

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS**

**JOÃO GHILERME BORSATTO PINHEIRO**

**Diabetes:** uma análise do que cerca a acessibilidade dos tratamentos no sistema de saúde brasileiro

**Diabetes:** analysis of the acessibility of treatments within the Brazillian healthcare system

São Paulo

2024

JOÃO GUILHERME BORSATTO PINHEIRO

**Diabetes:** uma análise do que cerca a acessibilidade dos tratamentos no sistema de saúde brasileiro

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia-Bioquímica.

Área de Concentração: Farmácia

Orientador: Profa. Dra. Ana Campa

São Paulo

2024

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho aos meus pais, minha família e amigos, com amor, admiração e gratidão por todo o apoio, carinho e presença ao longo de todo o meu período na faculdade e durante a elaboração deste trabalho.

## **AGRADECIMENTOS**

À Professora Ana Campa, por toda a atenção e apoio durante todo o processo de elaboração do trabalho, desde a definição do tema até a finalização do trabalho.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF-USP), pela oportunidade de realização do curso.

## SUMÁRIO

<b>ABSTRACT .....</b>	<b>7</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>8</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....</b>	<b>9</b>
<b>LISTA DE SÍMBOLOS.....</b>	<b>10</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
1.1 A DOENÇA DIABETES .....	11
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>13</b>
2.1 EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO PARA DIABETES .....	13
2.2 INÉRCIA TERAPÊUTICA.....	16
2.2.1 Fatores relacionados aos médicos.....	17
2.2.2 Fatores relacionados aos pacientes.....	18
2.2.3 Fatores relacionados ao sistema de saúde .....	18
2.3 ACESSIBILIDADE A INSULINA.....	19
2.4 ÓRGÃOS REGULADORES NOS EUA E EUROPA.....	20
2.4.1 História e criação do EMA.....	20
2.4.2 História da criação do FDA.....	21
2.5 DIABETES NO BRASIL .....	22
2.5.1 Subdiagnóstico .....	22
2.5.2 Taxa de mortalidade brasileira em relação ao mundo .....	23
2.5.3 Tratamento da Diabetes no Sistema único de saúde (SUS) .....	24
2.6 CONITEC E RENAME .....	25
2.7 ÓRGÃO REGULADOR – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) .....	25
2.7.1 Processo de aprovação de um medicamento pela ANVISA .....	26
2.8 INÉRCIA TERAPÊUTICA NO BRASIL.....	27
2.9 COMPARATIVOS DE PRODUTOS APROVADOS PELA ANVISA COM FDA E EMA ..	28
<b>3 METODOLOGIA .....</b>	<b>34</b>
3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	34
3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	34
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>35</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>39</b>

## RESUMO

PINHEIRO, João Guilherme Borsatto. **Diabetes**: uma análise do que cerca a acessibilidade dos tratamentos no sistema de saúde brasileiro. 2024. 40 f. Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

A Diabetes Mellitus trata-se de uma doença crônica não transmissível de alta prevalência em todo o mundo. Caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue devido à deficiência na produção ou na ação da insulina, a Diabetes Mellitus assume diferentes formas, sendo as mais comuns a tipo 1 e a tipo 2. A sua prevalência tem aumentado de maneira significativa nas últimas décadas, tornando-se um desafio global de saúde pública. Estima-se que milhões de pessoas vivem com diabetes, o que compromete a qualidade de vida dos afetados e sobrecarrega os sistemas de saúde e econômicos dos países. Tratamentos para Diabetes são comercializados a mais de 100 anos e até hoje muitos desafios são encontrados no Brasil e no mundo nos âmbitos de acesso, adesão e continuidade da terapia. O entendimento principalmente por parte dos profissionais da saúde da patogênese, fatores de risco e promoção de estratégias eficazes de prevenção e tratamento são essenciais para lidar com essa condição que ainda sofre com o subdiagnóstico e inércia terapêutica. Neste estudo, foram analisados artigos, documentos governamentais e de sociedades científicas publicados a partir de 2000 abordando desafios relacionados à continuidade da terapia e à acessibilidade aos tratamentos da Diabetes, principalmente no cenário brasileiro. O intuito foi avaliar e estabelecer comparações entre a inclusão de tratamentos no sistema de saúde do Brasil em relação a outros países e identificar dificuldades específicas, ao mesmo tempo em que serão analisadas dificuldades enfrentadas ao longo da progressão do tratamento da doença, como a inércia terapêutica. Foi concluído com o presente trabalho que a aprovação de medicamentos para diabetes pela ANVISA ocorre com um atraso médio de 3,8 anos em relação à EMA e FDA, e apenas 20% desses medicamentos são incorporados ao SUS, levando em média 13,2 anos. A disponibilidade de terapias no SUS é limitada, contribuindo para dificuldades no manejo da doença, enquanto a taxa de subdiagnóstico no Brasil é alarmante, chegando a 31,9%. O aumento da prevalência da diabetes, impulsionado pelo envelhecimento populacional e obesidade, destacou a necessidade urgente de melhorar o modelo de atenção à saúde, promover a prevenção e garantir acesso equitativo aos serviços de saúde. Recomendou-se a inclusão de novas terapias modernas no SUS, possibilitando uma abordagem mais personalizada ao paciente e o alcance das metas de glicemia e peso de forma mais eficaz.

**Palavras-chave:** Diabetes. Sistema de saúde brasileiro. Inércia terapêutica.

## ABSTRACT

PINHEIRO, João Guilherme Borsatto. **Diabetes**: an analysis of the accessibility of treatments within the Brazilian healthcare system. 2024. 40 f. Undergraduate Thesis – School of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, 2024.

Diabetes Mellitus (DM) is a chronic non-communicable disease with a high prevalence worldwide. Diabetes Mellitus is characterized by high levels of glucose in the blood due to a deficiency in the production or action of insulin and takes different forms, the most common being type 1 and type 2. Its prevalence has increased significantly in recent decades, and it has become a global public health challenge. It is estimated that millions of people live with diabetes, which compromises the quality of life of those affected and burdens the health and economic systems of countries. Diabetes treatments have been marketed for more than 100 years, and to date, many challenges are encountered in Brazil and around the world in terms of access, adherence, and continuity of therapy. The understanding, mainly by health professionals, of the pathogenesis, risk factors and promotion of effective prevention and treatment strategies are essential to deal with this condition that still suffers from underdiagnosis and therapeutic inertia. In this study, articles, government documents, and documents from scientific societies published since 2000 were analyzed to address challenges related to the continuity of therapy and accessibility to diabetes treatment, mainly in Brazil. This study aimed to evaluate and establish comparisons between the inclusion of treatments in Brazil's health system in relation to other countries and identify specific difficulties, as well as the difficulties faced throughout the progression of the disease's treatment, such as therapeutic inertia. . It was concluded from this work that the approval of diabetes medicines by ANVISA occurs with an average delay of 3.8 years in relation to the EMA and FDA, and only 20% of these medicines are incorporated into the SUS, taking an average of 13.2 years. The availability of therapies in the SUS is limited, contributing to difficulties in managing the disease, whereas the underdiagnosis rate in Brazil is alarming, reaching 31.9%. The increase in the prevalence of diabetes, driven by population aging and obesity, has highlighted the urgent need to improve the healthcare model, promote prevention, and ensure equitable access to health services. The inclusion of new modern therapies in SUS is recommended, enabling a more personalized approach to the patient and achieving blood glucose and weight goals more effectively.

**Keywords:** Diabetes. Brazilian Health System. Therapeutic Inertia.

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Comparação da Prevalência, Mortalidade e Subdiagnóstico de Diabetes: Brasil, EUA e Europa.....	23
Tabela 2. Medicamentos considerados para o tratamento de Diabetes e anos da primeira aprovação por agências reguladoras e SUS.....	28



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DCNT	Doença crônica não transmissível
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus II
HbA1c	Hemoglobina glicada
DDP4	Enzima depeptidil-peptidase-4
SGLT2	Cotransportador sódio-glicose-2
GLP-1	Hôrmônio glucagon-like Peptide-1
SUS	Sistema Único de Saúde
SU	Sulfonilureia carbutamida
SURs	Receptores de sulfoniluréis
PPAR $\gamma$	Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma alfa
SGLT2i	Inibidor do cotransportador sódio-glicose 2
GLP-1RA	Agonista do receptor do glucagon-like peptide-1
GIP	Receptor polipeptídico insulínico
TZDs	Tiazolidinedionas
SUs	Sulfonilureias
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Especiais
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação da Tecnologia no SUS
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
DIGTS	Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologia e Saúde
SCTIE	Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Administração Federal de Alimentos e Medicamentos dos EUA
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AFE	Autorização de Funcionamento de Empresa
LF	Licença de Funcionamento (LF)
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
I	Número 1
II	Número 2

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 A Doença Diabetes

Diabetes Mellitus é uma doença crônica não transmissível (DCNT) altamente prevalente no Brasil e no mundo caracterizada pela falta de produção de insulina ou não emprego adequado da insulina produzida pelo corpo, sendo as formas mais comuns da patologia a Diabetes tipo I e tipo II. A sua prevalência tem aumentado de maneira significativa nas últimas décadas, tornando-se um desafio global de saúde pública. Estima-se que milhões de pessoas vivem com diabetes, o que não apenas compromete a qualidade de vida dos afetados, mas também sobrecarrega os sistemas de saúde e econômicos dos países (SBD- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES DIRETRIZ, 2023).

Na Diabetes tipo I o próprio sistema imunológico ataca as células beta do pâncreas responsáveis pela produção de insulina, comprometendo sua liberação para o corpo e, consequentemente, mantendo a glicose no sangue ao invés de ser utilizada como fonte de energia. Já na Diabetes tipo II o organismo faz uso inadequado da insulina produzida ou não produz o suficiente para a manutenção da taxa de glicemia adequada. Estima-se que a Diabetes tipo I concentre de 5 a 10% dos casos totais da patologia, enquanto a Diabetes tipo II concentra os outros 90% a 95%, sendo muito mais prevalente na população portadora da doença (SBD- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES DIRETRIZ, 2023).

A Diabetes tipo I aparece geralmente na infância e adolescência, mas também pode ser diagnosticada em adultos. Pessoas portadoras dessa condição necessitam de injeções diárias de insulina para manter seus níveis de glicemia adequados. Além disso, é muito importante a realização do monitoramento diário dos níveis de glicose no sangue, bem como o acompanhamento e suporte de profissionais da saúde para que complicações associadas à patologia da doença sejam evitadas. Já a Diabetes tipo II manifesta-se mais frequentemente em adultos e pode ser controlada através do uso de insulinas e/ou outros medicamentos aliado a um planejamento alimentar adequado e realização de atividades físicas (SBD- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES DIRETRIZ, 2023).

Dados publicados pela Federação Internacional de Diabetes (IDF) em 2021 estimam uma prevalência mundial de 9,8% da doença e que aproximadamente 537 milhões de adultos entre 20 e 79 anos vivem com Diabetes ao redor do mundo, números que podem alcançar 10,8% de prevalência e aproximadamente 643 milhões de adultos acometidos até 2030. Já no Brasil, os

dados indicam uma prevalência nacional de 8,8% e aproximadamente 15,8 milhões de adultos entre 20 e 79 anos diagnosticados com a doença (IDF - INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION, 2024).

A Sociedade Brasileira de Diabetes apresenta as seguintes diretrizes de tratamento: para adultos não gestantes recém diagnosticados com DM2 e sem histórico de doença cardiovascular ou renal, a monoterapia com metformina é recomendada como terapia inicial quando a HbA1c está abaixo de 7,5%, visando melhorar o controle glicêmico e prevenir complicações relacionadas ao diabetes. Para aqueles com HbA1c entre 7,5% e 9,0%, uma abordagem de terapia dupla inicial envolvendo metformina associada a outro antidiabético é considerada, sendo a escolha do segundo agente personalizada, levando em conta fatores como eficácia, risco de hipoglicemia, proteção cardiovascular, proteção renal, impacto no peso, tolerância, custo, efeitos colaterais potenciais e preferências do paciente (SBD- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES DIRETRIZ, 2023).

Alguns dos principais antidiabéticos associados são: inibidores da DDP4, sulfonilureias, inibidores do SGLT2, inibidores do GLP-1 e pioglitazona. Já para adultos não gestantes com diagnóstico recente de DM2, assintomáticos, sem doença cardiovascular ou renal, e com HbA1c superior a 9,0%, a terapia dupla com metformina associada à insulina deve ser considerada para melhorar o controle glicêmico (SBD- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES DIRETRIZ, 2023).

Vários fatores são reconhecidos como desafios centrais para o bom gerenciamento da diabetes. Fatores como a educação do paciente sobre como perceber e realizar o autocontrole e a melhora na adesão às mudanças de estilo de vida preconizadas e às intervenções farmacológicas são sempre bastante reconhecidas. Neste trabalho damos ênfase a três fatores em especial: o subdiagnóstico; a demora na incorporação e disponibilização das terapias disponíveis no Brasil; e a barreira à intensificação da terapia farmacológica, conhecida como inércia terapêutica.

Os primeiros tratamentos para diabetes surgiram há mais de 100 anos e até os dias atuais o acesso, adesão e continuidade da terapia fazem parte das dificuldades no manejo da doença. A diabetes é até hoje subdiagnosticada e fortemente impactada pela hesitação de alguns médicos em intensificar a terapia no tempo devido, conhecida como inércia terapêutica. Neste estudo, serão analisados artigos e documentos governamentais e de sociedades científicas publicados a partir de 2000, abordando os desafios relacionados à continuidade da terapia e à acessibilidade aos tratamentos da Diabetes, tanto no cenário brasileiro quanto global. Esse trabalho possui como objetivo avaliar e estabelecer comparações entre a inclusão de

tratamentos no sistema de saúde do Brasil em relação a outros países e identificar dificuldades específicas.

## **2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 Evolução do tratamento para Diabetes**

A história e evolução do tratamento da Diabetes se iniciou no ano de 1922, em que Leonard Thompson se tornou o primeiro paciente a receber insulina para o tratamento da doença, sendo que já no ano seguinte se iniciou a produção comercial de insulina por laboratórios farmacêuticos. Desde então até o presente momento, ao longo desses cem anos de evolução no tratamento da fisiopatologia da Diabetes, têm sido notadas numerosas inovações terapêuticas.

A introdução da insulina em 1923 marcou uma revolução no tratamento do diabetes. Antes de sua descoberta, o tratamento envolvia principalmente restrição extrema de carboidratos na dieta. A terapia com insulina permitiu a redução eficaz dos níveis de glicose no sangue, transformando a abordagem e o cuidado dos pacientes diabéticos.

Ao longo dos anos, modificações foram realizadas na molécula de insulina para melhorar sua estabilidade e alterar seu tempo de ação. Foram desenvolvidos análogos de insulina recombinante que atuam de várias maneiras. Os análogos de insulina de ação rápida fornecem um nível de insulina em bolus necessário nos pós refeições (insulina prandial) e incluem lispro, asparte e glulisina. As insulinas de ação prolongada liberadas lentamente ao longo de um período mais extenso fornecem o nível basal de insulina necessário ao longo do dia e da noite (insulina basal) e incluem detemir, glargina e degludec ultra-longa. Esse espectro de análogos de insulina permite combinações de diferentes formas de insulina, proporcionando uma terapia basal-bolus eficaz que reflete mais de perto a secreção fisiológica de insulina. Essas inovações melhoraram a conveniência e a eficácia da terapia com insulina para pacientes com diabetes, trazendo opções de tratamento para os diferentes cenários encontrados (MUDALIAR, 2023).

Em 1955, o primeiro medicamento antidiabético oral, a sulfonilureia carbutamida (SU), foi introduzido. As sulfonilureias imitam o efeito do ATP nas células beta pancreáticas e atuam como agentes secretagogos de insulina. Esses medicamentos têm sido amplamente prescritos para tratar o DM2 por mais de 50 anos, sendo bem tolerados e populares devido ao

baixo custo e à possibilidade de uso como monoterapia ou em combinação com metformina (MUDALIAR, 2023).

A introdução de terapias orais marcou um avanço significativo no tratamento do diabetes, oferecendo uma alternativa à insulina injetável. Até a aprovação da metformina, as sulfonilureias (SU) eram os únicos concorrentes de insulina aprovados e eram amplamente utilizados para tratar o DM2. Atualmente, 2 sulfonilureias estão disponíveis no SUS para o tratamento de diabetes, a Glibenclamida e a Gliclazida (MUDALIAR, 2023).

O primeiro sensibilizador de insulina, a biguanida Metformina, foi introduzido na Europa em 1957 e posteriormente nos EUA, em 1995. A Metformina tornou-se um pilar no tratamento do diabetes e continua sendo amplamente utilizada hoje devido à sua eficácia e perfil de segurança. Sua atuação se dá pela inibição seletiva da isoforma mitocondrial da glicerofosfato desidrogenase, resultando na redução dos níveis plasmáticos de glicose e lactato, diminuição da gliconeogênese hepática, secreção hepática de glicose e produção endógena de glicose. Além disso, a metformina pode aumentar a sensibilidade à insulina nos tecidos musculares (MUDALIAR, 2023).

Na metade dos anos 90, a gama de agentes antidiabéticos se expandiu com a introdução de novas classes de medicamentos orais. Estes incluíram inibidores de alfa-glicosidase (Acarbose, Miglitol, Voglibose) e meglitinidas (Nateglinida, Repaglinida), oferecendo opções adicionais para o controle dos níveis de glicose no sangue. Os inibidores de alfa-glicosidase atuam inibindo a enzima alfa-glicosidase, a qual é amplamente expressa e realiza a quebra de ligações glicosídicas. Essa inibição impede a digestão de carboidratos complexos em monossacarídeos no intestino delgado, resultando em menor absorção de açúcar, níveis mais baixos de glicose pós-prandial e redução da hiperglicemia. Já as meglitinidas compartilham um mecanismo de ação semelhante às sulfonilurêias, aumentando a secreção de insulina no pâncreas. Elas se ligam aos receptores de sulfonilurêias (SURs) nas células beta pancreáticas, mas em um local de ligação diferente das sulfonilureias, induzindo a mesma cascata de reações que levam à secreção de insulina e apresentando ação rápida e associadas a menores riscos de hipoglicemia, ganho de peso e hiperinsulinemia crônica em comparação com os medicamentos de sulfonilureia (MUDALIAR, 2023).

No final dos anos 1990 e início dos anos 2000, ocorreu a introdução das tiazolidinedionas (TZDs), sensibilizadores potentes de insulina que ativam os receptores  $PPAR\gamma$ , levando a um aumento dos níveis de adiponectina (hormônio secretado no tecido adiposo que regula a concentração de glicose), diminuição da gliconeogênese e aumento da captação de glicose no

músculo e na gordura. Apesar de sua eficácia, preocupações com toxicidade hepática e segurança cardiovascular levaram à retirada de certas TZDs do mercado (MUDALIAR, 2023).

Desenvolvimentos subsequentes incluíram a introdução de análogos de insulina humana, análogos de insulina de ação curta e longa, pramlintida (um análogo de amilina injetável) e inibidores da dipeptidil peptidase (DPP-4). A DPP4 é uma enzima que cliva seletivamente dipeptídeos de proteínas contendo prolina ou alanina na penúltima posição, sendo o GLP-1 um dos seus substratos, o qual trata-se de um hormônio crucial no metabolismo da glicose, estimulando a secreção de insulina e suprimindo a síntese de glucagon. Medicamentos como Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina e Alogliptina, funcionam inibindo a atividade da DPP-4, aumentando os níveis endógenos de incretina e promovendo a secreção de insulina dependente de glicose, enquanto inibem a secreção de glucagon (MUDALIAR, 2023).

No geral, a evolução do tratamento do diabetes tem sido caracterizada pelo desenvolvimento de várias classes de medicamentos que oferecem maior eficácia, segurança e conveniência para pacientes com diabetes. Posteriormente foram desenvolvidos os agonistas do receptor GLP-1 (GLP1-RA), os inibidores de SGLT2 (SGLT2i) e os agonistas do receptor GLP-1 e do receptor GIP (GIP/GLP1-RA), sendo consideradas algumas das classes de medicamentos mais importantes introduzidas nos anos 2000 no tratamento do diabetes (MUDALIAR, 2023).

Os agonistas de GLP-1, como Exenatida, Liraglutida, Lixisenatida, Albiglutida, Dulaglutida e Semaglutida, atuam diretamente no receptor GLP-1 para estimular a secreção de insulina dependente de glicose e inibir a secreção de glucagon. Seus efeitos são mais potentes do que os dos inibidores da DPP-4. Além disso, esses medicamentos reduzem os níveis de glicose pós refeições, retardam a motilidade gástrica e atuam centralmente para aumentar a saciedade, levando também a um desfecho de perda de peso importante. Em 2022, a FDA aprovou o primeiro agonista de receptores de GIP e GLP-1 combinados para o tratamento de adultos com diabetes tipo 2, com estudos iniciais demonstrando superioridade tanto no controle glicêmico quanto na perda de peso em comparação com o agonista de GLP-1 isolado (MUDALIAR, 2023).

Os medicamentos inibidores de SGLT2 atuam por meio de um mecanismo inovador para inibir os transportadores SGLT2 nos túbulos renais proximais, reduzindo a reabsorção renal de glicose, levando à excreção de glicose na urina, à perda de peso e a redução da glicose no sangue. Os benefícios robustos cardio-renais desses medicamentos transformaram o cenário

do tratamento do diabetes e levaram à recomendação desses agentes para a redução do risco cardio-renal em pacientes de alto risco com diabetes tipo 2 (MUDALIAR, 2023).

O principal objetivo de todos esses medicamentos é reduzir a glicose no sangue, e eles o fazem com eficácia variável. A insulina e os agonistas dos receptores de GLP-1 e GIP têm eficácia muito alta; as TZDs, SUs e metformina têm eficácia alta; os inibidores SGLT2 têm eficácia intermediária a alta; os inibidores de DPP-4 e inibidores de alfa-glucosidase têm eficácia intermediária. As melhorias no controle glicêmico com terapia médica e medidas de mudança de estilo de vida claramente melhoraram os sintomas poliúricos e aumentaram a expectativa de vida dos pacientes com diabetes. No entanto, com o aumento da expectativa de vida, os pacientes estão mais propensos a manifestar as complicações clássicas microvasculares e macrovasculares do diabetes, levando a uma ampliação do objetivo do tratamento do diabetes para incluir a prevenção dessas complicações de longo prazo (MUDALIAR, 2023).

## **2.2 Inércia terapêutica**

Como mencionado anteriormente, a diabetes tipo 2, que afeta entre 90 e 95% dos indivíduos com a condição, é uma doença progressiva caracterizada pela resistência à insulina e pela diminuição da função das células beta do pâncreas. A progressividade da doença frequentemente traz a necessidade de uma intensificação do tratamento para alcançar as metas de controle glicêmico e, assim, reduzir o risco de complicações microvasculares e macrovasculares nos pacientes.

A inércia terapêutica refere-se justamente à essa falha na intensificação do tratamento e à subutilização de terapias eficazes na prevenção de desfechos clínicos graves de uma patologia. Os principais agentes relacionados a essa dificuldade em avanço na terapia são: os médicos, os pacientes e os sistemas de saúde (KARAM et al., 2020).

Pesquisas conduzidas em diferentes países revelaram a alta prevalência da inércia terapêutica ao redor do mundo. No Reino Unido, estudo conduzido por Khunti mostrou a falha na intensificação do tratamento em pacientes com diabetes tipo 2. O estudo, baseado em 81.573 pacientes com diabetes tipo 2 do banco de dados da U.K. Clinical Practice Research Datalink, revelou que levou mais de 3 anos para intensificar o tratamento de um agente antidiabético oral para dois agentes orais em pacientes com A1C >7,0% (KHUNTI et al., 2013).



Um segundo estudo que investigou a adesão dos médicos aos protocolos de tratamento de diabetes com a população urbana afro-americana revelou que o tratamento só foi intensificado em 50% das consultas clínicas, mesmo quando os pacientes não atingiam as metas de tratamento (EL-KEBBI et al., 1999). Já no Canadá, estudo conduzido sobre o controle glicêmico na atenção primária mostrou que quase 50% dos pacientes com diabetes tipo 2 em prática clínica de atenção primária apresentavam um A1C acima da meta de tratamento, e que apenas 56% dos médicos pretendiam intensificar a terapia ou encaminhar para um especialista (HARRIS et al., 2005).

### ***2.2.1 Fatores relacionados aos médicos***

Os médicos desempenham um papel fundamental na inércia terapêutica no tratamento do diabetes. Apesar dos benefícios conhecidos de atingir metas glicêmicas no manejo do diabetes, os clínicos frequentemente não estabelecem tais metas com os pacientes no início do tratamento. Um primeiro fator relacionado ao médico que contribui para a inércia terapêutica é justamente esse não estabelecimento prévio de metas glicêmicas, de pressão arterial e lipídicas com os pacientes, o que pode atrasar o tratamento e, consequentemente, diminuir o tempo para o desenvolvimento de complicações associadas à diabetes, como retinopatia induzida e eventos cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral (KARAM et al., 2020).

Problemas de comunicação entre profissionais de saúde e pacientes também podem limitar o manejo eficaz do diabetes e a intensificação da medicação. Muitas vezes os clínicos podem ter percepções incorretas sobre a relutância dos pacientes em iniciar certos medicamentos, levando a uma educação e compreensão inadequadas sobre o processo da doença e a importância de atingir metas glicêmicas. Melhorar a comunicação entre clínicos e pacientes é crucial para aprimorar o cuidado do paciente, especialmente ao iniciar medicamentos de maior risco (KARAM et al., 2020).

Além disso, a falta de materiais, tempo e treinamento adequados por parte dos médicos também é um fator importante na prevalência da inércia terapêutica, podendo impedir os médicos de intensificar a terapia quando necessário. É essencial que os médicos reconheçam a inércia terapêutica como um desafio e estejam dispostos a ajustar o tratamento de acordo com as necessidades individuais dos pacientes para melhorar os resultados no manejo do diabetes (KARAM et al., 2020).

### ***2.2.2 Fatores relacionados aos pacientes***

Os pacientes também desempenham um papel importante na inércia terapêutica no tratamento do diabetes. Dificuldades em fazer mudanças no estilo de vida e aderir aos tratamentos medicamentosos são comuns e representam uma contribuição significativa para a dificuldade em atingir as metas glicêmicas. A resistência à mudança de estilo de vida pode ser atribuída a diversos fatores, como falta de tempo, falta de suporte social, falta de conhecimento sobre hábitos saudáveis e até dificuldades emocionais.

Um segundo fator relacionado aos pacientes que contribui para a inércia terapêutica é a resistência psicológica dos pacientes em iniciar a terapia com insulina, mesmo quando recomendada por um profissional de saúde. Uma pesquisa realizada nos EUA com 708 pacientes com diabetes tipo 2 que não estavam em tratamento com insulina revelou que 28% deles relataram não estar dispostos a iniciar a terapia com insulina, mesmo que fosse prescrita. As preocupações comuns citadas pelos pacientes incluem planos complexos e restritivos, medo de hipoglicemia e falta de educação e apoio adequado para o autogerenciamento do diabetes (POLONSKY et al., 2005). Além disso, muitos pacientes acreditam que a necessidade de iniciar a terapia com insulina representa um fracasso, tanto por parte deles quanto de seus médicos em controlar a doença, faltando a compreensão de que o diabetes tipo 2 trata-se de uma doença progressiva que pode eventualmente exigir o uso de insulina.

Os custos dos medicamentos também desempenham um papel significativo na inércia terapêutica. A acessibilidade financeira dos medicamentos prescritos é uma preocupação importante para muitos pacientes, e os altos custos podem levar à falta de adesão ao tratamento ou à escolha de não iniciar ou intensificar a terapia, mesmo quando clinicamente indicado. Pacientes com menor renda e custos mais altos de tratamento são mais propensos a não adquirir ou a serem menos propensos a tomar os medicamentos prescritos para o diabetes. Além disso, outros fatores, como a presença de depressão, crenças em relação aos medicamentos e insatisfação com as informações sobre medicamentos, também contribuem para as decisões dos pacientes em relação à medicação (KARAM et al., 2020).

### ***2.2.3 Fatores relacionados ao sistema de saúde***

Os sistemas de saúde também desempenham um papel importante na prevalência da inércia terapêutica no tratamento da diabetes ao redor do mundo, podendo impactar significativamente a eficácia dos cuidados prestados aos pacientes.

Algumas das barreiras impostas pelos sistemas de saúde são a falta de recursos e suporte adequados, o que dificulta a implementação de estratégias de manejo da diabetes e a prestação

de cuidados personalizados aos pacientes. A falta de treinamento contínuo para profissionais de saúde e pacientes com diabetes também traz um impacto significativo para a inércia terapêutica, pois dificulta a adesão dos pacientes ao tratamento e a melhora dos resultados clínicos na diabetes. Além disso, diferenças entre as recomendações das diretrizes de várias organizações podem contribuir para a incerteza dos clínicos na intensificação dos planos de medicação (KARAM et al., 2020).

Sabendo disso, a disponibilidade de recursos e a organização eficaz dos serviços de saúde são essenciais para superar as barreiras sistêmicas e melhorar os resultados para os pacientes com diabetes, bem como a formação e treinamento contínuos para profissionais de saúde e pacientes como uma estratégia fundamental para superar as barreiras no sistema de saúde e melhorar a adesão ao tratamento e os resultados clínicos na diabetes (KARAM et al., 2020).

### **2.3 Acessibilidade a insulina**

Dentro do cenário do presente estudo, vale a pena destacar como se dá a acessibilidade à insulina entre alguns países ao redor do mundo, visto que apresentam mercados e sistemas de saúde que funcionam de maneiras diferentes. Nos Estados Unidos, o custo e o acesso à insulina dependem principalmente se a pessoa possui seguro de saúde. Os 27 milhões de residentes dos EUA sem seguro médico precisam pagar pelos medicamentos do próprio bolso (chamado mercado *“out of pocket”*), incluindo a insulina. Mesmo aqueles que possuem seguro de saúde através de programas governamentais como o Medicare (para pessoas com 65 anos ou mais) ou *Medicaid* (para pessoas de baixa renda), ainda existem custos significativos a serem pagos do próprio bolso (FRALICK et al., 2022).

Os altos custos da insulina e dos suprimentos associados vem fazendo com que muitas pessoas nos EUA subutilizem a insulina. Essa subutilização inclui uma prática conhecida como racionamento de doses de insulina, na qual os pacientes portadores de diabetes tomam intencionalmente menos insulina do que a prescrita para prolongar a vida do seu estoque de insulina, o que pode trazer consequências para a saúde e o controle do diabetes (FRALICK et al., 2022).

No Brasil, através do sistema de saúde universal (Sistema Único de Saúde), com uma rede pública de atenção primária disponível para todos e cobrindo 63% da população em 2021, medicamentos essenciais e ferramentas para o cuidado do diabetes mellitus foram progressivamente disponibilizados gratuitamente. Análogos de insulina são disponibilizados para grupos específicos que vivem com DM1. Além disso, também estão disponíveis para o

tratamento de diabetes um inibidor do transportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2), cloridrato de metformina, sulfoniluréias e outros (FRALICK et al., 2022).

Já no caso da Europa, a medicação sob prescrição é bem regulamentada, e há um acesso a medicamentos e serviços de saúde de forma geral. No entanto, o acesso dos pacientes aos medicamentos nem sempre é garantido devido a alguns fatores, como as empresas farmacêuticas comercializarem o medicamento em apenas um país específico, os sistemas de saúde nacionais concordarem em reembolsar os custos dos medicamentos, a acessibilidade do medicamento com base nos níveis de co-pagamento e a disponibilidade dos medicamentos nas farmácias locais. Ou seja, as políticas variadas resultam em acesso desigual a medicamentos entre as populações europeias (FRALICK et al., 2022).

## **2.4 Órgãos reguladores nos EUA e Europa**

### **2.4.1 *História e criação do EMA***

No âmbito deste estudo, é fundamental ressaltar e comparar os principais órgãos reguladores globais, nomeadamente o EMA e a FDA, com a ANVISA, o órgão regulador brasileiro, responsáveis pela avaliação e aprovação de medicamentos.

A *European Medicines Agency* (EMA) foi criada em 1995 para harmonizar o trabalho das entidades reguladoras nacionais de medicamentos existentes. Como uma agência descentralizada da União Europeia, a EMA é responsável por coordenar a avaliação científica, monitorar e supervisionar medicamentos na Europa, com um grupo técnico formado por sete comitês científicos. Esses comitês, incluindo o Comitê de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) e o Comitê de Medicamentos Órfãos (COMP), desempenham papéis essenciais na emissão de decisões e pareceres para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos (MUNIZ, 2019).

Suas competências se expandiram ao longo do tempo, de acordo com a nova legislação da UE. Além da avaliação de medicamentos humanos e veterinários, a EMA também é responsável por produtos nas áreas especializadas de medicamentos para doenças raras (desde 2000), fitoterápicos (desde 2004), medicamentos para crianças (desde 2006) e medicamentos de terapias avançadas (desde 2007). Isso resultou na criação de novos comitês científicos para fornecer expertise nessas áreas (MUNIZ, 2019).

Com a criação do Comitê de Medicamentos Órfãos em 2000, a EMA abriu suas portas aos pacientes e profissionais de saúde, que agora participam ativamente nos comitês científicos, adicionando suas perspectivas às discussões e desempenhando um papel crucial na

avaliação dos riscos e benefícios dos medicamentos. Em 2014, os pacientes participaram pela primeira vez de uma discussão sobre a avaliação benefício-risco de um medicamento no âmbito do Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) (MUNIZ, 2019).

Em 2012, com a criação do Comitê de Farmacovigilância e Avaliação dos Riscos (PRAC), a EMA intensificou seu papel na monitorização da segurança dos medicamentos em toda a Europa (MUNIZ, 2019)

Desde janeiro de 2015, a EMA tem implementado sua política de publicação de dados clínicos que sustentam a tomada de decisão europeia sobre medicamentos, visando proporcionar um nível sem precedentes de transparência para pacientes, profissionais de saúde, academia e indústria (MUNIZ, 2019).

#### ***2.4.2 História da criação do FDA***

No início do século passado, os Estados Unidos testemunharam uma série de incidentes envolvendo medicamentos ineficazes e perigosos, assim como alimentos adulterados e mal embalados. Adicionalmente, os consumidores enfrentavam dificuldades em determinar com precisão os conteúdos dos produtos que adquiriam (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018)

A aprovação da Lei de Alimentos e Drogas Puras de 1906 marcou uma grande mudança no uso dos poderes do governo para melhorar a proteção do consumidor, exigindo que alimentos e medicamentos tenham declarações de rotulagem verdadeiras e atendam a certos padrões de pureza. Embora a lei de 1906 tenha lançado a pedra fundamental para a FDA moderna, com o passar do tempo ficou claro que ela tinha grandes deficiências, o que limitava a capacidade da agência de proteger os consumidores (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018).

Para ajudar a conscientizar o público sobre as limitações da lei de 1906, a diretora de educação da FDA criou uma exposição em 1933 para apresentar cerca de 100 produtos perigosos, enganosos ou sem valor que a FDA não tinha autoridade para remover do mercado. A exposição foi tão chocante que foi apelidada de "*American Chamber of Horrors*" (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018).

Dessa forma, em 1938 foi assinada a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (FDCA), que fechou muitas das brechas legais destacadas na "*American Chamber of Horrors*" e alterou para sempre o cenário da proteção ao consumidor nos Estados Unidos. Pela primeira vez, a FDA tinha autoridade para regular dispositivos médicos e cosméticos, e para estabelecer padrões para alimentos. Todos os novos medicamentos tinham que ser

comprovadamente seguros para seu uso rotulado antes que pudessem ser comercializados (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018).

Em suma, a FDA regula a saúde pública, garantindo a segurança, eficácia e qualidade de medicamentos humanos e veterinários, produtos biológicos e dispositivos médicos, além de assegurar a segurança dos alimentos, cosméticos e produtos que emitem radiação no país. Também promove a saúde pública, impulsionando inovações que tornam os produtos médicos mais eficazes, seguros e acessíveis, fornecendo informações precisas e baseadas em ciência para que o público possa usar produtos médicos e alimentos para manter e melhorar sua saúde (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2018).

## **2.5 Diabetes no Brasil**

### **2.5.1 Subdiagnóstico**

O subdiagnóstico é um dos principais desafios relacionados ao bom gerenciamento da diabetes e está relacionado à população que é portadora da patologia e não sabe/não tem o diagnóstico, o que muitas vezes pode levar a um atraso no início da terapia e um aumento das chances de complicações. Dados da Federação Internacional de Diabetes (IDF) indicam que, entre os anos de 2011 e 2021 no Brasil, há uma proporção de subdiagnóstico de 31,9%, chegando a mais de 5 milhões de pessoas não diagnosticadas portadoras da doença. Declaração do presidente da Associação Nacional de Atenção ao Diabetes, Fadlo Fraige, diz que o número de diabéticos sem diagnóstico corresponde à metade do número de pacientes conhecidos, o que evidencia ainda mais problema do subdiagnóstico no Brasil (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2024).

Em um país vasto e em desenvolvimento como o Brasil, onde há um sistema de saúde universal, o subdiagnóstico da diabetes pode ser influenciado por diversos fatores. Os principais deles são: falta de estrutura das unidades básicas de saúde para promover o diagnóstico prévio e adequado, dificuldade de acesso às unidades de saúde em regiões mais pobres e mais afastadas, e a falta de conhecimento por parte da população e do paciente sobre o que cerca a patologia do diabetes e o seu cuidado. Tais fatores colaboram para que os pacientes só busquem atendimento quando as complicações relacionadas à doença começam a aparecer, o que atrapalha no tratamento, tendo em vista que o diagnóstico e intervenção farmacológica precoces são muito importantes.

### 2.5.2 Taxa de mortalidade brasileira em relação ao mundo

**Tabela 1.** Comparação da Prevalência, Mortalidade e Subdiagnóstico de Diabetes: Brasil, EUA e Europa.

	<b>Brasil</b>	<b>EUA</b>	<b>Europa</b>	<b>Base de dados</b>
<b>Prevalência (2021)</b>	8,8%	10,7%	7,0%	IDF
<b>Mortes atribuídas a diabetes (entre 2011 e 2021)</b>	214.175	669.384	1.111.201	IDF
<b>Pessoas sub diagnosticadas com diabetes (a cada 1 milhão de pessoas)</b>	5.025,3	4.026,9	21.935	IDF
<b>Proporção de pessoas sub diagnosticadas com diabetes</b>	31,9%	12,5%	35,7%	IDF
<b>População</b>	203.062.512	333.287.557	448.400.000	IBGE Países/UE

**Fonte:** O autor, adaptado de (IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2024; IDF - INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION, 2024).

O Diabetes Mellitus (DM) é um problema crescente de saúde pública mundial, sendo uma das principais causas de óbitos precoces em pessoas acima de 60 anos. Dados da Federação Internacional de Diabetes indicam que globalmente, em 2021, houve cerca de 6,7 milhões de mortes relacionadas à patologia, representando uma morte a cada cinco segundos. No Brasil, país que abriga o maior número de pessoas com DM na América Latina e é o quinto mundialmente, o número de mortes atribuídas a diabetes (entre pessoas de 20 a 79 anos) quase dobrou nas últimas décadas, passando de 121.082 em 2011 para 214.175 em 2021, de acordo com dados da IDF (GARCES et al., 2023).

A prevalência de Diabetes varia nas regiões brasileiras, com alta proporção de pacientes não diagnosticados com diabetes por todo o Brasil. As condições econômicas e sociais influenciam significativamente a qualidade de vida e saúde das populações, refletindo

em menor conhecimento sobre a doença, pior manejo clínico e maior risco de complicações e óbitos (GARCES et al., 2023).

O sistema de saúde brasileiro, embora seja formulado de forma universal e igualitária, apresenta desigualdades no acesso e desfechos desfavoráveis em saúde, especialmente em regiões com distribuição de renda desigual, o que representa um desafio adicional para a população com Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) que reside em áreas mais pobres e enfrenta uma oferta insuficiente do Sistema Único de Saúde (SUS) (GARCES et al., 2023).

Estudo ecológico conduzido em todo o território brasileiro entre 2010 e 2020, guiado pela ferramenta *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE), mostra forte associação entre desigualdades sociais e econômicas e a mortalidade por Diabetes Mellitus (DM) no Brasil. A má distribuição de renda, nível de escolaridade e acesso a recursos de saúde influenciam diretamente nos desfechos de saúde, como a mortalidade por DM. A população mais pobre, com menor grau de escolaridade e em situação de vulnerabilidade social, é a mais afetada, sofrendo maior perda de qualidade de vida e maior número de óbitos relacionados ao DM (GARCES et al., 2023).

O estudo também aponta para a necessidade de melhora nos cuidados aos pacientes com DM, incluindo a inserção do tema nas políticas públicas de saúde, visando à redução das disparidades sociais e à melhoria do acesso aos serviços de saúde. Podendo estender a problemática até o âmbito do acesso à informação em saúde, fator essencial para capacitar e envolver os indivíduos e a comunidade, permitindo que tenham consciência da patologia e de seu papel no processo de cuidado. Essas intervenções podem incluir grupos de discussão, intervenções lúdicas, acolhimento na sala de espera, campanhas educativas, estudos de caso, entre outros. Priorizar informações sobre o Diabetes Mellitus e estilo de vida saudável nessas abordagens pode ampliar o conhecimento e as habilidades necessárias para o cuidado diário, prevenção de complicações e desfechos desfavoráveis, como o óbito (GARCES et al., 2023).

### **2.5.3 Tratamento da Diabetes no Sistema único de saúde (SUS)**

O Sistema Único de Saúde (SUS) é um dos maiores e mais complexos sistemas de saúde pública do mundo, visando a garantia de acesso integral, universal e gratuito de serviços de saúde para toda a população do país. Com a sua criação, o SUS estabeleceu princípios fundamentais, como a universalização, que garante o acesso a todas as pessoas independentemente de suas características sociais ou pessoais; a equidade, que busca diminuir



desigualdades ao investir mais onde a carência é maior; e a integralidade, que considera as pessoas como um todo, integrando ações de promoção da saúde, prevenção de doenças, tratamento e reabilitação, além de articular a saúde com outras políticas públicas para garantir a qualidade de vida dos indivíduos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Os serviços de saúde estão organizados em diferentes modelos, que são categorizados de acordo com o nível de tecnologia incorporada: atenção primária (básica), secundária e terciária. A integralidade desses serviços diz respeito à garantia de acesso do indivíduo a todos os níveis de atenção. A atenção primária tem a responsabilidade de fornecer intervenções tanto para indivíduos quanto para comunidades, abordando os problemas de saúde mais comuns da população, como as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

No contexto do Diabetes Mellitus, a lista de medicamentos e insumos aprovados e disponíveis no SUS inclui: Glibenclamida 5 mg, Cloridrato de metformina 500 mg e 850 mg, Gliclazida 30 mg e 60 mg, Insulina Humana NPH – 100ui/mL em frasco de 10ml ou caneta 100ui/ml, refil de 3 ml, Insulina Humana Regular 100ui/mL em frasco de 10ml ou caneta 100ui/mL, refil de 3mL, tiras reagentes para medida de glicemia capilar, lancetas para punção digital, seringas com agulha acoplada para aplicação de insulina, glicosímetros e lancetadores (MINISTÉRIO DA SAÚDE - LINHAS DE CUIDADO, 2020).

No Brasil, o Diabetes Mellitus é objeto de consideração especial por parte do Sistema Único de Saúde. No entanto, ainda não há informações definitivas sobre a proporção dos gastos relacionados aos portadores dessa condição. Em 2006, os gastos anuais com hospitalizações associadas ao diabetes foram aproximadamente de R\$ 240 milhões, o que representava cerca de 2,2% do orçamento total do Ministério da Saúde (GUIDONI et al., 2009).

## **2.6 CONITEC E RENAME**

### **2.7 Órgão regulador – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi criada em um contexto de crise na vigilância sanitária no final da década de 1990 no Brasil. Denúncias de corrupção e falsificação de assinaturas para o registro de medicamentos eram comuns, gerando instabilidade no setor de saúde. O auge da crise foi atingido em 1998, com escândalos

envolvendo remédios falsificados e a comercialização de lotes de pílulas de farinha pela empresa Schering do Brasil, sendo percebida a fraude pela gravidez de mulheres que estavam em uso da pílula anticoncepcional (BAIRD, 2021).

Frente a esse cenário caótico, foi proposto pelo Ministro da Saúde da época a transformação da Secretaria de Vigilância Sanitária em uma agência reguladora. O processo de criação da Anvisa foi rápido, com a medida provisória sendo enviada ao Congresso Nacional em janeiro de 1999 e promulgada como a Lei nº 9.782/99 em 26 de janeiro de 1999, que estabelece a agência como uma autarquia sob regime especial, a qual presta serviços públicos relacionados à saúde em nome do Estado (BAIRD, 2021).

A ANVISA é criada com a missão e compromisso de regular e garantir a segurança, eficácia e qualidade dos produtos e serviços relacionados à saúde, bem como supervisionar a publicidade e propaganda relacionadas a esses produtos. A agência reguladora também é responsável pela fiscalização, monitoramento e registro dos produtos, assegurando que estejam disponíveis no mercado brasileiro. Além disso, a ANVISA também tem o papel de controle sanitário nos portos, aeroportos e fronteiras (BAIRD, 2021).

A criação da Anvisa representou um marco na história da vigilância sanitária no Brasil, buscando melhorar a qualidade dos serviços prestados e enfrentar os desafios do setor. A agência foi estruturada para atuar de forma autônoma e eficiente, contribuindo para a proteção da saúde da população e a garantia da segurança dos produtos submetidos à sua regulação (MUNIZ, 2019).

### ***2.7.1 Processo de aprovação de um medicamento pela ANVISA***

O processo de aprovação de um medicamento pela ANVISA envolve várias etapas. Primeiramente, a empresa interessada deve regularizar sua situação sanitária, obtendo a Autorização de Funcionamento de Empresa (AFE) e a Licença de Funcionamento (LF). Em seguida, a empresa deve identificar a petição junto à ANVISA, seguindo os procedimentos específicos e verificando a documentação necessária (BAIRD, 2021; MUNIZ, 2019).

Posteriormente, a empresa realiza o peticionamento na ANVISA, seguindo as orientações do órgão e anexando toda a documentação obrigatória. A ANVISA então analisa a petição, verificando a documentação submetida, avaliando a necessidade de exigência técnica e realizando uma avaliação preliminar do dossiê de registro. Se o dossiê estiver completo, ele segue para análise técnica (MUNIZ, 2019).

Após a análise, a ANVISA emite um parecer final, podendo deferir ou indeferir a petição. Em caso de indeferimento, a empresa tem a possibilidade de contestar a decisão por meio de recurso administrativo. Após a aprovação, o registro do medicamento é publicado no Diário Oficial da União, permitindo a comercialização do produto em todo o território nacional. A ANVISA pode solicitar provas adicionais de qualidade e segurança a qualquer momento (MUNIZ, 2019).

Após a aprovação e registro sanitário na ANVISA, o medicamento passa para a etapa de aprovação de preço pela CMED, órgão interministerial responsável pela regulação econômica do mercado de medicamentos no Brasil. O processo de aprovação de preço de um medicamento pela CMED envolve diversas etapas. Primeiramente, a empresa solicita a autorização de preço máximo à CMED, a qual é responsável por estabelecer critérios para fixação e reajuste de preços de medicamentos, adotar regras que estimulem a concorrência e monitorar a comercialização. A Secretaria-Executiva da CMED, exercida pela Anvisa, tem atividades como determinar preços de novos produtos, definir margens de comercialização e monitorar o mercado de medicamentos. Após a análise da documentação e dos critérios estabelecidos, a CMED determina o preço máximo que o medicamento poderá ser comercializado no Brasil. Esse preço é divulgado no site da Anvisa e pode ser consultado dentro da página da CMED (MUNIZ, 2019).

## **2.8 Inércia terapêutica no Brasil**

Bem como dito anteriormente, a inércia terapêutica pode ser observada quando não se faz o uso de terapias efetivas para se prevenir complicações clínicas, mesmo sabendo dos benefícios das terapias, prejudicando o alcance das metas de glicemia dos pacientes com Diabetes e podendo levar a complicações de saúde a longo prazo. Dentro do cenário brasileiro, um estudo foi realizado em pacientes com diabetes mellitus na atenção primária à saúde com o objetivo de identificar o perfil glicêmico de pessoas com Diabetes Mellitus (DM) por meio da HbA1c e analisar os fatores associados ao controle glicêmico. O estudo destacou que aproximadamente 44,8% dos indivíduos com DM no Brasil apresentaram controle glicêmico adequado, indicando que uma parcela considerável da população com DM no país ainda enfrenta dificuldades em manter os níveis de glicose no sangue dentro das metas recomendadas (CALIXTO et al., 2024).

Dentro do contexto abordado no estudo, a inércia terapêutica pode ser identificada como um problema relevante dentro desse cenário de não alcance das metas glicêmicas no

Brasil, visto que a demora na modificação ou intensificação do tratamento pode contribuir para a dificuldade em alcançar e manter um controle glicêmico adequado, o que consequentemente aumenta o risco de complicações a longo prazo associadas ao diabetes, como doenças cardiovasculares, neuropatia, retinopatia e nefropatia (CALIXTO et al., 2024).

Além disso, a falta de intensificação do tratamento medicamentoso pode contribuir para a progressão da doença e a necessidade de terapias mais agressivas no futuro, aumentando o ônus para o sistema de saúde e impactando a qualidade de vida dos pacientes. A adesão ao tratamento também pode ser comprometida pela inércia terapêutica, uma vez que a falta de ajustes adequados na terapia pode resultar em resultados subótimos, levando à frustração e desmotivação dos pacientes (CALIXTO et al., 2024).

## 2.9 Comparativos de produtos aprovados pela ANVISA com FDA e EMA

**Tabela 2.** Medicamentos considerados para o tratamento de Diabetes e anos da primeira aprovação por agências reguladoras e SUS.

Nome Genérico	Nome comercial	Aprovação FDA (EUA)*	Aprovação EMA (Europa)**	Aprovação ANVISA (Brasil)***	SUS****
<i><b>Insulinas</b></i>					
Insulin human	Humulin N	1982	1997	1997	-
Insulin human	Humulin R	1982	-	2006	2007
Insulin lispro	Humalog	1996	1996	1997	2017
Insulin glargine	Lantus	2000	2000	2000	-
Insulin aspartat	Novolog	2000	1999	2003	2017
Insulin glulisine	Apidra	2004	2004	2005	2017
Insulin detemir	Levemir	2005	2004	2005	-
Insulin degludec	Tresiba	2015	2013	2014	-

Insulin lispro- AABC	Lyumjev	2020	2020	2020	-
Humulin 70/30	-	1989	2007	2006	-
Humalog mix 75/25, 50/50	-	1999	1996	2006	-
Novolog 70/30	-	2001	2000	-	-
<b><i>Insulina + GLP-1</i></b>					
Insulin degludec; Liraglutide	Xultrophy	2016	2014	2017	-
Insulin Glargine; Lixisenatide	Soliqua	2016	2017	2017	-
<b><i>SU</i></b>					
Glyburide	Glynase	1984	-	-	-
Glipizide	Glucotrol	1984	-	1997	-
Glimepiride	Amaryl	1995	1996	1996	-
Glibenclamid a	-	-	-	1994	2002
Gliclazida	-	-	-	2002	2002
<b><i>Inibidores de alfa- glucosidase</i></b>					
Acarbose	Precose	1995	1990	-	-
Miglitol	Glyset	1996	1996	1998	-
<b><i>TZDs</i></b>					

Rosiglitazone	Avandia	1999	2000	1999	-
Pioglitazone	Actos	1999	2000	2000	-
<b><i>Biguanidas</i></b>					
Metformina	Glumetza	1995	1957	1999	2007
<b><i>Biguanida + combinações</i></b>					
Metformin	Glumetza	1995	1958	-	-
Metformin; pioglitazone  (TZD)	Actoplus Met	2005	2006	-	-
Metformin; Sitagliptin (DPP-4i)	Janumet	2007	2008	2008	-
Metformin; Sitagliptin (DPP-4i)	Kombiglyze XR	2010	2011	-	-
Metformin; Linagliptin (DPP-4i)	Jentaduet	2012	2012	-	-
Metformin; Alogliptin (DPP-4i)	Kazano	2013	-	-	-
Metformin; Canagliflozin (SGLT2i)	Invokamet	2014	-	-	-
Metformin; Dapagliflozin (SGLT2i)	Xigduo XR	2014	2014	2015	-
Metformin; Empagliflozin (SGLT2i)	Synjardy	2015	2015	-	-

Metformin; Ertugliftozin (SGLT2i)	Segluromet	2017	2018	-	-
Metformin; Saxagliptin; Dapagliftozin	Qtemmet XR	2019	-	-	-
<b><i>Análogo da amilina</i></b>					
Pramlintide	Symlin	2005	-	-	-
<b><i>Agonistas de receptores GLP-1</i></b>					
Exenatide	Byetta	2005	2006	2007	-
Liraglutide	Victoza	2010	2009	2010	-
Dulaglutide	Trulicity	2014	2014	2015	-
Albiglutide	Tanzeum	2014	-	-	-
Lixisenatide	Adlyxin	2016	2013	-	-
Semaglutide	Ozempic	2017	2018	2018	-
<b><i>SU + TZD</i></b>					
Glimepiride; Pioglitazone	Duetact	2006	2007	-	-
<b><i>Inibidor de DPP-4</i></b>					
Sitagliptin	Januvia	2006	2007	2006	-
Saxagliptin	Onglyza	2009	2009	2009	-
Linagliptin	Trajenta	2011	2011	2011	-

Alogliptin	Nesina	2013	2013	2013	-
<b><i>Meglitinidas</i></b>					
Nateglinide	Starlix	2009	2001	2000	-
Repaglinide	Prandin	2013	2001	1999	-
<b><i>Sequestrante de ácidos biliares</i></b>					
Colesevelam	-	2008	2004	-	-
<b><i>Agonista de receptor de dopamina</i></b>					
Bromocriptina	Cycloset	2009	-	1997	-
<b><i>Inibidor de SGLT2</i></b>					
Canagliflozin	Invokana	2013	2013	2014	-
Dapagliflozin	Forxiga	2014	2012	2013	2020
Empagliflozina	Jardiance	2014	2014	2014	-
Ertugliflozin	Steglatro	2017	2018	-	-
<b><i>Inibidor DPP-4 + TZD</i></b>					
Alogliptin; Pioglitazone	Oseni	2013	2013	2016	-
<b><i>Inibidor DPP-4 +</i></b>					



<b><i>inibidor SGLT2</i></b>					
Linagliptin; Empagliflozina	Glyxambi	2015	2016	2018	-
Sitagliptin; Ertugliflozin	Steglujan	2017	2018	-	-
Saxagliptin; Dapagliflozin	Qtern	2017	2016	2019	-

**Fonte:** O autor, adaptado de (ANVISA, 2024; BLIND et al., 2018; CONITEC - COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE, 2023; DAHLÉN et al., 2022).

### **3 METODOLOGIA**

Neste estudo foram analisados artigos, documentos governamentais, de sociedades científicas e de federações internacionais publicados a partir de 2000 abordando desafios relacionados à continuidade da terapia e à acessibilidade aos tratamentos da Diabetes, tanto no cenário brasileiro quanto global.

As plataformas utilizadas para busca foram: “PubMed”, “Scielo” e “Scholar Google”; os termos abordados para busca foram: “Diabetes melittus”, “Inércia terapêutica”, “Subdiagnóstico em diabetes”, “Tratamentos para diabetes no SUS”, “*Antidiabetic drug discovery*” e “*Accessibility of diabetes therapeutics*”. Foram selecionados 18 artigos a partir da avaliação do conteúdo na íntegra, dentre os quais 3 foram descartados e 15 analisados e incluídos no presente trabalho.

#### **3.1 Critérios de inclusão**

Artigos científicos publicados entre os anos de 2000 e 2023 que tenham relação com o tema tratado neste trabalho.

#### **3.2 Critérios de exclusão**

Artigos científicos publicados anteriormente ao ano 2000 e que não tenham relação com o objetivo desta revisão.

## CONCLUSÃO

A partir do conjunto de informações elencadas neste trabalho é possível notar que, para grande parte dos medicamentos para o tratamento da diabetes, a aprovação pela ANVISA ocorreu, em média, num intervalo de 3,8 anos após terem sido aprovadas por outras agências regulatórias consideradas, EMA e FDA. Considerando o período mais recente (medicamentos aprovados pela EMA e FDA nos últimos 10 anos) o atraso oscilou de 0 a 3 anos. Outro dado que chama a atenção é o relativo baixo número de opções terapêuticas para o tratamento da diabetes disponíveis no SUS, especialmente dos antidiabéticos orais. Apesar de não termos encontrado uma análise específica deste assunto, é possível que, em conjunto, esses dois fatos; o atraso na entrada dos medicamentos no mercado brasileiro em comparação aos mercados americano e europeu e o menor número de opções terapêuticas poderiam ser fatores contribuintes para a dificuldade do manejo da diabetes no Brasil. Após a aprovação pela ANVISA, 20% dos medicamentos foram incorporados no SUS, sendo que a incorporação nos últimos 10 anos levou um tempo médio de 13,2 anos (ANVISA, 2024; BAIRD, 2021; MUNIZ, 2019).

Dados do IDF mostram que a taxa de subdiagnóstico da diabetes no Brasil é de 31,9%. Este dado é alarmante visto que a falta de diagnóstico leva a um atraso no início da abordagem e do tratamento. Esse atraso colabora com o aumento das chances de complicações decorrentes da diabetes, comprometendo e aumentando os custos do sistema de saúde brasileiro (IDF - INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION, 2024).

É conhecido que o envelhecimento demográfico da população mundial e o aumento da obesidade contribuem para um aumento significativo da prevalência global da doença nas últimas décadas. A previsão é de que, até 2030, a prevalência da diabetes atinja valores de 10,8% no mundo e 10,2% no Brasil. Assim, fica evidente que o controle da doença é um grande desafio de saúde pública. No Brasil, apesar de um sistema único de saúde que visa o acesso integral, universal e gratuito de serviços de saúde para toda a população, o vasto território nacional, a falta de recursos e a oscilação na priorização da saúde por alguns governos torna esse desafio ainda maior. Adicionalmente, o sistema de saúde brasileiro, embora seja formulado de forma universal e igualitária, apresenta desigualdades no acesso, especialmente em regiões com distribuição de renda desigual, o que representa um desafio adicional para a população com Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) que reside em áreas mais pobres e enfrenta uma oferta insuficiente que se reflete em um menor

conhecimento sobre a doença, pior manejo clínico e maior risco de complicações e óbitos (GARCES et al., 2023; GUIDONI et al., 2009; IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2024; IDF - INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION, 2024).

É evidente a necessidade de aprimoramento no modelo de atenção à saúde voltado para o tratamento do diabetes. Destaca-se a importância da promoção da saúde em níveis individuais e coletivos, visando não apenas o controle da doença, mas também a prevenção e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Há necessidade de possibilitar o acesso equitativo aos serviços de saúde e de garantir a promoção de cuidados de qualidade por meio de uma abordagem interdisciplinar e centrada no paciente. Essas recomendações visam não apenas melhorar o controle da doença, mas também promover a saúde e o bem-estar dos indivíduos afetados pelo diabetes, alinhando-se com os princípios de eficiência, sustentabilidade e humanização do sistema de saúde (CONITEC - COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE, 2023; GUIDONI et al., 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

A ênfase na prevenção primária, no rastreamento e diagnóstico precoce, na garantia de acesso aos serviços de saúde e na prestação de cuidados de qualidade emergem como pilares fundamentais para a redução de custos e para a otimização do tratamento do diabetes. A implementação dessas medidas não apenas beneficia os pacientes individualmente, mas também contribui para a sustentabilidade do Sistema Único de Saúde, promovendo uma abordagem mais eficiente no enfrentamento dessa condição crônica (CONITEC - COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE, 2023; GUIDONI et al., 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

A Sociedade Brasileira de Diabetes apresenta as seguintes diretrizes de tratamento: para adultos não gestantes recém diagnosticados com DM2 e sem histórico de doença cardiovascular ou renal, a monoterapia com metformina é recomendada como terapia inicial quando a HbA1c está abaixo de 7,5%, visando melhorar o controle glicêmico e prevenir complicações relacionadas ao diabetes. Para aqueles com HbA1c entre 7,5% e 9,0%, uma abordagem de terapia dupla inicial envolvendo metformina associada a outro antidiabético é considerada, sendo a escolha do segundo agente personalizada, levando em conta fatores como eficácia, risco de hipoglicemia, proteção cardiovascular, proteção renal, impacto no peso, tolerância, custo, efeitos colaterais potenciais e preferências do paciente (SBD-SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES DIRETRIZ, 2023).

Sabendo que as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes falam sobre uma abordagem personalizada no tratamento e do panorama de aumento da prevalência da diabetes de maneira significativa nas últimas décadas, com previsão de aumento ainda maior para os próximos anos, não seria o momento de se agilizar a incorporação de novas terapias mais modernas ao quadro de medicamentos fornecidos para diabetes no SUS? Para o tratamento da Diabetes tipo 2 o sistema de saúde brasileiro conta apenas com medicamentos das classes das Insulinas, sulfonilureias, inibidores de SGLT2 e a biguanida metformina. A incorporação de outras classes de antidiabéticos como os agonistas de receptor GLP-1 e os inibidores de DPP-4, que também apresentam boa segurança e eficácia no tratamento da doença, seriam muito importantes em casos de necessidade de terapia com mais de um agente antidiabético, trazendo também diferentes opções terapêuticas e uma maior possibilidade de individualização do tratamento. Até mesmo a incorporação de outros inibidores de SGLT2 seria interessante, visto que os medicamentos dessa classe trazem benefícios cardio-renais adicionais ao paciente com alto risco de complicações decorrentes da diabetes.

Cada vez mais novos estudos vêm demonstrando a importância da perda de peso e do controle da glicemia no manejo da diabetes. O estudo DiRECT (Estudo Clínico de Remissão do Diabetes) foi o primeiro estudo projetado para investigar o potencial da perda de peso dietética na remissão do diabetes tipo 2. O estudo demonstrou que a remissão sustentada do diabetes tipo 2 é alcançável por meio de intervenções de perda de peso. O estudo mostrou que 36% dos participantes que receberam a intervenção de gerenciamento de peso baseada em cuidados primários foram capazes de reverter o diabetes tipo 2 para um estado não diabético ao longo de 24 meses. Já o estudo SHIELD ("Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes"), que teve como objetivo identificar a prevalência dos sintomas listados pela American Diabetes Association (ADA) e sua associação com o diagnóstico de diabetes, destaca a importância do controle rigoroso da glicemia, indicando que é crucial para o tratamento da diabetes e para prevenir complicações da doença (ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE ATENÇÃO AO DIABETES, 2019; CLARK; FOX; GRANDY, 2007).

A progressão da diabetes exige o diagnóstico rápido e intervenções de estilo de vida e farmacológicas precoces para um bom manejo da patologia. A falta de opções terapêuticas disponíveis no SUS em adição a dificuldade de disponibilização das terapias em todo o território nacional e a falta de instrução da população e até dos clínicos, dificulta muito a possibilidade de intensificação do tratamento quando necessário, o que colabora para que a inércia terapêutica e o subdiagnóstico estejam presentes de forma consistente no Brasil. A

disseminação de conhecimento sobre prevenção, diagnóstico precoce e manejo da doença pode ajudar a reduzir o subdiagnóstico e a inércia terapêutica. Já a inclusão de novos medicamentos e terapias no SUS pode proporcionar uma abordagem mais abrangente e personalizada ao tratamento da diabetes, atendendo melhor às necessidades individuais dos pacientes e também trazendo opções mais modernas que atendem aos pilares de redução de peso e glicemia no manejo da diabetes.

Apesar de termos usado fontes confiáveis para o levantamento de dados, é válido destacar que dada a complexidade e diferença entre os sistemas de saúde brasileiro, europeu e americano, não é simples compará-los. Os dados comparativos de prevalência, mortalidade e subdiagnóstico da diabetes no Brasil, EUA e Europa trazem informações que chamam a atenção. Por exemplo, na Europa há a menor prevalência de diabetes (7%), entretanto, números muito maiores de mortes atribuídas a diabetes (entre 2011 e 2021 foram 1.111.201 mortes) e de pessoas subdiagnosticadas (21.935 a cada 1 milhão). Mesmo considerando que os dados se referem a um continente vasto com países muito diferentes, esses dados parecem superdimensionados, ou então os números do Brasil estão subnotificados.

## REFERÊNCIAS

- ANVISA. **Consultas**. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em: 17 abr. 2024.
- ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. **Brasil ocupa segundo lugar em número de mortes por diabetes não diagnosticado, afirmam especialistas**. Disponível em: <<https://amb.org.br/brasil-urgente/brasil-ocupa-segundo-lugar-em-numero-de-mortes-por-diabetes-nao-diagnosticado-afirmam-especialistas/>>. Acesso em: 17 abr. 2024.
- ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE ATENÇÃO AO DIABETES. **Programa de perda de peso “DIRECT” coloca diabetes tipo 2 em remissão**. Disponível em: <<https://www.anad.org.br/programa-de-perda-de-peso-direct-coloca-diabetes-tipo-2-em-remissao/>>. Acesso em: 17 abr. 2024.
- BAIRD, M. F. As agências reguladoras no Brasil e a Anvisa. Em: **Alimentação em jogo: o lobby na regulação da publicidade no Brasil**. [s.l.] Editora UFABC, 2021. p. 27–47.
- BLIND, E. et al. **The European Medicines Agency’s approval of new medicines for type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism** Blackwell Publishing Ltd, , 1 set. 2018.
- CALIXTO, A. A. S. et al. Glycemic outcomes of people with diabetes mellitus in Brazilian primary health care. **International Journal of Diabetes in Developing Countries**, v. 44, n. 1, p. 91–98, 1 mar. 2024.
- CLARK, N. G.; FOX, K. M.; GRANDY, S. Symptoms of diabetes and their association with the risk and presence of diabetes: Findings from the study to help improve early evaluation and management of risk factors leading to diabetes (SHIELD). **Diabetes Care**, v. 30, n. 11, p. 2868–2873, nov. 2007.
- CONITEC - COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas**. Disponível em: <<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas>>. Acesso em: 17 mar. 2024.
- DAHLÉN, A. D. et al. **Trends in Antidiabetic Drug Discovery: FDA Approved Drugs, New Drugs in Clinical Trials and Global Sales. Frontiers in Pharmacology** Frontiers Media S.A., , 19 jan. 2022.
- EL-KEBBI, I. M. et al. Diabetes in urban African-Americans. XV. Identification of barriers to provider adherence to management protocols. **Diabetes Care**, v. 22, n. 10, p. 1617–1620, 1 out. 1999.
- FRALICK, M. et al. Global accessibility of therapeutics for diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 18, n. 4, p. 199–204, 1 abr. 2022.
- GARCES, T. S. et al. Relationship between social development indicators and mortality due to Diabetes Mellitus in Brazil: a space-time analysis. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 31, 2023.
- GUIDONI, C. M. et al. **Assistência ao diabetes no Sistema Único de Saúde: análise do modelo atual** **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. Ribeirão Preto - SP: [s.n.].
- HARRIS, S. B. et al. Glycemic control and morbidity in the Canadian primary care setting (results of the diabetes in Canada evaluation study). **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 70, n. 1, p. 90–97, out. 2005.
- IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Países - Mapa**. Disponível em: <<https://pais.es.ibge.gov.br/#/mapa>>. Acesso em: 17 abr. 2024.
- IDF - INTERNACIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas** . Disponível em: <<https://diabetesatlas.org/data/en/>>. Acesso em: 17 abr. 2024.
- KARAM, S. L. et al. Overview of therapeutic inertia in diabetes: Prevalence, causes, and consequences. **Diabetes Spectrum**, v. 33, n. 1, p. 8–15, 1 fev. 2020.

- KHUNTI, K. et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: A retrospective cohort study of more than 80,000 people. **Diabetes Care**, v. 36, n. 11, p. 3411–3417, nov. 2013.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sistema Único de Saúde**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/sus>>. Acesso em: 14 mar. 2024.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE - LINHAS DE CUIDADO. **Relação de Medicamentos - Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) no adulto**. Disponível em: <[https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/diabetes-mellitus-tipo-2-\(DM2\)-no-adulto/relacao-medicamentos](https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/diabetes-mellitus-tipo-2-(DM2)-no-adulto/relacao-medicamentos)>. Acesso em: 14 mar. 2024.
- MUDALIAR, S. **The Evolution of Diabetes Treatment Through the Ages: From Starvation Diets to Insulin, Incretins, SGLT2-Inhibitors and Beyond**. *Journal of the Indian Institute of Science* Springer, , 1 jan. 2023.
- MUNIZ, V. T. **Análise comparativa de aspectos regulatórios para registro de medicamentos órfãos nas agências ANVISA, FDA e EMA**. Farmanguinhos - Rio de Janeiro: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/34907>>. Acesso em: 17 maio. 2024.
- POLONSKY, W. H. et al. **Psychological Insulin Resistance in Patients With Type 2 Diabetes The scope of the problem**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/28/10/2543/566974/zdc01005002543.pdf>>.
- SBD- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES DIRETRIZ. **Classificação do Diabetes**. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/classificacao-do-diabetes>>. Acesso em: 17 mar. 2024.
- U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **80 Years of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/about-fda/fda-history-exhibits/80-years-federal-food-drug-and-cosmetic-act>>. Acesso em: 17 abr. 2024.