



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 40 /2012

Brasília, maio de 2012.

Princípio Ativo: pioglitazona.

Nomes Comerciais¹: Actos®, Aglilit®, Piotaz®.

Medicamento de Referência: Actos®.

Medicamentos Similares: Aglilit®, Piotaz®.

Medicamentos Genéricos: cloridrato de pioglitazona.

Sumário

1. O que é a pioglitazona?.....	2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?	2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?	2
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?	3
5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para a pioglitazona?	3
6. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?	4
7. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?	4
8. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?	4

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria n° 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC N° 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 133/2003; Resolução RDC N° 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é a pioglitazona?

A pioglitazona é a substância ativa dos medicamentos com os nomes comerciais acima expostos. É um antidiabético oral que atua principalmente reduzindo a resistência à insulina. Sua forma de apresentação é em comprimido de 15, 30 e 45mg.

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são:

1. Coadjuvante de dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 (diabetes *mellitus* não insulino-dependente, DMNID).
2. Indica-se também a pioglitazona em combinação com outros hipoglicemiantes, quando o controle almejado não se verifica com um agente único.

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Consoante informações na página eletrônica da ANVISA ², o medicamento possui preço registrado na CMED^{3,4}.

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

Revisão sistemática mostra que estudos publicados de pelo menos 24 semanas de tratamento com pioglitazona em pessoas com diabetes mellitus tipo 2, **não apresentou provas convincentes de resultados como a mortalidade, morbidade, efeitos adversos, e se a qualidade de vida é influenciada positivamente por esse composto.** Controle metabólico medido pela hemoglobina A1c glicosilada (HbA1c), como um desfecho substituto, não demonstrou diferenças clinicamente significativas com outros antidiabéticos orais (**metformina***, **glibenclamida***, **glimepirida** ou **gliclazida***). **Até novas evidências se tornarem disponíveis, a relação risco-benefício de pioglitazona permanece obscura.**⁵

Além disso, em uma metanálise, a pioglitazona e a rosiglitazona **aumentaram o risco de insuficiência cardíaca**, de forma estatisticamente significativa, quando comparadas ao controle.⁶

Em relação aos antidiabéticos orais disponíveis no SUS para o tratamento de Diabetes tipo 2, cabe transcrever as análises técnicas presentes no Formulário Terapêutico Nacional – 2010:

“Glibenclamida e gliclazida. As sulfoniluréias de segunda geração apresentam o mesmo mecanismo de ação e, conseqüentemente os mesmos efeitos. Destinam-se ao tratamento de diabetes tipo 2, sendo primeira escolha quando há perda de peso e teores glicêmicos mais elevados, indicando secreção deficiente de insulina. Sua eficácia no controle de sintomas é incontestável.

Metformina é representante das biguanidas e constitui a primeira escolha no tratamento de obesos com diabetes tipo 2, no qual a resistência a insulina é o fator preponderante.”⁷

5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para a pioglitazona?

Informe SNVS/Anvisa/Nuvig/GFARM nº 01, de 27 de junho de 2011

² ANVISA. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.

³ ANVISA. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home/!ut/p/c5/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_AwN_Q6B8pFm8AQ7qaEBAdzjIPiwqjCDyeMz388jPTdUvyl0wyDjxVAQA7-yfGA!!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+marcado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03.. Acesso em 14/05/2012.

⁴ ANVISA. Disponível em:<

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/Lista_conformidade_020512.pdf?MOD=AJPERES>.

Acesso em: 14/05/2012.

*Medicamento disponível no SUS.

⁵ Richter Bernd, Bandeira-Echtler Elizabeth, Bergerhoff Karla, Clar Christine, Ebrahim Susanne H. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 08,2011. Art. No. CD006060. DOI: 10.1002/14651858.CD006060.pub4

⁶ Eurich DT, Majumdar SR. Review: thiazolidinediones increase congestive heart failure but not cardiovascular deaths in prediabetes or type 2 diabetes. *ACP J Club* 2008;148:39.

⁷ Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Renome 2010/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

ANVISA analisa possível associação do medicamento antidiabético pioglitazona com risco de câncer de bexiga

Em virtude de estudos recentes que sugerem um risco aumentado de câncer de bexiga associado com o uso do medicamento antidiabético pioglitazona, assim como das medidas tomadas por outras agências regulatórias, a ANVISA informa aos profissionais de saúde e pacientes que uma avaliação da relação benefício/ risco desse medicamento está sendo realizada.

A **EMA (European Medicines Agency)** informou que a **Agência Francesa de Medicamentos** decidiu suspender o uso da **pioglitazona** no país. A decisão foi tomada após publicação de um estudo que afirma que pessoas que utilizam esta medicação estão mais sujeitas a ter **câncer de bexiga**.⁸

A ANVISA e o FDA alertam que a pioglitazona pode causar retenção de fluido e progredir para um processo de insuficiência cardíaca congestiva.⁹

Os fabricantes de pioglitazona (Eli Lilly no Canadá, Takeda na França e Suíça) têm escrito para profissionais de saúde sobre o aumento da incidência de fraturas em mulheres que recebem tratamento de longo prazo com pioglitazona para diabetes tipo 2 mellitus.¹⁰

6. Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento?

Para a análise dessa questão, foi considerado o País que tem sistema público de saúde semelhante ao do Brasil, ou seja, universal, como o caso da França.

Este país analisou a incorporação da pioglitazona, e **NÃO RECOMENDOU** a incorporação do mesmo em seus sistemas públicos de saúde, devido ao **perfil de segurança preocupante do medicamento**.¹¹

7. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

Cefaléia, Sinusite, Mialgia, Alterações dentárias, **Diabetes Mellitus agravado**, Faringite, Edema, **Insuficiência cardíaca congestiva**, **Edema macular**, Ganho de peso, **Fraturas**.

8. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

A Lei nº. 11.347/2006 determina que o SUS deve fornecer gratuitamente os medicamentos e materiais necessários a aplicação e monitoramento da glicemia

⁸ SBEM- Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Pioglitazona retirada do mercado. Disponível em <http://www.endocrino.org.br/pioglitazona-retirada-do-mercado/> Acesso em 11/10/2011.

⁹ Actos-Avandina Safety Information Summary from US FDA, 26 Apr 2002. Available from URL: <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/summary-actos-avandia.PDF>

¹⁰ 'Dear health-care professional' letter from Takeda, 5 April 2007(www.swissmedic.ch).

¹¹ HAS- HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. ACTOS. Disponível em < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1081110/actos?xtmc=pioglitazone&xtcr=7>. Acesso em 11/10/2011.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

capilar aos portadores de diabetes, que devem estar inscritos no Programa de Educação para Diabéticos. O MS financia integralmente as insulinas NPH e Regular e os Estados e Municípios, financiam os insumos. Assim, o Sistema Único de Saúde disponibiliza os medicamentos: **glibenclamida, metformina, gliclazida, as insulinas humanas NPH e Regular; e os insumos disponibilizados são seringas de 1ml, com agulha acoplada para aplicação de insulina; tiras reagentes para medida de glicemia capilar e lancetas para punção digital** para os portadores de Diabetes mellitus inscritos no Programa de Educação para Diabéticos.

Vale ressaltar, que o tratamento da doença Diabetes Mellitus é bastante complexo, pois envolve muitas variáveis fisiológicas, bem como fragilidades próprias dos pacientes, além da dificuldade da terapêutica. Por isso, todos os fatores discutidos abaixo sejam levados em consideração.

Terapia Nutricional:

Indivíduos que têm pré-disposição à diabetes ou diabetes devem receber terapia Nutricional individualizada conforme necessário para atingir os objetivos do tratamento.

Entre os indivíduos com alto risco de desenvolver diabetes tipo 2, programas estruturados que enfatizam as mudanças de estilo de vida que incluem perda de peso moderada e atividade física regular (150 min / semana), com estratégias dietéticas, incluindo calorias reduzidas e consumo reduzido de gordura na dieta, podem, reduzir o risco de desenvolver diabetes. Além disso, devem ser incentivados a ingestão de fibra dietética (14 g de fibra / 1.000 kcal) e alimentos que contenham cereais integrais.

O monitoramento de carboidratos, seja pela contagem de carboidratos, escolhas, ou baseada na experiência de estimação, continua a ser uma estratégia fundamental para alcançar o controle glicêmico. Ingestão de gorduras saturadas deve ser <7% das calorias totais, além disso, a ingestão de gordura trans deve ser minimizada, pois a redução de gordura trans diminui o colesterol LDL e aumenta o colesterol HDL.

Outras recomendações nutricionais informam que se os adultos com diabetes optarem por usar álcool, a ingestão diária deve ser limitada a uma quantidade moderada (um drinque por dia ou menos para mulheres adultas e duas bebidas por dia ou menos para homens adultos).

A terapia nutricional é um componente integral de prevenção de diabetes, gestão e auto-gestão da educação. Em adição ao seu papel na prevenção e no controle da diabetes, a American Diabetes Association reconhece a importância da nutrição como um componente essencial de um estilo de vida saudável. **Os ensaios clínicos e estudos de resultados de Terapia Nutricional relataram diminuição da A1C (teste que mede a quantidade de hemoglobina glicada no sangue) em 3-6 meses variando**



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

de 0,25% para 2,9%, com reduções maiores vistas em diabetes tipo 2 de curta duração. Vários estudos têm demonstrado melhorias sustentadas em A1C em 12 meses e mais, quando há uma dieta registrada, provida de acompanhamento mensal a três sessões por ano.

A perda de peso também é um importante objetivo terapêutico para indivíduos com sobrepeso ou obesos com pré-diabetes ou diabetes. **Estudos de curto prazo demonstraram que a perda de peso moderada (5% do peso corporal) em indivíduos com diabetes tipo 2 está associado à diminuição da resistência à insulina, as medidas de melhoria de glicemia e lipemia, e redução da pressão arterial.**

A distribuição ideal dos macronutrientes das dietas de perda de peso não foi estabelecida. Embora dietas de baixa gordura têm promovido perda de peso, vários ensaios clínicos randomizados constataram que indivíduos em dietas baixa de carboidrato (<130 g / dia) perderam mais peso em 6 meses do que os indivíduos em dietas de baixa gordura . Alterações em triglicérides e colesterol HDL foram mais favoráveis com as dietas pobres em carboidratos. **Em um estudo, os indivíduos com diabetes tipo 2 demonstraram uma maior diminuição da A1C com uma dieta baixa em carboidratos do que com uma dieta de baixa gordura.**

Atividade física:

Pessoas com diabetes devem ser aconselhadas a realizar pelo menos 150 minutos / semana de intensidade moderada de atividade física aeróbica (50-70% da frequência cardíaca máxima).

Na ausência de contra-indicações, as pessoas com diabetes tipo 2 devem ser encorajadas a realizar treino de resistência três vezes por semana. O exercício é uma parte importante do plano de gestão da diabetes. **O exercício físico regular tem mostrado melhorar o controle da glicose no sangue, reduzir os fatores de risco cardiovasculares, contribuir para a perda de peso, e melhorar o bem-estar. Além disso, o exercício regular pode prevenir diabetes tipo 2 em indivíduos de alto risco.**

O Departamento de Saúde dos EUA e Diretrizes de Serviços Humanos de Atividade Física sugerem que os adultos com idade acima de 18 anos devem fazer 150 min / semana de intensidade moderada, ou 75 min / semana de atividade física vigorosa aeróbica, ou uma combinação equivalente dos dois. Além disso, as diretrizes sugerem que os adultos também devem fazer fortalecimento muscular, atividades que envolvem todos os grupos musculares maiores, dois ou mais dias por semana. As diretrizes sugerem que os adultos com idade acima de 65 anos, ou aqueles com deficiência, sigam as orientações para adultos, se possível, ou (se isso não for possível) ser tão fisicamente ativos quanto eles são capazes. **Estudos incluídos na meta-análise dos efeitos das intervenções de exercício no controle da glicemia tiveram um número médio de sessões por semana de 3,4, com uma média de 49 min / sessão. A intervenção estilo de vida, que incluía 150 min / semana de exercício de intensidade moderada, teve um efeito benéfico sobre a glicemia em pacientes com**



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

pré-diabetes. Portanto, parece razoável recomendar que as pessoas com diabetes tentem seguir as orientações de atividades físicas para a população em geral.

Ocorrência e manejo de hipoglicemia:

Outro aspecto importante a salientar é que **os portadores de diabetes tipo 2 mal controlados costumam apresentar sinais e sintomas de hipoglicemia, mesmo quando os níveis glicêmicos estão em níveis considerados normais**, até mesmo em níveis superiores a 100 mg/dL. Isto se deve ao fato de que esses pacientes já se acostumaram tanto com níveis muito elevados de glicemia (acima de 200-300 mg/dL) que, quando se inicia o processo de normalização dos níveis glicêmicos com o **tratamento adequado**, eles costumam apresentar sinais e sintomas de hipoglicemia, mesmo na presença de níveis glicêmicos normais.

Tradicionalmente, a orientação para a correção da hipoglicemia inclui o consumo de alimentos e líquidos moderadamente doces, tais como doces, frutas, biscoitos, balas, suco de laranja, leite ou refrigerante não dietético. Desses, o suco de laranja ou um refrigerante não dietético talvez sejam as melhores opções para elevar os níveis de glicemia mais rapidamente. Esses alimentos contêm, em geral, uma mistura de açúcares simples, de absorção mais rápida (glicose), juntamente com açúcares mais complexos de absorção mais lenta (sacarose ou açúcar comum)¹².

Verifica-se que os antidiabéticos orais disponíveis na Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde contemplam os requisitos da RENAME, resultando em medicamentos seguros, eficazes e com relação custo-efetividade adequada.

¹² Standards of medical care in diabetes 2012. Diabetes care, volume 35,supplement 1,january 2012

SOUZA, C.R.; ZANETTI, M.L. Administração de insulina: uma abordagem fundamental na educação em diabetes. Rev.Esc.Enf.USP, v.34, n.3, p. 264-70, set. 2000.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION Medical management of type 1 diabetes. 3.ed. Alexandria, 1998 (Clinical Education Series).

COSTA, A A; ALMEIDA NETO, J.S. Manual de diabetes: alimentação, medicamentos, exercícios. 3 ed. São Paulo, Sarvier, 1998.