: (X) ANVISA[6] (X) FDA[7] (X) EMA[8] (X) CANADÁ[9] (X) REINO UNIDO[10] (X) AUSTRÁLIA[11]
Avaliação pela CONITEC: (X) NÃO AVALIADO ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO FAVORÁVEL ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO DESFAVORÁVEL
Cuidados no armazenamento: (X) Não ( ) Sim, qual?
Receituário de controle especial: (X) Não ( ) Sim, qual?

Fonte: Bula profissional do medicamento[5] e requerimento anexado aos autos (Evento 1, OUT12, Página 1).

DCB: empagliflozina	**Forma farmacêutica:** comprimidos revestidos
Classe terapêutica: antidiabético	**Concentração:** 25 mg
Tempo de tratamento: uso contínuo	**Posologia:** 1 cp 1 x dia
Indicação em bula: Indicado para o tratamento do ***diabetes mellitus* tipo 2** para melhorar o controle glicêmico em conjunto com dieta e exercícios. Pode ser utilizado como monoterapia ou em associação com metformina, tiazolidinedionas, metformina mais sulfonilureia, ou insulina com ou sem metformina com ou sem sulfonilureia[12]**.**	
Registros: (X) ANVISA[13] (X) FDA[14] (X) EMA[15] (X) CANADÁ[16] (X) REINO UNIDO[17] (X) AUSTRÁLIA[18]	
Avaliação pela CONITEC: (X) NÃO AVALIADO ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO FAVORÁVEL ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO DESFAVORÁVEL	
Cuidados no armazenamento: (X) Não ( ) Sim, qual?	
Receituário de controle especial: (X) Não ( ) Sim, qual?	

Fonte: Bula profissional do medicamento[12] e requerimento anexado aos autos (Evento 1, OUT12, Página 1).

O NAT-Jus/SC considera relevante esclarecer que, considerando a patologia que acomete o autor descrito pelo médico assistente nos autos (Evento 1, OUT12, Página 5), **qual seja DM1**, e conforme as indicações aprovadas nas bulas[3,5,12] da ANVISA para os medicamentos pleiteados, ficam caracterizados os seus usos como de caráter *off label,* ou seja, sem indicação aprovada em bula brasileira, caso o autor venha a ser contemplado com os seus fornecimentos[19].

Os medicamentos pleiteados não pertencem ao elenco de medicamentos de insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2017 (RENAME)[20] no âmbito do SUS. No entanto, constam na RENAME, os seguintes medicamentos disponibilizados gratuitamente via SUS, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF): **insulina humana NPH 100UI/ml, suspensão injetável (de ação prolongada), insulina humana Regular 100 UI/mL, solução injetável (de ação rápida), cloridrato de metformina 500 mg, 850 mg e 500 mg (ação prolongada), glibenclamida 5 mg e gliclazida 30 mg e 60 mg (liberação prolongada).**

Em 2018, por meio da Portaria Conjunta nº 08 de 15/03/2018 foi aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellitus Tipo 1. Segundo o PCDT o tratamento de pacientes com DM 1 possui cinco componentes principais: educação em

diabetes, insulinoterapia, automonitorização glicêmica, orientação nutricional e prática de exercício físico. A insulinoterapia é obrigatória devido à deficiência absoluta de insulina endógena e **medicamentos hipoglicemiantes orais (medicamentos pleiteados) não são recomendados no tratamento do DM 1**[21].

SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) publicou, em 2017, a atualização das Diretrizes 2017-2018[22], a qual dispõe do tratamento do DM1, incluindo medidas de estilo de vida, autocuidado do paciente e manejo da hiperglicemia, avaliação e manejo das complicações crônicas e tratamento do diabetes mellitus associado a outras comorbidades. As Diretrizes citam que o DM1 se caracteriza por produção insuficiente de insulina, sendo o tratamento medicamentoso dependente da reposição desse hormônio (insulina), com esquemas e preparações variadas e estabelecimento de "alvos glicêmicos" pré e pós-prandiais a serem alcançados. A SBD recomenda com nível de evidência 1, grau de recomendação A, **o tratamento intensivo com insulina no DM1**. Em relação aos esquemas de insulina no tratamento do DM1, a SBD enfatiza que doses diárias de insulina (de diferentes tipos de ação) são eficazes na redução das complicações crônicas advindas do mau controle[22].

Liu e colaboradores, em 2015, conduziram uma revisão sistemática com meta-análise no **objetivo de avaliar a eficácia clínica e segurança da metformina em pacientes com DM1**. Foram incluídos estudos que contemplassem os seguintes requisitos: (1) ensaios clínicos randomizados; (2) duração do tratamento acima ou igual a 12 semanas; (3) uso de metformina *versus* tratamento com placebo, associados a insulina e (4) dados de mudança de HbA1c, glicose de jejum, metabolismo lipídico, alteração de peso, dosagem de insulina, hipoglicemia, cetoacidose diabética ou eventos adversos gastrointestinais. Um total de oito estudos foram utilizados, incluindo 300 pacientes. Os resultados da meta-análise demostraram que a metformina foi associada a uma redução na dose diária de insulina, perda de peso, diminuição do colesterol total, menor nível de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e menor nível de lipoproteína de alta densidade (HDL), com um aumento no risco de distúrbios gastrointestinais. Não foi observado diferença entre o grupo metformina e o grupo placebo em relação ao nível de HbA1c (%), triglicerídeos, hipoglicemia severa ou cetoacidose diabética. **Em conclusão, a metformina, foi segura e eficaz em pacientes com o DM1, podendo ser uma alternativa para pacientes que estão em alta dosagem diária de insulina e com alto risco de hipoglicemia, ganho de peso corporal**

evidente e possivelmente alto risco de exposição cardiovascular durante a terapia isolada com insulina. Entretanto, estudos randomizados de alta qualidade, amostras maiores, seguimento a longo prazo, testes clínicos multicêntricos são necessários para confirmar tais resultados[23].

Guo e colaboradores, em 2016, conduziram uma revisão sistemática com meta-análise para **avaliar a eficácia e segurança dos inibidores de DPP4 (classe da alogliptina) para o tratamento de pacientes com DM1.** Os estudos incluídos atenderam aos seguintes critérios: (1) ensaios clínicos randomizados controlados, (2) uso de inibidores de DPP4 e insulina *versus* placebo ou insulinoterapia isolada e (3) relatados sobre a mudança da hemoglobina glicada (HbA1c), dosagem de insulina e hipoglicemia. Um total de seis estudos, envolvendo 238 pacientes com DM 1 foram utilizados para a meta-análise, sem heterogeneidade significante. Como resultados, não foi observado mudança na linha de base da HbA1c de pacientes que receberam os inibidores de DPP4 associado a insulina para ambos os subgrupos, caucasianos e asiáticos. Entretanto, foi observado que o uso de inibidores de DPP4 foi associado a uma redução na dosagem de insulina diária. Em relação a segurança os resultados mostraram que a terapia com inibidores da DPP4 não alterou a incidência de hipoglicemia grave. **Em conclusão, as evidências disponíveis sugerem que os inibidores da DPP4 (alogliptina) quando adicionados a insulina não aumentaram o risco de hipoglicemia e não há efeito benéfico significativo na diminuição dos níveis de HbA1c em pacientes com DM1[24].**

Ahmed-Sarwar e colaboradores, em 2017**,** conduziram uma revisão sistemática com o **objetivo de determinar o papel dos medicamentos da classe dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 - SGLT-2 (empagliflozina) em pacientes com DM1.** Foram selecionadas 13 publicações, sendo a maioria dos estudos relacionados a empaglifozina (**medicamento pleiteado**). Um total de 75 pacientes normotensos com média de idade de 41 anos, média de HbA1c de 8,24% e função renal normal foram randomizados para receber empagliflozina 2,5, 10 ou 25 mg combinado com insulinoterapia *versus* placebo. Como resultados, tal grupo, combinação entre empagliflozina + insulina, demonstrou uma diminuição da exposição a glicose, maior excreção de glicose por via renal e menor variabilidade glicêmica quando comparado ao placebo, entretanto, a aplicação clínica desses achados é limitada e eles não se traduzem diretamente em reduções de HbA1c a longo prazo. Todas as doses de empagliflozina resultaram também em redução significativa de peso. Apesar das limitações dos estudos, houve uma redução de HbA1c alcançada no período do seguimento do estudo de 7 dias a 28 dias, de pacientes com DM1

moderadamente descontrolada (HbA1c entre 7% e 8%) na combinação de empagliflozina 25 mg e insulinoterapia. **Como conclusão, os autores ressaltaram que o uso de inibidores de SGLT-2 associado a insulina parece ter um papel em uma população específica de pacientes adultos com DM1. Entretanto, a curta duração e pequeno número amostral limitaram a capacidade de avaliar totalmente a incidência de cetoacidose diabética e infecções urogenitais (riscos inerentes ao uso de inibidores de SGLT-2). Ainda, ressaltaram que novos ensaios para avaliar a combinação desses medicamentos são necessários[25].**

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a doença descrita por médico especialista em atestado médico, qual seja, *Diabetes Mellitus* Tipo 1 – CID10 E10X; considerando que existem divergências entre o atestado emitido por médico endocrinologista (Evento 1, OUT2, Página 5) e prontuário de acompanhamento (Evento 1, PRONT10, Página 1 a 107) com relação a classificação da doença de base do autor, bem como ao uso de tratamentos farmacoterapêuticos utilizados, tais como sinvastatina, enalapril, carvedilol, AAS, furosemida e digoxina; considerando que não há relato do uso de insulinas durante o tratamento do autor, apesar do diagnóstico de DM1 (insulino-dependente); considerando que o paciente já se submeteu ao tratamento com os medicamentos hipoglicemiantes orais disponíveis no SUS (glibenclamida e metformina) não apresentando melhora do controle glicêmico; considerando que apesar da falha ao tratamento proposto, houve baixa adesão ao tratamento disponível no SUS e a medidas não farmacológicas como dieta, conforme relatado em prontuário; considerando ainda o caráter *off label* dos medicamentos pleiteados para o tratamento de DM1; e considerando os dados de saúde baseada em evidências obtidas nas plataformas que o Núcleo utiliza, as Diretrizes da SBD e os estudos selecionados recomendam que em pacientes com DM1 a <u>insulinoterapia é obrigatória</u> devido à deficiência de insulina endógena sendo que <u>medicamentos hipoglicemiantes orais (medicamentos pleiteados)</u> não são recomendados, mesmo em associação a terapia insulínica, por não apresentarem evidências científicas concretas do efeito significativo na melhora dos parâmetros glicêmicos em pacientes com DM1. Sendo assim, as alternativas terapêuticas disponibilizadas pelo SUS e descritas em PCDT da DM1, tais como insulina NPH e Regular, ainda não foram esgotadas.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. Classificação etiológica do diabetes mellitus. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-2/002-Diretrizes-SBD-Classificacao-pg5.pdf. Acesso em: 11/05/2018.
2. Sociedade Brasileira de Diabetes. Epidemiologia e Prevenção do diabetes mellitus. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-2/001-Diretrizes-SBD-Epidemiologia-pg1.pdf. Acesso em: 11/05/2018.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico Meritor®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25990002016&pIdAnexo=4094634. Acesso em: 11/05/2018.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos Meritor®. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351308145200781/?nomeProduto=meritor&monodroga=N&situacaoRegistro=V>. Acesso em: 11/05/2018.
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico Nesina®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=26843922016&pIdAnexo=4155270. Acesso em: 11/05/2018.
6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos Nesina®. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=nesina&monodroga=S&situacaoRegistro=V. Acesso em: 11/05/2018.
7. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022271s007lbl.pdf. Acesso em: 11/05/2018.
8. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002182/WC500152272.pdf. Acesso em: 11/05/2018.
9. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: https://hpr-rps.hres.ca/query.php?drugquery=nesina. Acesso em: 11/05/2018.
10. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/product/7571. Acesso em: 11/05/2018.
11. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Disponível em: http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=199539. Acesso em: 11/05/2018.
12. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico Jardiance®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24161152017&pIdAnexo=10350649. Acesso em: 11/05/2018.
13. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos Jardiance®. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351203085201343/?nomeProduto=jardiance&monodroga=S&situacaoRegistro=V. Acesso em: 11/05/2018.
14. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204629s005lbl.pdf. Acesso em: 30/04/2018.
15. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002677/WC500168595.pdf. Acesso em: 11/05/2018.
16. Canadá. Health Canada. The Drug and Health Product Register. Disponível em: <https://hpr-rps.hres.ca/query.php?drugquery=jardiance. Acesso em: 11/05/2018.
17. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/product/7703. Acesso em: 11/05/2018
18. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Disponível em: https://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=jardiance&collection=tga-artg. Acesso em: 30/04/2018
19. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm. Acesso em: 11/05/2018.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2017 (RENAME). Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf. Acesso em: 11/05/2018.
21. Portaria Conjunta nº8, de 15 de março de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Diabete Melito Tipo 1.Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_DM_2018.pdf. Acesso em: 11/05/2018.
22.Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes SBD 2017-2018. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf. Acesso em: 11/05/2018.
23. Liu et al. Efficacy and Safety of Metformin for Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. Diabetes Technology & therapeutics, v.17, p. 142-8, 2015.

24.Guo et al. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors in patients with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Research and Clinical Practice, v.121, p. 184-191, 2016.
25.Ahmed-Sarwar et al. SGLT-2 Inhibitors: Is There a Role in Type 1 Diabetes Mellitus Management? Annals of Pharmacotherapy, v.51, p.791-796, 2017.

Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário - *NAT-Jus/SC*
Portaria nº 643, de 12/07/2017
Convênio JF/SES/SC nº 04/2017