

**C**ATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS  
SE 22/2017**

## **Exenatida para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2**

**Belo Horizonte  
Julho - 2017**

Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.cates.org.br](http://www.cates.org.br)

UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS



2017. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E  
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Wallace Breno Barbosa  
Mestre em Medicamentos e  
Assistência  
Farmacêutica/UFMG  
CCATES/UFMG

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Byetta<sup>®</sup> (exenatida).

### Indicação na bula:

- terapia adjuvante para a melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 que estejam tomando metformina ou uma sulfonilureia ou uma combinação de metformina e sulfonilureia, mas que não tenham ainda atingido um controle glicêmico adequado.
- terapia adjuvante para a melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 e IMC > 25kg/m<sup>2</sup> que estejam tomando uma tiazolidinediona, ou uma combinação de tiazolidinediona e metformina, mas que não tenham ainda atingido um controle glicêmico adequado.
- melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 e IMC > 25kg/m<sup>2</sup> em combinação com uma insulina basal/longa duração com ou sem metformina e/ou uma tiazolidinediona.<sup>18</sup>

**Pergunta:** exenatida é eficaz e seguro para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2?

**Evidências:** foram incluídos uma revisão sistemática e metanálise em rede e um ensaio clínico randomizado, que avaliaram a exenatida para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2. A exenatida demonstrou eficácia frente ao placebo considerando os desfechos selecionados, tanto na revisão sistemática quanto no ensaio clínico. No entanto, a dose da exenatida no ensaio clínico (10mcg nas primeiras quatro semanas e 20mcg nos onze meses seguintes do estudo) foi superior à dose diária definida (DDD) recomendada pela Organização Mundial da Saúde (15mcg). Na revisão sistemática a dose de exenatida não foi especificada. A exenatida administrada conjuntamente com metformina, no ensaio clínico, demonstrou melhoria do controle glicêmico, melhorando os níveis de adipocitocina e de sensibilidade à insulina frente à metformina administrada conjuntamente com placebo. Não houve diferenças estatisticamente significantes quanto à eficácia da exenatida em comparação com insulina, sulfonilureias e

metformina, na revisão sistemática. Quando comparado com insulina e sulfonilureias, na revisão sistemática, a exenatida reduziu o risco de hipoglicemia e aumentou o risco de descontinuação do tratamento. A exenatida não se destacou entre as principais alternativas de tratamento para redução dos índices de hipoglicemia, redução dos índices de descontinuação do tratamento e aumento dos índices do controle glicêmico, de acordo com a superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA) medido na revisão sistemática. Os eventos adversos relatados pelos pacientes no grupo exenatida + metformina, no ensaio clínico, foram náuseas e vômitos, acometendo quatro indivíduos dos 171 participantes.

**Conclusões:** a exenatida é um antidiabético indicado como adjuvante no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 com a finalidade de baixar e manter a glicemia em níveis normais. Exenatida + metformina demonstraram eficácia no controle glicêmico em comparação com metformina + placebo. Estudos sugerem não haver evidências da eficácia da exenatida frente aos medicamentos sulfonilureia, metformina e insulina, para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2. Exenatida apresentou um aumento na hipoglicemia e na descontinuação do tratamento. Náuseas e vômitos foram os eventos adversos relatados quando exenatida foi utilizada conjuntamente com metformina. Foram encontradas uma diretriz do NICE (2017) e alguns documentos do CADTH. Nenhum deles recomendou o uso da exenatida no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2.

## CONTEXTO

A diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), anteriormente referido como "diabetes não insulino-dependente" ou "diabetes de início adulto",<sup>1,2</sup> é um transtorno metabólico complexo e crônico, caracterizado por hiperglicemia e associado a uma resposta reduzida dos tecidos alvo ao hormônio insulina juntamente com uma deficiência relativa na sua produção. Essa resistência requer níveis de insulina plasmática mais elevada do que o normal, para manter a normoglicemia. Porém, nesta situação, a secreção deste hormônio geralmente é prejudicada e insuficiente para esta compensação.<sup>3</sup>

A patogênese da DM2 é complexa e envolve a interação de fatores genéticos (geralmente poligênicos) e ambientais (muitas vezes relacionados ao estilo de vida).<sup>2,3</sup> Os pacientes com DM2 não apresentam destruição autoimune das células beta, como acontece nos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1, e a maioria são obesos ou com excesso de peso.<sup>1</sup> Entre os fatores ambientais associados estão o sedentarismo, as dietas ricas em gorduras e o envelhecimento.<sup>2</sup> Contudo, o principal fator ambiental que causa a resistência à insulina é a obesidade visceral na região abdominal.<sup>4</sup>

Em geral, os sintomas da diabetes incluem: polifagia<sup>1</sup>, polidipsia<sup>2</sup>, poliúria<sup>3</sup>, fadiga extrema, visão embaçada, entorpecimento ou formigamento nos pés ou nas mãos, feridas que não curam e perda de peso de forma inexplicada.<sup>1,3,5</sup> No caso da DM2, os sintomas geralmente se desenvolvem lentamente ao longo de vários anos,<sup>2,5</sup> passando por estágios intermediários que recebem a denominação de glicemia de jejum alterada e tolerância à glicose diminuída

A DM2 não é diagnosticada em até 30% das pessoas afetadas.<sup>3</sup> De acordo com a *American Diabetes Association* (ADA), os testes para diabetes devem ser considerados em adultos assintomáticos com sobrepeso ou obesidade (IMC  $\geq$  25kg/m<sup>2</sup> ou IMC  $\geq$  23kg/m<sup>2</sup> em adultos asiáticos) que tenham um ou mais dos seguintes fatores de risco: hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq$  5,7% (39mmol/mol),

---

<sup>1</sup> Fome excessiva

<sup>2</sup> Sede excessiva.

<sup>3</sup> Urinar em excesso.

tolerância à glicose diminuída ou glicemia de jejum prejudicada em testes anteriores; parente de primeiro grau com diabetes; raça/etnia de alto risco, como afro-americano, latino, nativo americano, asiático americano e indivíduos provenientes das ilhas do Pacífico; mulheres que foram diagnosticadas com diabetes *mellitus* gestacional; história de doenças cardiovasculares; hipertensão ( $\geq 140/90$ mmHg ou terapia para hipertensão); nível de colesterol HDL  $< 35$ mg/dL (0,90mmol/L) e /ou um nível de triglicerídeos  $> .250$ mg/dL (2,82mmol/L); mulheres com síndrome dos ovários policísticos; inatividade física e outras condições clínicas associadas à resistência à insulina, como obesidade severa e acantose *nigricans*<sup>4</sup>. Além disso, a ADA recomenda o início dos testes para todos os indivíduos com 45 anos e, se os resultados forem normais, o teste deverá ser repetido em intervalos mínimos de três anos. Porém, dependendo dos resultados iniciais, como os indivíduos com pré-diabetes e com *status* de risco, os testes deverão ser anuais.<sup>1</sup>

### **1-População acometida:**

A DM2 representa 90-95% de toda a diabetes<sup>1</sup> e é mais comum entre as mulheres.<sup>3</sup> Geralmente, a DM2 ocorre em pacientes com idade superior aos 40 anos e em indivíduos obesos.<sup>2,6</sup> No entanto, a DM2 tem sido mais frequentemente encontrado em crianças e adolescentes<sup>4</sup> e há uma tendência alarmante em relação ao aumento da prevalência de DM2 entre os jovens.<sup>3</sup> Os fatores de risco para seu desenvolvimento incluem estilo de vida sedentário, nutrição desbalanceada, excesso de peso, obesidade<sup>6</sup> e etnia.<sup>1</sup>

### **2-Prevalência/Incidência:**

Em 2014, estima-se que o número de pessoas com diabetes no mundo chegou a 422 milhões, com uma prevalência entre os adultos com mais de 18 anos de 8,5%.<sup>7</sup> Neste mesmo ano, nos Estados Unidos da América, este número chegou 29,1 milhões de pessoas, representando 9,3% da população.<sup>5</sup> Em 2015, o *International Diabetes Federation* (IDF) estimou 29,6 milhões de indivíduos com diabetes na América Central e do Sul, na faixa etária entre 20 a 79 anos. No

<sup>4</sup> Doença da pele caracterizada por excesso de queratina e de pigmentação.

Brasil, o IDF estimou 14,3 milhões de indivíduos adultos com diabetes neste mesmo ano.<sup>8</sup> A diabetes foi a causa direta de 1,5 milhões de mortes no mundo em 2012.<sup>7</sup>

### **3-Curso da doença:**

A DM2 se caracteriza como um importante problema de saúde pública, respondendo por um impacto importante na morbidade e na mortalidade em todo o mundo. Os sintomas da DM2 podem ser tão suaves no início que o indivíduo somente percebe a doença quando apresenta problemas de saúde relacionados à diabetes, como visão turva ou doença cardíaca.<sup>5</sup> As manifestações cutâneas, como a cicatrização prolongada de feridas e as ulcerações, geralmente aparecem em pacientes com diabetes conhecida, mas também podem ser o primeiro sinal de diabetes ou até mesmo preceder o diagnóstico por muitos anos.<sup>3</sup>

As complicações agudas incluem cetoacidose diabética, estado hiperosmolar hipertônico não cetótico e hipoglicemia, enquanto as crônicas são categorizadas como microvasculares, macrovasculares e não vasculares, como as neurológicas. A interação destas complicações resulta, por exemplo, na ulceração do pé diabético, nas doenças oftalmológicas, cardiovasculares e renais. A morbidade e a mortalidade aumentam na diabetes devido ao risco elevado das doenças cardiovasculares e cardíacas e dos acidentes vasculares cerebrais.<sup>3</sup> A diabetes *mellitus* se caracteriza como a principal causa de doença renal terminal, cegueira e amputações não traumáticas das extremidades inferiores,<sup>6</sup> reduzindo a expectativa de vida dos indivíduos em aproximadamente 10 anos.<sup>3</sup>

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

**1-Nome da tecnologia:** Byetta®

**2-Princípio ativo:** exenatida

**3-Registro na ANVISA:**

Sim, para esta indicação. Registro: 101800405. Validade: 06/2019.

Sim, para outra indicação.

Não.

**4-Registro em outras agências internacionais:**

a) FDA

Sim  Não

Indicação: complemento de dieta e exercício para melhorar o controle glicêmico em adultos com diabetes *mellitus* tipo 2.

b) EMA

Sim  Não

Indicação:

- tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2 em combinação com metformina, sulfonilureias, tiazolidinedionas, metformina e uma sulfonilureia e metformina e uma tiazolidinediona em adultos que não atingiram o controle glicêmico adequado nas doses máximas toleradas destas terapias orais.
- terapia adjuvante para insulina basal, com ou sem metformina e/ou pioglitazona, em adultos que não atingiram o controle glicêmico adequado com estes medicamentos.



## OPÇÕES DE TRATAMENTO

### 1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

Quando o paciente recebe o diagnóstico de DM2, junto com as medidas que orientam modificações adequadas no seu estilo de vida (educação em saúde, alimentação e atividade física), o médico costuma prescrever um agente antidiabético oral, tendo como meta a normoglicemia. Na indicação do medicamento oral, os mecanismos de resistência à insulina, a falência progressiva da célula- $\beta$  (célula beta)<sup>5</sup>, os múltiplos transtornos metabólicos (disglicemia, dislipidemia e inflamação vascular) e as repercussões micro e macrovasculares que acompanham a história natural da DM2 também devem ser objetivos lembrados.<sup>2</sup>

Os agentes antidiabéticos têm a finalidade de baixar e manter a glicemia em níveis normais (jejum < 100mg/dL e pós-prandial < 140mg/dL) e são separados de acordo com o mecanismo de ação principal: aqueles que incrementam a secreção pancreática de insulina (sulfonilureias e glinidas); os que reduzem a velocidade de absorção de glicídios (inibidores das alfa-glicosidases); os que diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas); os que aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas); os que aumentam a secreção de insulina quando a glicemia se eleva e controlam o incremento inadequado do glucagon observado nos diabéticos (GLP-1, *glucagon-like peptide-1* e GIP, *gastric inhibitory polypeptide*) e os que reduzem a glicemia via inibição da recaptação de glicose nos rins, promovendo glicosúria (inibidor de SGLT2) (Quadro 1).<sup>2</sup>

A escolha do medicamento deve levar em consideração: o estado geral do paciente e as comorbidades presentes (complicações do diabetes ou outras complicações), os valores das glicemias de jejum pós-prandial e da HbA1c, o peso e a idade do paciente e as possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e contraindicações. Na prática, um paciente pode comparecer à primeira consulta no início da evolução do DM2, quando predomina a resistência à insulina, ou, então, com muitos anos de evolução da enfermidade, quando a

<sup>5</sup> São células endócrinas localizadas no pâncreas responsáveis por sintetizar e secretar a insulina.

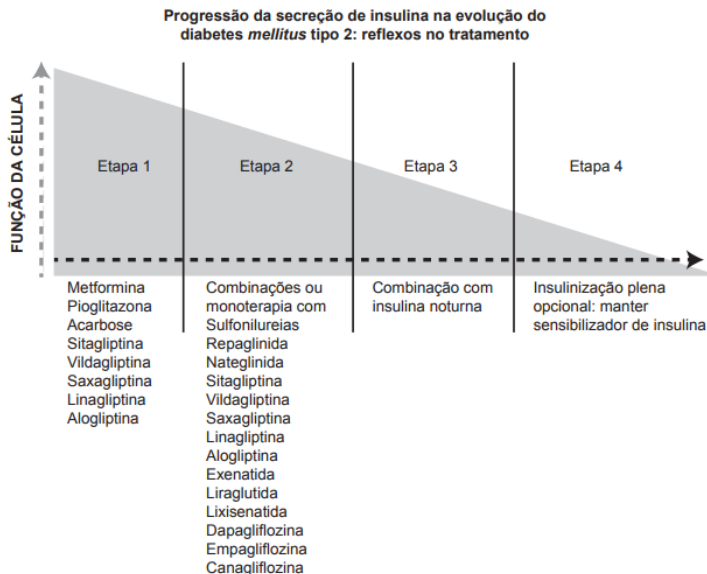
principal característica é a insulinopenia. A melhor terapia dependerá muito da capacidade secretória pancreática (Figura 1).<sup>2</sup> Pelo menos inicialmente, e muitas vezes ao longo da vida, esses indivíduos podem não precisar de tratamento de insulina para sobreviver.<sup>1</sup>

**Quadro 1. Medicamentos antidiabéticos**

<b>Sulfonilureias</b>	<b>Metiglinidas</b>	<b>Biguanidas</b>
clorpropamida, glibenclamida, glipizida, gliclazida e glimepirida	repaglinida e nateglinida	metformina,
<b>Inibidores da alfa glicosidase</b>	<b>Glitazonas</b>	<b>Gliptinas (inibidores da DPP-4)</b>
acarbose	pioglitazona	sitagliptina, vidagliptina, saxagliptina, linagliptina e alogliptina
<b>Mimético e análogos do GLP-1</b>	<b>Inibidores da SGLT2</b>	
exenatida, liraglutida e lixisenatida	dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina	

Fonte: adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes

**Figura 1. Algoritmo terapêutico para o tratamento de acordo com a progressão da doença**



Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes

A DM2 é uma doença progressiva, podendo evoluir para uma redução significativa da secreção de insulina, que exige a introdução da insulinoterapia. O objetivo deste tratamento é mimetizar o perfil fisiológico da ação da secreção endógena de insulina. Na insulinoterapia, divide-se essa função em dois parâmetros: a insulina basal, cuja função é suprimir a produção hepática de glicose da noite e entre refeições, e a insulina em *bolus*, cuja função é cobrir a excursão glicêmica alimentar. No Quadro 2 estão descritos os tipos de insulinas existentes no mercado.<sup>2</sup>

**Quadro 1. Tipos de insulina**

Longa ação	Ação intermediária	Ação rápida
glargina, detemir e degludeca	NPH	regular
Ação ultrarrápida	Pré-misturas	
aspart, lispro e glulisina	70/30 NPH/regular, 75/25 NPL/lispro, 50/50 NPL/lispro, 70/30 NPA/aspart e 70/30 degludeca/aspart	

NPH: *neutral protamina Hagedorn*; NPL: *protamina neutra lispro*; NPA: *protamina neutra asparte*.

Fonte: adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes

## 2-Genérico

Sim

Não

## 3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

Segundo a OMS, a dose diária definida (DDD) para o medicamento exenatida é de 15mcg<sup>9</sup> O preço do tratamento foi estimado considerando a apresentação e os valores disponíveis na Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), de 24 de julho de 2017, para os ICMS de 18%<sup>6</sup> e com o imposto desonerado (ICMS de 0%).

**Tabela 1. Preço estimado do tratamento com exenatida**

ICMS	Apresentação			Valor (R\$)		
	Descrição	Dose (mcg)	Quantidade de dose	Apresentação	A cada 60 dias	Mensal
0%	250 MCG/ ML SOL INJ CT CARP VD INC X 1.2 ML X SIST APLIC PLAS	5	60	252,35	504,70	252,35
	250 MCG/ ML SOL INJ CT CARP VD INC X 2.4 ML X SIST APLIC PLAS	10		252,35		
18%	250 MCG/ ML SOL INJ CT CARP VD INC X 1.2 ML X SIST APLIC PLAS	5		307,74	615,48	307,74
	250 MCG/ ML SOL INJ CT CARP VD INC X 2.4 ML X SIST APLIC PLAS	10		307,74		

**4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos):** Não se aplica.

<sup>6</sup> ICMS 18% - AM, AP, BA, CE, MA, MG, PB, PE, PI, PR, RN, RS, SE, SP, TO e RJ.

**5-Principal objetivo do tratamento:**

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros:

**BUSCA DE EVIDÊNCIAS**

**Data da busca (1):** 27/07/2017

**Pergunta estruturada:** exenatida é eficaz e seguro para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2?

**Base pesquisada:** PUBMED

**Data da busca (2):** 27/07/2017

**Pergunta estruturada:** exenatida é eficaz e seguro para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2?

**Base pesquisada:** Cochrane

## RESULTADOS COMPILADOS

Foram incluídos uma revisão sistemática (RS) e metanálise em rede e um ensaio clínico randomizado (ECR), que avaliaram a exenatida para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

Li et al (2016)<sup>10</sup> realizaram uma RS e metanálise convencional, de ECR, que comparou os *agonistas do receptor de peptídeo-1* semelhante a *glucagon* (AR de GLP-1), entre eles a exenatida, com placebo ou medicamentos anti-diabéticos tradicionais, para sinalizar a evidência atual do efeito das AR de GLP-1 em hipoglicemia, descontinuação do tratamento e nível glicêmico (HbA1c < 7% e HbA1c < 6,5%) em pacientes com DM2. Posteriormente, conduziram uma metanálise em rede para avaliar a robustez da metanálise convencional, complementando a evidência faltante de comparação *head-to-head*, combinando provas diretas e indiretas e tratamentos de classificação na rede de evidências. Foram incluídos 78 ECR. Destes, 30 incluíram exenatida, três incluíram exenatida + exenatida de longa duração (EXE\_LAR) e sete incluíram apenas EXE\_LAR. Dos 33 que incluíram exenatida, totalizando 11.808 participantes, oito estudos compararam exenatida com insulina e dois com sulfoniluréias e metformina, os demais envolveram outros comparadores ativos ou placebo. Na metanálise convencional, exenatida aumentou significativamente o risco de hipoglicemia (2,26 (IC 95%: 1,44, 3,56)) em comparação com placebo e em comparação com insulina, foi associada a menos hipoglicemia (0,63 (IC 95%: 0,51, 0,79)). Com relação ao efeito sobre HbA1c < 7%, exenatide aumentou significativamente a incidência (3,62 ( IC 95%: 2,32, 5,65)) quando comparada com placebo e em comparação com EXE\_LAR, exenatida diminuiu a incidência em 0,51 (IC 95%: 0,33, 0,77)). Considerando o efeito sobre HbA1c < 6,5%, exenatida aumentou significativamente a incidência 3,14 (IC 95%: 1,97, 5,01)) em relação ao placebo e em comparação com o EXE\_LAR, exenatida também pode aumentar a incidência de HbA1c < 6,5%. Com relação à exenatida frente aos demais comparadores, ativos ou não, em todos os desfechos e, em especial, à descontinuação do tratamento, não foi encontrado diferença estatisticamente significativa. Na metanálise em rede, a exenatida aumentou o risco de

hipoglicemia (2,71 (IC 95%: 1,92, 3, 85)) quando comparada com placebo. Em comparação com insulina e sulfonilureia, a exenatida reduziu o risco de hipoglicemia (0,63 (IC 95%: 0,43, 0,93) e 0,25 (IC 95%: 0,13, 0,49)), respectivamente. Com relação à descontinuação do tratamento, exenatida aumentou significativamente a incidência quando comparada com placebo, insulina, sulfonilureias ou sitagliptina. Para HbA1c < 7%, exenatida aumentou significativamente a incidência (3,66 (IC 95%: 2,66, 5,15)) em relação ao placebo. Considerando HbA1c < 6,5%, exenatida aumentou significativamente a incidência em relação ao placebo. Com relação à exenatida frente aos demais comparadores, ativos ou não, em todos os desfechos, não foi encontrado diferença estatisticamente significante. De acordo com a superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA), exenatida não se destacou entre as principais alternativas de tratamento para redução dos índices de hipoglicemia, redução dos índices de descontinuação do tratamento e aumento dos índices do controle glicêmico. Por fim, os autores concluem que os AR de GLP-1 tiveram uma redução significativa no nível glicêmico, mas um leve efeito de aumento na hipoglicemia e na descontinuação do tratamento. Para os autores, são necessárias mais evidências para inferências mais conclusivas sobre mecanismos subjacentes ao aumento da hipoglicemia.

Derosa et al (2013)<sup>11</sup> realizaram um ECR, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliaram o índice de massa corporal (IMC), a pressão sanguínea, o controle glicêmico (HbA1c), o perfil lipídico, a insulina plasmática em jejum (FPI), modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR), modelo de avaliação da homeostase da função das células-β (HOMA-β), proinsulina plasmática em jejum (FPPr), proporção de proinsulina e insulina plasmática em jejum (Pr/FPI Razão), peptideo-C, glucagon, proteína-4 de ligação ao retinol (RBP-4), visfatina, omentina-1 e microalbuminúria. Buscando compreender os efeitos da exenatida nos níveis de adipocitocinas<sup>7</sup> séricas e na função das células-β em pacientes com DM2. Inicialmente, 174 indivíduos, por um período de 8 ± 2 meses, receberam metformina na dosagem média de 2500 ± 500mg/dia. Destes, 171 pacientes foram distribuídos aleatoriamente para um

<sup>7</sup> São citocinas secretadas pelo tecido adiposo, envolvidas na emissão de sinais entre as células durante o processo das resposta imunológicas.

grupo de 85 pacientes, que recebeu placebo + metformina ou para outro grupo de 86 pacientes, que recebeu exenatida + metformina. A dose inicial de exenatida foi de 5mcg, duas vezes ao dia, por quatro semanas, seguida por uma dose de exenatida de 10mcg, duas vezes ao dia, até o final do estudo. Após 12 meses, exenatide + metformina produziu melhor diminuição na massa corporal ( $82,6 \pm 5,2$  vs  $88,2 \pm 9$ ;  $p < 0,05$ ), IMC ( $29,6 \pm 0,5$  vs  $30,9 \pm 1,0$ ;  $p < 0,05$ ), HbA1c ( $7,5 \pm 0,3$  vs  $6,9 \pm 0,2$ ;  $p < 0,05$ ), FPI ( $18,2 \pm 4,6$  vs  $16,9 \pm 3,4$ ;  $p < 0,05$ ), FPPr ( $30,6 \pm 22,9$  vs  $20,4 \pm 14,8$ ;  $p < 0,05$ ), razão de FPPr/FPI ( $0,3 \pm 1,1$  vs  $0,2 \pm 0,9$ ;  $p < 0,05$ ), HOMA-IR ( $5,7 \pm 2,3$  vs  $4,6 \pm 1,6$ ;  $p < 0,05$ ) e nível de glucagon ( $47,9 \pm 5,8$  vs  $33,2 \pm 4,8$ ;  $p < 0,05$ ). O tratamento com exenatide + metformina foi superior ao placebo + metformina no aumento do HOMA- $\beta$  ( $100,8 \pm 87,5$  vs  $129,8 \pm 103,7$ ;  $p < 0,05$ ), peptideo-C ( $3,1 \pm 1,5$  vs  $4,2 \pm 2,1$ ;  $p < 0,05$ ) e da função da célula- $\beta$ . Onze pacientes não completaram o estudo, por causa de náuseas (dois no grupo exenatide + metformina), vômitos (dois no grupo exenatide + metformina), desconforto gastrointestinal (três no grupo placebo + metformina), diarreia (um no grupo placebo + metformina) e perda de seguimento, (dois no grupo exenatide + metformina e um no grupo placebo + metformina). Segundo os autores, exenatide + metformina é seguro e eficaz na melhoria do controle glicêmico, além de poder desempenhar um papel na melhoria de alguns níveis de adipocitocina, que é melhor do que a metformina isoladamente. Ainda de acordo com os autores, estes resultados sugerem que a exenatida, administrada duas vezes ao dia, pode fornecer um tratamento alternativo efetivo para pacientes com DM2 que necessitem de terapia adicional para alcançar um melhor controle glicêmico, melhorando os níveis de adipocitocina e sensibilidade à insulina.



## ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

Abaixo estão listados os agentes antidiabéticos e as insulinas que podem ser utilizados para o tratamento da DM2 e que estão disponíveis pelo SUS.<sup>12</sup>

Medicamento	Forma farmacêutica	Componente da Assistência Farmacêutica
Glibenclamida	comprimido	Básico
Gliclazida	comprimido e comprimido de liberação prolongada	
Metformina	comprimido	
Insulina humana NPH	suspensão injetável	
Insulina humana regular	solução injetável	

O SUS também disponibiliza uma série de medicamentos e procedimentos compatíveis com as condutas recomendadas para o tratamento das complicações provenientes da DM2, conforme registrado na RENAME e na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.<sup>13</sup>

## RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

### ■ NICE

O NICE *guidance*, intitulado *Exenatide prolonged-release suspension for injection in combination with oral antidiabetic therapy for the treatment of type 2 diabetes*, publicado em fevereiro de 2012 e atualizado pela última vez em outubro de 2014, foi substituído pelo NICE *guideline* intitulado *Type 2 diabetes in adults: management*, publicado em dezembro de 2015 e atualizado em maio de 2017.

No entanto, neste ultimo *guideline*, não há orientações quanto à utilização da exenatida no tratamento da DM2.<sup>14</sup>

## ▣ CADTH

Em seu *Issues in Emerging Health Technologies*, intitulado *Exenatide for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus*, publicado em agosto de 2005, o CADTH registra a evidência de que a exenatida reduz a hemoglobina glicosilada e os níveis de glicose plasmática quando comparados com o placebo, mas também menciona acerca das limitações da terapia, que incluem a necessidade de injeções duas vezes por dia, náuseas e vômitos potencialmente relacionadas a dose e a necessidade de estudos de longo prazo para determinar os efeitos da exenatida sobre a morbidade e a mortalidade relacionadas à doença.<sup>15</sup>

Por meio do *CADTH Common Drug Review (CDR)*, emitida em 19 de julho de 2012, o *Canadian Drug Expert Committee (CDEC)* recomendou que a exenatide não fosse incluída nas listas de medicamentos do País pelo preço ao qual foi submetido. De acordo com o CDEC, baseado na revisão das evidências clínicas disponíveis, a redução do preço da exenatida aumentaria a probabilidade de uma recomendação para "listar com critérios" nos planos de medicamentos para aqueles pacientes com controle glicêmico inadequado com metformina e sulfonilureia. Para estes pacientes, O CDEC observou ainda que a insulina NPH foi o comparador mais apropriado.<sup>16</sup>

Para se chegar a esta recomendação, o CDEC se baseou em uma RS, que incluiu seis ECR com comparadores ativos. Neste estudo, de acordo com o CDEC, a exenatida demonstrou reduções similares na HbA1c em comparação com as sulfonilureias, quando utilizadas em combinação com metformina. Quando utilizado em combinação com metformina e uma sulfonilureia, a exenatida demonstrou uma redução semelhante na HbA1c em comparação com a insulina glargina. A evidência da aspart insulina bifásica *versus* exenatida foi conflitante, com um ensaio reportando que exenatida era inferior e um ensaio reportando que exenatida não era inferior. A exenatida foi associada à perda de peso estatisticamente significativa em comparação com glibenclamida e com ambas

as insulinas. A importância clínica desses resultados em relação à morbidade e mortalidade relacionadas à diabetes era desconhecida.<sup>16</sup>

Quando o CDEC não recomenda que um medicamento seja incluído na lista de medicamentos do País pelo preço ao qual foi submetido, ele normalmente se baseia nas seguintes possibilidades: o medicamento não demonstra nenhum benefício clínico adicional e o custo/custo-efetividade em relação a um ou mais comparadores apropriados é inaceitável ou o medicamento demonstra um benefício clínico adicional, mas o custo/relação custo-efetividade incremental excede em muito o das opções de tratamento existentes e exclui uma recomendação para listar com critérios clínicos e/ou condições.<sup>17</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A diabetes *mellitus* tipo 2 é uma doença progressiva e o tratamento com agentes antidiabéticos têm a finalidade de baixar e manter a glicemia em níveis normais. A exenatida é um antidiabético indicado de forma adjuvante para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2, em pacientes que não tenham atingido um controle glicêmico adequado com outros medicamentos. Considerando os estudos selecionados, exenatida administrada conjuntamente com metformina demonstrou melhoria do controle glicêmico, melhorando os níveis de adipocitocina e de sensibilidade à insulina frente à metformina administrada conjuntamente com placebo. No entanto, a dose diária da exenatida utilizada no ensaio clínico randomizado foi superior à dose diária definida recomendada pela Organização Mundial da Saúde. Na revisão sistemática, as doses diárias da exenatida nos estudos selecionados não foram informadas. A exenatida demonstrou eficácia frente ao placebo no ensaio clínico randomizado e na revisão sistemática. Contudo, na revisão sistemática, a exenatida não apresentou diferenças estatisticamente significantes quanto ao aumento no índice do controle glicêmico, quando comparada com sulfonilureias, metformina e insulina, alternativas terapêuticas disponíveis no SUS. É válido mencionar que no estudo de revisão sistemática não foi informado quais sulfonilureias e qual ou quais

insulinas foram utilizadas como comparadoras. Quando comparada com insulina e sulfonilureias, a exenatida reduziu o risco de hipoglicemia e aumentou o risco de descontinuação do tratamento. Ainda de acordo com a revisão sistemática, a exenatida não se destacou entre as principais alternativas de tratamento para redução dos índices de hipoglicemia, redução dos índices de descontinuação do tratamento e aumento dos índices do controle glicêmico, de acordo com a superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA). Os eventos adversos relatados pelos pacientes no grupo exenatida + metformina, no ensaio clínico, foram náuseas e vômitos, com uma baixa frequência. Em seu *guideline* para o *management* da diabetes tipo 2, publicado em 2015 e atualizado em maio de 2017, o NICE não inseriu orientações quanto à utilização da exenatida. Em 2012, o CADTH recomendou que a exenatide não fosse incluída nas listas de medicamentos do País com o preço ao qual foi submetida. Ainda de acordo com o CADTH, considerando as evidências clínicas disponíveis, a redução do preço da exenatida aumentaria a probabilidade de uma recomendação para ser listada nos planos de medicamentos, para aqueles pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 com controle glicêmico inadequado com metformina e sulfonilureia.

## REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes - 2017. The Journal of Clinical and Applied Research and Education. 2017 January; 40(1). Disponível em: <[http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement\\_1.DC1/DC\\_40\\_S1\\_final.pdf](http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement_1.DC1/DC_40_S1_final.pdf)>. Acesso em: 24 jul. 2017.
2. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016) / Adolfo Milech...[et. al.]; organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio - São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>>. Acesso em: 25 jul. 2017.
3. Jalili M, Niroomand M. Type 2 Diabetes Mellitus. In: Tintinalli JE, Stapczynski J, Ma O, Yealy DM, Meckler GD, Cline DM. eds. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 8e* New York, NY: McGraw-Hill; 2016. Disponível em: <<http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=109443625&bookid=1658&Resultclick=2>>. Acesso em: 24 jul. 2017.
4. Masharani U. Diabetes Mellitus & Hypoglycemia. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. eds. *Current Medical Diagnosis & Treatment 2017* New York, NY: McGraw-Hill. Disponível em: <<http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1843&sectionid=135719832>>. Acesso em: 24 jul. 2017.
5. National Institutes of Health (NIH). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Health Information. Diabetes. Disponível em: <<https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes>>. Acesso em: 24 jul. 2017.
6. Kemp WL, Burns DK, Brown TG. eds. *Pathology: The Big Picture* New York, NY: McGraw-Hill; 2008. Chapter 18. Endocrine Pathology. Disponível em: <<http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=41568301&bookid=499&jumpsectionID=41572835&Resultclick=2#57055690>>. Acesso em 24 jul. 2017.

7. World Health Organization (WHO). Media centre. Facr sheets. Diabetes. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>>. Acesso em: 23 jul 2017.
8. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. International Diabetes Federation, 2015. Disponível em: <<https://www.idf.org/search.html?searchword=atlas&searchphrase=all>>. Acesso em: 25 jul. 2017.
9. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Exenatide. Disponível em: <[https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=A10BJ01](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A10BJ01)>. Acesso em: 23 jul 2017.
10. Li Z, Zhang Y, Quan X, Yang Z, Zeng X, Ji L, Sun F, Zhan S. Efficacy and Acceptability of Glycemic Control of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists among Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLoS One. 2016 May 9;11(5):e0154206. doi: 10.1371/journal.pone.0154206.
11. Derosa G, Cicero AF, Franzetti IG, Querci F, Carbone A, Ciccarelli L, D'Angelo A, Fogari E, Maffioli P. Effects of exenatide and metformin in combination on some adipocytokine levels: a comparison with metformin monotherapy. Can J Physiol Pharmacol. 2013 Sep;91(9):724-32. doi: 10.1139/cjpp-2012-0300.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2014 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. - 9. ed. rev. e atual. - Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 230 p. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/Rename/Rename-2014-Julho2015.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Rename/Rename-2014-Julho2015.pdf)>. Acesso em: 26 jul. 2017.
13. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Disponível em:

<<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 26 jul. 2017.

14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guidance. Type 2 diabetes in adults: management. Published: 2 december 2015. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493>>. Acesso em: 26 jul. 2017.
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Issues in Emerging Health Technologies. Exenatide for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, nº 71, August 2005. Disponível em: <[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/370\\_exenatide\\_cetap\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/370_exenatide_cetap_e.pdf)>. Acesso em: 26 jul. 2017.
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Common Drug Review. CDEC final recommendation. Exenatide, July 2012. Disponível em: <[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Byetta\\_July-23-12.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Byetta_July-23-12.pdf)>. Acesso em: 26 jul. 2017.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Common Drug Review. Procedure for the CADTH common drug review, August 2014. Disponível em: <[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/process/Procedure\\_for\\_CADTH\\_CDR.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/process/Procedure_for_CADTH_CDR.pdf)>. Acesso em: 26 jul. 2017.
18. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA: Byetta<sup>®</sup>. Bula do profissional. 19 mai. 2016. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=18637882016&pIdAnexo=3555009](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=18637882016&pIdAnexo=3555009)>. Acesso em: 23 jul. 2017.