



PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Paciente:

Diagnóstico: E11.8 - Diabetes mellitus não-insulino-dependente com complicações não especificadas.

Prescrição: dapagliflozina 10 mg e pioglitazona 30 mg.

1. DAPAGLIFLOZINA

1.1 Indicação em bula Diabetes

mellitus tipo 2

Monoterapia: A dapagliflozina é indicada como adjuvante à dieta e exercícios para melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Combinação: A dapagliflozina é indicada em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, para melhora do controle glicêmico, em combinação com metformina; uma tiazolidinediona; uma sulfonilureia; um inibidor da DPP4 (com ou sem metformina); metformina e uma sulfonilureia, ou insulina (isolada ou com até duas medicações antidiabéticas orais), quando a terapia existente juntamente com dieta e exercícios não proporciona controle glicêmico adequado.

Combinação inicial: A dapagliflozina é indicada como terapia de combinação inicial com metformina, como adjuvante à dieta e prática de exercícios, para melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, quando ambas as terapias com dapagliflozina e metformina são apropriadas. A dapagliflozina é indicada para prevenção de desenvolvimento ou agravamento de insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular e para a prevenção de desenvolvimento ou agravamento de nefropatia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Insuficiência cardíaca: A dapagliflozina é indicada para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica (NYHA II-IV) em pacientes adultos.

Doença renal crônica: A dapagliflozina é indicada para o tratamento de doença renal crônica em pacientes adultos (ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA, 2025).

1.2 Padronização no Sistema Único de Saúde (SUS)

Medicamento padronizados no SUS via Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Diabete Melito Tipo 2 (DM2):



- cloridrato de metformina: comprimido de 500 mg e 850 mg;
- **dapagliflozina: comprimido de 10 mg;**
- glibenclamida: comprimido de 5 mg;
- gliclazida: comprimido de liberação prolongada de 30 mg e 60 mg e comprimido de 80 mg;
- insulina humana NPH: suspensão injetável de 100 UI/mL;
- insulina humana regular: solução injetável de 100 UI/mL.

A dapagliflozina encontra-se padronizada no SUS via PCDT de DM2. O medicamento integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e pertence ao Grupo 2 do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024). O financiamento e a distribuição dos medicamentos do Grupo 2 são responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde. Adicionalmente, a dapagliflozina está padronizada na Relação de Medicamentos do CEAF-RJ.

2. PIOGLITAZONA

2.1 Indicação em bula

O medicamento cloridrato de pioglitazona está indicado como um adjuvante de dieta e exercícios físicos para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo II (diabetes mellitus não insulino dependente, DMNID). O medicamento cloridrato de pioglitazona está indicado em monoterapia e também para uso combinado com sulfonilureia, metformina, ou insulina, quando dieta e exercício associados a um agente único não resultam em controle adequado da glicemia. O acompanhamento de diabetes tipo II deverá também incluir aconselhamento nutricional, redução de peso quando indicado e exercícios. Estas medidas são importantes não só para tratamento primário do diabetes tipo II, mas também para manter a eficácia do tratamento medicamentoso (AUROBINDO PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA., 2020).

2.2 Padronização no SUS

O medicamento pioglitazona não pertence ao elenco da RENAME, que contempla os medicamentos e insumos disponíveis no



SUS. Sem avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) até a presente data desse parecer.

2.3 Evidência Científica

A pioglitazona em baixa dose (15 mg/dia) demonstrou eficácia robusta e abrangente em pacientes obesos com diabetes tipo 2, melhorando significativamente o controle glicêmico, a sensibilidade à insulina e a função das células beta. O tratamento por seis meses, realizado em um Estudo Mecanístico Randomizado, Duplo-cego e

Controlado por Placebo, resultou em reduções significativas nos níveis de HbA1c, glicose plasmática em jejum (FPG) e glicose plasmática de 2 horas (2h PG), além de uma melhoria substancial na sensibilidade à insulina. A pioglitazona suprimiu a inflamação sistêmica, evidenciada pelo aumento da adiponectina e pela redução significativa da proteína C reativa e do inibidor ativador de plasminogênio tipo 1, e modulou a via inflamatória no músculo esquelético. Tais efeitos anti-inflamatórios e metabólicos conjugados, em uma dose que minimizou os riscos associados a doses mais altas (ganho de peso modesto, ausência de edema), sugerem um impacto favorável no risco cardiovascular desta população (TRIPATHY et al., 2013).

A pioglitazona, em combinação com a dapagliflozina, oferece um benefício clínico importante ao mitigar o risco de cetogênese induzida por SGLT2i em pacientes diabetes mellitus tipo 2 tratados com insulina, sem elevar o risco de hipoglicemia. Este achado deriva de um Relatório Breve, cujo escopo limitado e pequeno número de participantes o colocam em um nível mais baixo de evidência na hierarquia da Medicina Baseada em Evidências. No entanto, este achado sugere um papel protetor para a pioglitazona ao compensar o desvio metabólico para a oxidação de gordura causado pela dapagliflozina, um mecanismo que pode ser explorado para otimizar a segurança do regime terapêutico em pacientes vulneráveis ao aumento de cetonas (ABDUL-GHANI et al., 2019).

A pioglitazona em doses de 15 mg ou 30 mg, quando adicionada à terapia com metformina e dapagliflozina, representa uma opção altamente eficaz para pacientes com diabetes tipo 2 com controle glicêmico inadequado, sendo esta recomendação suportada por um Estudo Multicêntrico, Randomizado, Duplo-cego e Controlado por Placebo. A



dose de pioglitazona 30 mg, em particular, demonstrou o maior benefício, levando a uma redução na HbA1c de -0,83% em comparação com o placebo em 24 semanas, o que elevou significativamente a proporção de pacientes que atingiram a meta glicêmica. A pioglitazona complementa a dapagliflozina ao melhorar a sensibilidade à insulina e preservar a função das células beta, e o regime triplo mantém um perfil de segurança otimizado, com zero incidência de hipoglicemia e atenuação do ganho de peso e edema, além de promover benefícios cardiovasculares secundários pela melhoria do perfil lipídico (CHO et al., 2024).

A pioglitazona, na dose de 15 mg/dia, demonstrou ser uma terapia *add-on* altamente eficaz e bem tolerada para pacientes com diabetes tipo 2 com controle glicêmico inadequado sob metformina e dapagliflozina. Este achado foi validado em um Estudo Multicêntrico, Duplo-Cego, Randomizado e Controlado por Placebo (Fase 3). A adição de pioglitazona resultou em uma redução significativamente maior na HbA1c (diferença de - 0,47% vs. placebo na semana 24), e mais que dobrou a proporção de pacientes que atingiram a meta HbA1c < 7 (56,8% vs. 28%). A terapia tripla melhorou significativamente a resistência à insulina e o perfil lipídico (redução de triglicerídeos e aumento de HDL-C). Notavelmente, o regime foi bem tolerado, com incidência de eventos adversos, incluindo hipoglicemia, semelhante ao placebo, e uma prevalência de retenção de fluidos (1,5%) menor que as taxas relatadas historicamente para a pioglitazona isolada, sustentando a abordagem sinérgica de segurança da combinação (HEO et al., 2024).

A pioglitazona (15 mg/dia) demonstrou eficácia considerável e benefícios metabólicos como terapia *add-on* em pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com metformina e dapagliflozina. Este achado robusto, proveniente de um Estudo Multicêntrico, Duplo-Cego, Controlado por Placebo, Randomizado, de Comparação Paralela (Fase 3), confirmou uma redução significativa na HbA1c (diferença média corrigida de - 0,42%) e na glicose plasmática de jejum, além de um aumento na sensibilidade à insulina e nos níveis de adiponectina. O tratamento também melhorou o perfil lipídico (aumento HDL-C) e a esteatose hepática. Embora o ganho de peso e o aumento da circunferência da cintura tenham sido modestos, a incidência de eventos



adversos, incluindo hipoglicemia, foi baixa, suportando a pioglitazona como uma opção segura e eficaz para o controle glicêmico e metabólico (LIM et al., 2024).

A combinação oral de dose fixa de pioglitazona/metformina suplementada com dapagliflozina demonstrou ser uma alternativa segura e eficaz à terapia de insulina basal mais metformina para o controle inadequado do diabetes tipo 2. Este achado é proveniente de um Estudo Prospectivo, Randomizado, Controlado, Multicêntrico e Aberto de 16 semanas. O regime de pioglitazona/metformina/ dapagliflozina (grupo teste) superou o tratamento com insulina basal em um desfecho composto crucial, alcançando uma proporção significativamente maior de pacientes com HbA1c < 7% e perda de peso sem hipoglicemia, particularmente em indivíduos com IMC ≥ 24 Kg/m². Além de uma incidência de hipoglicemia substancialmente menor, a terapia tripla oral proporcionou maior redução de peso corporal, melhora da pressão arterial sistólica e do perfil lipídico, e foi associada a maior satisfação do paciente (LIN et al., 2025).

A Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaio Clínicos Randomizados confirmou que a pioglitazona é uma terapia de terceira linha altamente eficaz e segura para pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com metformina e dapagliflozina. A meta-análise, que incluiu 885 pacientes, demonstrou que a adição de pioglitazona resultou em uma redução significativa na HbA1c e resistência à insulina, além de dobrar a probabilidade de atingir as metas glicêmicas de HbA1c < 7% e < 6,5%. Embora a terapia tenha sido associada a um aumento de peso corporal modesto, o perfil de segurança geral é aceitável, sem aumento significativo de eventos adversos, sustentando a pioglitazona como uma opção benéfica e custo-efetiva para o manejo da resistência à insulina na terapia tripla (KHAN et al., 2025).

3. ANÁLISE À LUZ DOS TEMAS 6 e 1234 do STF

(a) Ilegalidade do ato de não incorporação, ausência de pedido ou da mora:

A pioglitazona possui registro na ANVISA e sua indicação para a terapia tripla é respaldada por evidências científicas de alta qualidade (Meta-Análise e Ensaio Clínicos Randomizados). A ausência do medicamento na RENAME ou a falta de avaliação pela CONITEC não podem, por si só, justificar o não fornecimento, desde que a eficácia e a segurança sejam plenamente



comprovadas e o medicamento se mostre o único ou o mais adequado para o caso específico da paciente, que não alcançou o controle glicêmico com a padronização inicial.

(b) Demonstração da segurança e eficácia no tratamento da paciente:

A segurança e eficácia da pioglitazona estão amplamente demonstradas na literatura para a condição da paciente. A combinação sinérgica com dapagliflozina é particularmente segura, pois: Ensaios clínicos randomizados demonstram consistentemente que a combinação atinge o alvo glicêmico em pacientes refratários sem elevar o risco de hipoglicemia; e os efeitos adversos mais comuns da pioglitazona (ganho de peso e edema) são atenuados pela ação da dapagliflozina, que demonstrou inclusive mitigar o risco de cetoacidose e reduzir a prevalência de edema. Portanto, a segurança e a eficácia para o caso em questão são plenamente comprovadas.

REFERÊNCIAS

ABDUL-GHANI, Muhammad; MIGAHID, Osama; MEGAHED, Ayman; SINGH, Rajvir; FAWAZ, Mohammad; DEFRONZO, Ralph A.; JAYYOUSI, Amin. Pioglitazone prevents the increase in plasma ketone concentration associated with dapagliflozin in insulin-treated T2DM patients: Results from the Qatar Study. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, [S. l.], v. 21, n. 3, p. 705–709, 2019. DOI: 10.1111/dom.13546. Disponível em: <https://dom-pubs.periclesprod.literatumonline.com/doi/10.1111/dom.13546>. Acesso em: 17 out. 2025.

ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA. Bula do medicamento dapagliflozina. [S. l.], 2025.

AUROBINDO PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA. Bula do medicamento cloridrato de pioglitazona. [S. l.], 2020.

CHO, Yun Kyung et al. Efficacy and Safety of Pioglitazone Add-on in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with Metformin and Dapagliflozin: A Multicenter, Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Study. **Clinical Therapeutics**, [S. l.], v. 46, n. 9, p. 662–669, 2024. DOI: 10.1016/j.clinthera.2024.06.023. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014929182400198X>. Acesso em: 17 out. 2025.

HEO, Ji Hye; HAN, Kyung Ah; HONG, Jun Hwa; SEO, Hyun-Ae; HONG, Eun-Gyoung; YU, Jae Myung; JUNG, Hye Seung; CHA, Bong-Soo. Pioglitazone as Add-on Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with Dapagliflozin and Metformin: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. **Diabetes & Metabolism Journal**, [S. l.], v. 48, n. 5, p. 937–948, 2024. DOI: 10.4093/dmj.2023.0314. Disponível em: <http://www.edmj.org/journal/view.php?doi=10.4093/dmj.2023.0314>. Acesso em: 17 out. 2025.



DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO



COSAU | DEFENSORIA PÚBLICA
DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
Coordenação
de Saúde

KHAN, Ubaid et al. Efficacy and Safety of Pioglitazone Add-On in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin and Dapagliflozin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. **Endocrinology, Diabetes & Metabolism**, [S. l.], v. 8, n. 3, p. e70061, 2025. DOI: 10.1002/edm2.70061. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/edm2.70061>. Acesso em: 17 out. 2025.

LIM, Soo et al. A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel comparison, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of pioglitazone add-on therapy in type 2 diabetic patients treated with metformin and dapagliflozin. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, [S. l.], v. 26, n. 6, p. 2188–2198, 2024. DOI: 10.1111/dom.15526. Disponível em: <https://dom-pubs.pericles-prod.literatumonline.com/doi/10.1111/dom.15526>. Acesso em: 17 out. 2025.

LIN, Yi et al. Enhancing Diabetes Treatment: Comparing Pioglitazone/Metformin with Dapagliflozin Versus Basal Insulin/Metformin in Type 2 Diabetes. **Drug Design, Development and Therapy**, [S. l.], v. Volume 19, p. 1795–1808, 2025. DOI: 10.2147/DDDT.S512872. Disponível em: <https://www.dovepress.com/enhancing-diabetes-treatment-comparingpioglitazonemetformin-with-dapa-peer-reviewed-fulltext-article-DDDT>. Acesso em: 17 out. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)**. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/renome/renome>. Acesso em: 14 maio. 2025.

TRIPATHY, Devjit et al. Pioglitazone improves glucose metabolism and modulates skeletal muscle TIMP-3–TACE dyad in type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind, placebocontrolled, mechanistic study. **Diabetologia**, [S. l.], v. 56, n. 10, p. 2153–2163, 2013. DOI: 10.1007/s00125-013-2976-z. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-0132976-z>. Acesso em: 17 out. 2025.

Rio de Janeiro, 17/10/2025.

Alessandra de Souza

CRF-RJ 11335

Mat. 999812351

alessandra.souza@defensoria.rj.def.br

