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° 316/2018

Tecnologia: Dapagliflozina + metformina (Xigduo®), Linagliptina (Trayenta®) e Insulina glargina (Lantus®)
Autor: C.S.A
Processo n°: 5002589-17.2018.4.04.7204
Comarca/Subseção Judiciária: Criciúma
Réu (s): Município de Içara/SC, Estado de Santa Catarina e União
Processo recebido em: 14/06/2018
Nota técnica emitida em: 19/06/2018

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Trata-se de homem, 43 anos de idade, que segundo a médica assistente é portador de "*diabetes tipo 2 de difícil controle*", CID10 E11 (Evento 15, RECEIT2, Página 2). Conforme atestado médico (Evento 15, RECEIT2, Página 2), datado de 11/06/2018, o autor já utilizou as alternativas terapêuticas oferecidas pelo SUS, quais sejam, "*glibenclamida, metformina, insulinas NPH e regular*", porém "*sem controle adequado*". Além disso, em formulário para requerimento de medicamento datado de 27/07/2017 (Evento 1, OUT2, Página 13), a médica relata "*HGTs > 200*". Assim, "*necessita dos medicamentos Trayenta® e Xigduo®, e insulinas glargina e glulisina, que não podem ser substituídos pelos fornecidos pelo SUS […] sob risco de piora das complicações já existentes e hipoglicemias graves*" (Evento 15, RECEIT2, Página 2).

Cabe salientar que não foram localizados nos autos processuais informações quanto aos tratamentos não farmacológicos (dieta e exercícios físicos).

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* 2

I: Metformina + Dapagliflozina e/ou Linagliptina e/ou Insulina glargina

C: Metformina e/ou Glibenclamida e/ou Insulinas

O: Controle glicêmico

A busca eletrônica foi sistematizada e realizada na base de dados PubMed/MEDLINE, na data de 15 de junho 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

CID10 E11 - Diabetes Mellitus Não-Insulino-Dependente

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica caracterizada pela presença de hiperglicemia resultante de defeitos na ação e/ou na secreção de insulina pelo pâncreas, também descrita como um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos. Quando a doença não é tratada e controlada, as comorbidades associadas se agravam devido aos efeitos prejudiciais da hiperglicemia. O DM tipo 2 (DM2) caracteriza-se por dois mecanismos fisiopatológicos principais: a resistência à insulina, que resulta em aumento da produção hepática de glicose e redução da sua utilização periférica, e o comprometimento da função secretora da célula β. É o tipo mais comum de DM em adultos (90-95%) e está diretamente associado com fatores de risco como obesidade e síndrome metabólica (hipertensão arterial, dislipidemia, hiperuricemia e obesidade visceral). Além disso, o DM2 possui fator genético (familiar) importante[1,2]. Os pacientes com DM2 não dependem de insulina exógena para sobreviver, **porém podem necessitar de tratamento com insulina para estabelecer controle glicêmico adequado**[2].

TECNOLOGIAS SOLICITADAS

DCB: dapaglifozina + cloridrato de metformina	**Forma farmacêutica:** comprimidos revestidos
Classe terapêutica: antidiabético	**Concentração:** 10/1000 mg
Tempo de tratamento: uso contínuo	**Posologia:** 1 comprimido ao dia
Indicação em bula: Indicado como adjuvante à dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em adultos com diabetes mellitus tipo 2 quando o tratamento com ambos dapagliflozina e metformina é apropriado[3]**.**	
Registros: (X) ANVISA[4] (X) FDA[5] (X) EMA[6] (X) CANADÁ[7] (X) REINO UNIDO[8] (X) AUSTRÁLIA[9]	
Avaliação pela CONITEC: (X) NÃO AVALIADO ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO FA-	

VORÁVEL ( ) 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 receituário médico (Evento 15, RECEIT2, Página 1).

DCB: Linagliptina	**Forma farmacêutica:** Comprimidos revestidos
Classe terapêutica: Antidiabéticos	**Concentração:** 5 mg
Tempo de tratamento: Uso contínuo	**Posologia:** 1 comprimido ao dia
Indicação em bula: Indicado para o tratamento do diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), para melhorar o controle glicêmico em conjunto com dieta e exercícios. Pode ser utilizado como monoterapia ou em associação a metformina, sulfonilureias, tiazolidinedionas, insulina (com ou sem metformina) ou metformina mais sulfonilureias[10].	
Registros: (X) ANVISA[11] (X) FDA[12] (X) EMA[13] (X) CANADÁ[14] (X) REINO UNIDO[15] (X) AUSTRÁLIA[16]	
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[10] e receituário médico (Evento 1, RECEIT2, Página 1).

DCB: insulina glargina	**Forma farmacêutica:** solução injetável
Classe terapêutica: antidiabético	**Concentração:** 100 UI/mL
Tempo de tratamento: uso contínuo	**Posologia:** 30 UI no café da manhã
Indicação em bula: tratamento de *Diabetes mellitus* tipo 1 em adultos e em crianças com 2 anos de idade ou mais que necessitam de insulina basal (longa duração) para o controle da hiperglicemia[17].	
Registros: (X) ANVISA[18] (X) FDA[19] (X) EMA[20] (X) CANADÁ[21] (X) REINO UNIDO[22] (X) AUSTRÁLIA[23]	
Avaliação pela CONITEC: ( ) NÃO AVALIADO ( ) SIM, RECOMENDAÇÃO FAVORÁVEL[24] (X) SIM, RECOMENDAÇÃO DESFAVORÁVEL	
Cuidados no armazenamento: ( ) Não (X) Sim, qual? Conservar em temperatura entre 2 a 8º C. Não congelar e descartar caso produto tenha sido congelado. Proteger da luz. Antes do uso manter a caneta à temperatura ambiente por no mínimo 1 hora[3].	
Receituário de controle especial: (X) Não ( ) Sim, qual?	

Fonte: Bula profissional do medicamento[17] e receituário médico (Evento 1, RECEIT2, Página 1).

Em relação aos medicamentos hipoglicemiantes orais, as sulfonilureias de primeira geração (**glibenclamida**, dose de 5 mg) e de segunda geração (**gliclazida**, doses de 30, 60 e 80 mg), assim como a **metformina** (500 e 850 mg) são integrantes da Relação Nacional

de Medicamentos Essenciais (RENAME) e disponibilizadas por meio do Componente Básico de Assistência Farmacêutica (CBAF). Além disso, por meio desse componente são também disponibilizadas as insulinas NPH e regular[25].

A Relação Municipal de Medicamentos (REMUME) de cada município, por sua vez, deve levar em conta a necessidade local (por exemplo, dados epidemiológicos) bem como os medicamentos definidos pela Comissão Intergestora Bipartite (CIB)[26,27]. No que concerne ao medicamento gliclazida (doses de 30, 60 e 80 mg), apesar de constar na RENAME, o mesmo não integra a REMUME de Içara/SC (município do autor). Já os medicamentos dapagliflozina 10 mg (inibidor SGLT-2) associado à metformina 1000 mg (biguanida), linagliptina 5 mg (inibidor DPP-4) e insulina glargina (insulina análoga de longa ação) (tratamentos pleiteados) não são integrantes da RENAME e, portanto, não estão disponibilizados no SUS.

Particularmente em relação a insulina glargina, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) em seu Relatório de Recomendação n° 103, de setembro de 2014 decidiu pela **não incorporação das insulinas análogas de longa ação (detemir e glargina) para diabetes mellitus tipo 2 no âmbito do SUS**, devido ao fato de não haver comprovação científica da sua superioridade em relação a insulina NPH disponível no SUS em desfechos de eficácia, em especial no controle glicêmico, para esta população[24].

SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018)[28], afirmam que o **sucesso no tratamento da doença depende da implementação concomitante de três modalidades de intervenções: i. estratégias educacionais (incluindo atividade física e controle da dieta)**; **ii. estratégias de automonitorização e iii. estratégias farmacológicas.** Para a SBD, a escolha do medicamento antidiabético deve levar em consideração o estado geral, peso e idade do paciente; comorbidades presentes (complicações do diabetes ou outras); concentrações das glicemias de jejum e pós-prandial, bem como da hemoglobina glicada (HbA1c); eficácia do medicamento; risco de hipoglicemia; possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e contraindicações; custo do medicamento; e a preferência do paciente. A respeito das condutas terapêuticas para o tratamento de DM2 de acordo com a progressão da doença, as Diretrizes afirmam que a melhor escolha terapêutica dependerá da função pancreática existente. Além disso, as Diretrizes mencionadas dividem o tratamento medicamentoso em 4

etapas, sendo que o uso de hipoglicemiantes orais em monoterapia é a primeira opção, e quando a monoterapia falhar, é recomendada a associação de dois ou mais medicamentos (idealmente, com mecanismos de ação diferentes), sendo algumas vezes necessário acrescentar um terceiro medicamento oral. Ainda, no caso de pacientes tratados com metformina na dose máxima e que ainda não obtiveram controle glicêmico, a possibilidade de acréscimo de uma sulfonilureia é mencionada (opção já utilizada pelo autor). Ainda na fase 2, a insulina basal pode ser outra opção. Já na fase 3, geralmente após uma década de evolução da doença, é necessário associar aos agentes orais uma injeção de insulina de depósito antes de dormir (insulinização oportuna). Por fim, na fase 4 quando predomina clara insulinopenia, o paciente deve receber uma ou duas aplicações de insulina de depósito *neutral protamine Hagedorn* (NPH) ou análogos de ação prolongada, em acompanhamento de insulina prandial R (rápida) ou ultrarrápida (análogos) antes das refeições. Nessa fase, um agente oral sensibilizador combinado com insulinização costuma reduzir as doses de insulina e auxiliar na melhora do controle metabólico. É necessário observar o controle da glicemia e a titulação dos diferentes medicamentos a cada 2 a 3 meses, durante o ajuste terapêutico do paciente com DM2[28].

A agência recomendatória do Reino Unido (NICE), publicou um guia para o manejo de pacientes adultos com diabetes tipo 2 (DM2), o qual foi atualizado em 2017[29]. O guia fornece recomendações tanto em relação à dieta, mudanças no estilo de vida quanto ao tratamento medicamentoso. Especificamente em relação ao tratamento medicamentoso em pacientes que não conseguiram obter controle dos níveis de hemoglobina glicada mesmo após a terapia inicial de monoterapia com metformina seguida pela primeira intensificação do tratamento (adição de um segundo agente) recomenda-se proceder a segunda intensificação do tratamento com a adição de um terceiro agente ao esquema anterior (terapia tripla) ou iniciar o tratamento à base de insulina. A terapia com insulina em adultos com DM2 deve ser realizada por meio de um programa que inclua a titulação ativa da dose de insulina e englobe desde a técnica de injeção rotativa até o manejo de eventuais hipoglicemias. Ao iniciar tal terapia, o uso de metformina deve ser mantido nos pacientes sem contra-indicações ou intolerância ao referido medicamento, sendo recomendado que o médico reveja a necessidade continuada de outros agentes antidiabéticos. Em adultos com DM2, o NICE reforça que um agente mimético GLP-1 (por exemplo a linagliptina pleiteada) em combinação com insulina apenas deve ser oferecido ao paciente com cuidados e aconselhamento especializados e apoio contínuo de um médico e equipe multidisciplinar. Já os inibidores SGLT-2 (por exemplo a dapaglifozina) podem ser apropriados para algumas

pessoas com DM2, sendo considerado uma opção o seu uso combinado com insulina com ou sem outros fármacos antidiabéticos. De acordo com o guia, a terapia com insulina é realizada a partir da escolha entre diferentes tipos e regimes, podendo ser iniciada com a insulina NPH, administrada uma ou duas vezes ao dia, de acordo com a necessidade. Além disso, os pacientes devem ser monitorados para avaliação da necessidade de aplicação de insulina de curta ação antes das refeições. O uso de ambas, insulina NPH e insulina de curta ação, deve ser considerado, principalmente se o paciente apresentar hemoglobina glicada igual ou superior a 9.0%[29]. .

A Associação Americana de Diabetes (ADA, do inglês *American Diabetes Association*) publicou em 2018 suas diretrizes para o tratamento do Diabetes. Especificamente, para o DM2 foi relatado que a insulina basal é o regime inicial de insulina mais conveniente, sendo prescrito em conjunto com a metformina e algumas vezes com mais um agente adicional. Quando a insulina basal é adicionada aos agentes antidiabéticos em pacientes com DM2, as insulinas análogas de longa ação (como por exemplo a glargina) podem ser usadas ao invés da insulina NPH para reduzir o risco de hipoglicemia sintomática e noturna, no entanto, pacientes sem histórico de hipoglicemias possuem risco diminuído e podem usar com segurança a insulina NPH com maior custo-benefício. Além disso, a ADA cita que ao ser iniciada a terapia com combinação de injetáveis (por exemplo insulina NPH e regular), a metformina deve ser mantida enquanto outros agentes antidiabéticos podem ser descontinuados para evitar regimes complexos ou dispendiosos desnecessariamente (isto é, com adição um quarto agente antidiabético). Conforme a ADA, os antidiabéticos sulfoniluréias, inibidores de DPP-4 e agonistas de receptor GLP-1 são tipicamente interrompidos quando esquemas complexos de insulina, além da insulina basal, são usados. Em pacientes com níveis sub-ótimos de controle glicêmico, especialmente aqueles que necessitam de grandes doses de insulina, o uso adjuvante de uma tiazolidinediona ou de um inibidor de SGLT2 pode ajudar a melhorar o controle e reduzir a quantidade de insulina necessária, embora os potenciais efeitos colaterais devam ser considerados. Uma vez iniciado o regime insulínico, a titulação da dose é importante com ajustes periódicos, principalmente após as refeições, baseados nos níveis glicêmicos[30].

Vos e colaboradores em 2016[31] publicaram uma revisão sistemática com meta-análise a **qual objetivou avaliar os efeitos da monoterapia com insulina comparado ao uso combinado de insulina e agentes antidiabéticos orais em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2).** Entre os desfechos avaliados estavam a mortalidade (por todas as causas), morbidades relacionadas ao diabetes e eventos adversos (desfechos primários),

enquanto hemoglobina glicada (HbA1c) e dose de insulina requerida, entre outros, foram os desfechos secundários avaliados. Após atender aos critérios de inclusão, 37 estudos clínicos randomizados (totalizando 3227 pacientes), idade variando de 29 a 83 anos e duração da diabetes entre menos de um ano até 31 anos foram avaliados. Entre os resultados, as combinações de insulina com sulfonilureia ou com metformina ou com inibidores da DPP-4 (grupo da linagliptina) demonstraram redução nas concentrações de hemoglobina glicada em comparação aos pacientes que utilizaram insulina em monoterapia. Os pacientes que utilizaram inibidores da DPP-4 associado à insulina apresentaram um maior ganho de peso do que pacientes que utilizaram insulina como monoterapia. **Como conclusões, os autores mencionaram que a adição de um agente hipoglicemiante oral à insulinoterapia em pacientes com DM2 reduziu a concentração de hemoglobina glicada (baixa qualidade de evidência). Porém, a adição de um hipoglicemiante oral pode levar a ganho de peso, episódios de hipoglicemia, entre outros efeitos, a depender do medicamento**[31].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a doença que acomete o autor, qual seja diabetes mellitus tipo 2; considerando que a médica assistente relatou o uso sem sucesso dos medicamentos do SUS, quais sejam, metformina, glibenclamida e insulinas (NPH e regular), não ficando claro nos autos o tempo de tratamento e esquema terapêutico dos mesmos, especialmente o regime utilizado com as insulinas; considerando os dados de saúde baseada em evidências obtidos nas plataformas que o Núcleo utiliza, bem como as diretrizes nacionais e internacionais, foi demonstrado que para pacientes com DM2 em uso de insulina, pode ser mantido o uso de metformina e pode ser acrescido mais um medicamento antidiabético oral ao esquema terapêutico, porém são escassos os estudos que sustentem a associação de três antidiabéticos orais mais insulinoterapia (combinação pleiteada) , não sendo possível avaliar a eficácia clínica e a segurança para o autor com tal associação. Em relação a insulina glargina, as evidências apresentadas pela CONITEC não demonstraram superioridade no controle glicêmico em relação à insulina NPH, disponibilizada no SUS. Cabe salientar que segundo as diretrizes da SBD e do NICE, independente do tratamento utilizado, as medidas não farmacológicas (dieta e exercícios físicos) bem como estratégias de automonitorização são de suma importância para o controle da DM2, informações não localizadas nos autos processuais.

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: 14/06/2018.
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: 14/06/2018.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico Xigduo®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5658762018&pIdAnexo=10629278. Acesso em: 14/06/2018.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos Xigduo®. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351012399201705/?nomeProduto=xigduo. Acesso em: 14/06/2018.
5. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Disponível em: https: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process. Acesso em: 14/06/2018.
6. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002672/human_med_001721.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Acesso em: 14/06/2018.
7. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: https://hpr-rps.hres.ca/details.php?drugproductid=4106&query=xigduo. Acesso em: 14/06/2018.
8. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: https: //www.medicines.org.uk/emc/product/7612/smpc. Acesso em: 14/06/2018.
9. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Disponível em: http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=211296. Acesso em: 14/06/2018.
10. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico Trayenta®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1286272017&pIdAnexo=4747359. Acesso em: 14/06/2018.
11. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351591275201010/?substancia=25286. Acesso em: 14/06/2018.
12. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=201280. Acesso em: 14/06/2018.
13. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em:http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002110/human_med_001482.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Acesso em: 14/06/2018.
14. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em:https://hpr-rps.hres.ca/details.php?drugproductid=3517&query=trajenta. Acesso em: 14/06/2018.
15. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/product/4762. Acesso em: 14/06/2018.
16. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Disponível em: http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=175499. Acesso em: 14/06/2018.
17. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico Lantus®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=13357662016&pIdAnexo=3146227. Acesso em: 14/06/2018.
18. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Registro de produtos - Lantus®. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/253510046330011/?nomeProduto=lantus. Acesso em: 14/06/2018.
19. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021081. Acesso em: 14/06/2018.
20. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000284/WC500036081.pdf. Acesso em: 14/06/2018.
21. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: https://hpr-rps.hres.ca/details.php?drugproductid=1597&query=lantus. Acesso em: 14/06/2018.
22.Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=lantus. Acesso em: 14/06/2018.
23. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Disponível em: https://tgasearch.clients.funnelback.com/s/search.html?query=lantus&collection=tga-artg. Acesso em: 14/06/2018.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) – 103. Insulinas análogas de longa ação – Diabetes Mellitus tipo II. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Insulinastipo2-103-FINAL.pdf. Acesso em: 14/06/2018.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2017). Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_rename_2017.pdf. Acesso em: 14/06/2018.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação n 6, de 28 de setembro de 2017. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0006_03_10_2017.html. Acesso em: 14/06/2018.
27. Santa Catarina. Secretaria do Estado e Saúde. Deliberação CIB 501/2013. Disponível em: http://portalses.saude.sc.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=468%3Aassistencia-farmaceutica-basica&catid=501&Itemid=210. Acesso em: 14/06/2017.
28. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf Acesso em: 14/06/2018.

29. Reino Unido. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493. Acesso em: 14/06/2018.
30. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. Volume 41, Supplement 1. Disponível em: https://diabetesed.net/wp-content/uploads/2017/12/2018-ADA-Standards-of-Care.pdf. Acesso em: 14/06/2018.
31. Vos et al. Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 9. Art. No.: CD006992. DOI: 10.1002/14651858.CD006992.pub2. 2016.

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