Nota Técnica 260789

Data de conclusão: 11/09/2024 15:33:46

Paciente

Idade: 65 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Estância Velha/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª vara federal de novo Hamburgo

Tecnologia 260789-A

CID: G25.8 - Outras doenças extrapiramidais e transtornos dos movimentos, especificados

Diagnóstico: Outras doenças extrapiramidais e transtornos dos movimentos, especificados.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DICLORIDRATO DE PRAMIPEXOL

Via de administração: VO

Posologia: Dicloridrato de pramipexol 0,125mg - Tomar 1 comprimido 2x ao dia.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: DICLORIDRATO DE PRAMIPEXOL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: não há.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DICLORIDRATO DE PRAMIPEXOL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DICLORIDRATO DE PRAMIPEXOL

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DICLORIDRATO DE PRAMIPEXOL

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O pramipexol é um medicamento agonista da dopamina, que age especificamente nos receptores de dopamina da subfamília D2, D3 e D4 [14]. Ao se ligar a tais receptores, acredita-se que o pramipexol estimule a atividade da dopamina em regiões específicas do sistema nervoso central (corpo estriado e substância negra). Possui indicação de uso na doença de Parkinson e na SPI, quando moderada à grave. Na SPI, recomenda-se dose inicial de 0,125 mg à noite, entre duas e três horas antes de dormir, e dose máxima de 0,75 mg ao dia.
Atualmente, há alerta de saúde, emitido pela agência de saúde canadense, associando o uso crônico de agonistas dopaminérgicos ao risco aumentado de síndrome de abstinência dopaminérgica, caracterizada por apatia, ansiedade, depressão, fadiga, sudorese, ataques de pânico, insônia, irritabilidade e dor. A agência aguarda maiores informações sobre segurança dos medicamentos para determinar a conduta.
Publicada em 2012, uma revisão sistemática e meta-análise do grupo Cochrane avaliou a eficácia e a segurança dos agonistas dopaminérgicos (cabergolina e pramipexol) no tratamento da SPI [7]. Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados em que pacientes adultos foram tratados por pelo menos sete dias. Trinta e cinco ensaios clínicos controlados por placebo e três controlados com substância ativa foram identificados (n=7.365). Verificou-se que, em comparação ao placebo, medicamentos agonistas dopaminérgicos foram responsáveis pelo alívio dos sintomas da SPI, mensurado pela escala internacional de severidade da SPI, com a redução média de -5,7 (intervalo de confiança de 95% de -6,7 a -4,7). Para referência, diferenças a partir de 6 pontos foram consideradas clinicamente relevantes [15]. Em acréscimo, os movimentos periódicos dos membros durante o sono foram significativamente menos frequentes nos pacientes tratados com agonistas dopaminérgicos: com a redução de, em média, -22,4 (IC95% -27,8 a -16,9) movimentos por hora quando comparado ao placebo. Consequentemente, os participantes reportaram melhora, estatisticamente significativa, de qualidade do sono e de qualidade de vida específica da doença. É digno de nota que os estudos investigaram a eficácia do tratamento de curto prazo (apenas quatro deles forneceram dados de sete meses de seguimento).
Mais recentemente, revisão sistemática e meta-análise avaliou a eficácia do pramipexol no tratamento da SPI [16]. Foram identificados 12 ensaios clínicos randomizados, totalizando 3.286 participantes. O pramipexol foi associado à redução estatisticamente significativa da severidade dos sintomas de SPI (-4,64 com IC95% de -5,95 a -3,33), comparado ao placebo. Em acréscimo, verificou-se melhora na escala de impressão clínica global, tanto preenchida pelo médico (razão de risco de 1,48 com IC95% de 1,31 a 1,66) quanto pelo paciente (RR de 1,54 com IC95% 1,31 a 1,81). Por fim, o grupo tratado com pramipexol apresentou melhora na qualidade de vida (diferença de 5,39 pontos com IC95% 2,28 a 8,50). Novamente, a duração média do tratamento foi reduzida, de onze semanas. Recomendou-se a realização de estudos avaliando a segurança do pramipexol em longo prazo.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
DICLORIDRATO	0,125 MG COM13		R$ 32,04	R$ 416,52

DE PRAMIPEXOL CT BL AL AL X 60

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

Em consulta ao painel CMED, em setembro de 2024, e aos dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo para um ano de tratamento.
Não estão disponíveis estudos de custo-efetividade, adequados à realidade brasileira, acerca da utilização de pramipexol no tratamento de SPI. Nessa linha, não foram encontradas avaliações técnicas para qualquer tratamento medicamentoso de SPI nas agências governamentais canadense e inglesa.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Quando comparado ao placebo, espera-se redução da severidade dos sintomas de SPI com impacto em melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: DICLORIDRATO DE PRAMIPEXOL

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Há evidência de boa qualidade metodológica evidenciando o impacto do tratamento medicamentoso com pramipexol na qualidade de vida de pacientes com SPI. Ademais, embora seja fornecido para condição clínica diversa à SPI, o pramipexol está disponível no SUS para o tratamento de doença de Parkinson, sugerindo tratar-se de fármaco custo-efetivo.
Faz-se, contudo, ressalva com relação à segurança do uso de pramipexol em longo prazo, que é controversa e, atualmente, não há dados suficientes para garanti-la. Dessa forma, sugere-se atenção a eventos adversos importantes, como a síndrome de abstinência do agonista da dopamina.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. William G Ondo. Clinical features and diagnosis of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults. [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-restless-legs-syndrome-and-periodic-li

mb-movement-disorder-in-adults?search=pernas%20inquietas&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
2. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. Sleep Med Rev. 2012;16(4):283–95.
3. Yeh P, Walters AS, Tsuang JW. Restless legs syndrome: a comprehensive overview on its epidemiology, risk factors, and treatment. Sleep Breath. 2012;16(4):987–1007.
4. Burtscher C, Baxmann A, Kassubek J, Hornyak M, Matuja W, Schmutzhard E, et al. Prevalence of restless legs syndrome in an urban population of eastern Africa (Tanzania). J Neurol Sci. 2014;346(1–2):121–7.
5. Pittock SJ, Parrett T, Adler CH, Parisi JE, Dickson DW, Ahlskog JE. Neuropathology of primary restless leg syndrome: Absence of specific ?-and ?-synuclein pathology. Mov Disord. 2004;19(6):695–9.
6. Michael H Silber. Management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults. [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-restless-legs-syndrome-and-periodic-limb-movement-disorder-in-adults?search=pernas%20inquietas&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
7. Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, Kriston L, Riemann D, Hornyak M. Dopamine agonists for the treatment of restless legs syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(3).
8. Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, Zak RS, Casey KR, et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults—an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. Sleep. 2012;35(8):1039–62.
9. Wilt TJ, MacDonald R, Ouellette J, Khawaja IS, Rutks I, Butler M, et al. Pharmacologic therapy for primary restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med. 2013;173(7):496–505.
10. Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, Chaudhuri KR, Ondo W, Trenkwalder C, et al. Practice guideline summary: treatment of restless legs syndrome in adults: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2016;87(24):2585–93.
11. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. N Engl J Med. 2014;370:621–31.
12. Iftikhar I, Alghothani L, Trotti L. Gabapentin enacarbil, pregabalin and rotigotine are equally effective in restless legs syndrome: a comparative meta?analysis. Eur J Neurol. 2017;24(12):1446–56.
13. Trotti LM, Becker LA. Iron for the treatment of restless legs syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2019;(1).
14. Uptodate. Pramipexole: Drug information. [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pramipexole-drug-information?search=pernas%20inquietas&topicRef=88241&source=see_link
15. Trenkwalder C, Kohnen R, Allen RP, Benes? H, Ferini?Strambi L, Garcia?Borreguero D, et al. Clinical trials in restless legs syndrome—recommendations of the European RLS Study Group (EURLSSG). Mov Disord Off J Mov Disord Soc. 2007;22(S18):S495–504.
16. Liu GJ, Wu L, Wang SL, Xu LL, Chang LY, Wang YF. Efficacy of pramipexole for the treatment of primary restless leg syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Ther. 2016;38(1):162–79.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatório médico (Evento 27 - LAUDO2), trata-se de paciente com diagnóstico de síndrome das pernas inquietas, com prejuízo da qualidade de vida devido à dificuldade de manutenção do sono em decorrência do quadro. Neste contexto, paciente vem em uso de pramipexol há 3 anos, mantendo bom controle dos sintomas e da qualidade de vida em geral. Paciente, portanto, pleiteia este medicamento neste processo.
A Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) caracteriza-se pela necessidade de mover as pernas [1]. Tal necessidade ocasiona desconforto que é temporariamente aliviado pelo movimento. Geralmente ocorre em períodos de inatividade, especialmente à noite. Durante o sono, a maioria dos pacientes com SPI tem movimentos característicos dos membros, que podem ou não levar ao despertar do sono.
Na Europa e América do Norte, a SPI acomete entre 5 e 15% dos adultos [2,3]. Há, contudo, importante variação entre região: embora prevalente em países europeus, foi descrita em menos de 1% da população urbana da Tanzânia [4]. Além da epidemiologia incerta, há controvérsia acerca de sua etiologia. Hipotetiza-se que a SPI seja decorrente de alteração do sistema nervoso central causada pela redução dos estoques centrais de ferro [1]. Ou ainda, por anomalias nos sistemas dopaminérgicos, na fisiologia circadiana e na função talâmica. Outros neurotransmissores, como glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA), também foram implicados. Não há evidência de neurodegeneração associada à SPI [5].
Múltiplos tratamentos, medicamentosos e não medicamentosos, estão disponíveis para a SPI [6]. Dentre as opções medicamentosas, destacam-se fármacos ligantes do canal de cálcio dependentes de voltagem alfa-2-delta, agentes dopaminérgicos, bem como opióides e benzodiazepínicos [7–10].
Para a escolha medicamentosa, classifica-se SPI em intermitente e crônica. A SPI intermitente caracteriza-se por períodos de sintomatologia e períodos de alívio dos sintomas. Nessa situação, priorizam-se tratamentos não farmacológicos. Tratamentos não farmacológicos incluem estratégias comportamentais, como evitar agravantes (realizar atividades de concentração para preencher momentos de tédio ou repouso, manter qualidade do sono, retirar medicamentos comumente associados à SPI), envolver-se em práticas esportivas regulares, evitar consumo de álcool e cafeína, entre outras.
Na SPI crônica, por sua vez, há sintomas, pelo menos, duas vezes por semana, causando prejuízo importante na vida do paciente. Recomenda-se, então, em acréscimo ao tratamento não farmacológico, a utilização de medicamentos. Mais precisamente, de fármacos ligantes do canal de cálcio alfa-2-delta (ou seja, pregabalina ou gabapentina). Agonistas dopaminérgicos (pramipexol) são considerados alternativas de primeira escolha. De fato, há evidência de elevada qualidade metodológica sugerindo eficácia semelhante entre as classes [11,12]. Prefere-se fármacos ligantes do canal de cálcio alfa-2-delta, portanto, por seu perfil de segurança e tolerabilidade. Ademais, recomenda-se reposição de ferro aos pacientes com ferritina sérica inferior à 75 ng/mL ou com saturação de transferrina inferior a 20% [13].

Tecnologia 260789-B

CID: F33.1 - Transtorno depressivo recorrente, episódio atual moderado

Diagnóstico: Transtorno depressivo recorrente, episódio atual moderado.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Via de administração: VO

Posologia: Duloxetina 60mg - Tomar 1 comprimido 1x ao dia.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, diversos agentes antidepressivos e fármacos para o tratamento da dor fornecidos pelo SUS.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A duloxetina é um antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) sintetizado na década de 1980. Foi aprovado pelo FDA, agência reguladora dos Estados Unidos, para uso em Transtorno Depressivo Maior e neuropatia diabética em 2004, e para uso em dor crônica em 2010 (23). Atualmente, no Brasil, é indicado no tratamento de transtorno depressivo maior; de dor neuropática periférica diabética; de fibromialgia em pacientes com ou sem transtorno depressivo maior; de estados de dor crônica associados à dor lombar crônica e à dor devido à osteoartrite de joelho (doença articular degenerativa) em pacientes com idade superior a 40 anos; e de transtorno de ansiedade generalizada. Comumente utilizada nas doses de 40 a 60 mg ao dia (24).

Duas revisões sistemáticas seguidas de metanálise de boa qualidade comparam a eficácia e tolerabilidade da duloxetina com outros antidepressivos utilizados no tratamento de TDM. A publicação de Cipriani e colaboradores (23), em 2012, identificou 16 ensaios clínicos randomizados, totalizando 5.735 participantes. Dentre eles, 11 estudos (n=3.304) compararam a duloxetina com inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) (especificamente, paroxetina, escitalopram e fluoxetina); quatro estudos (n=1.978) com outros ISRN (venlafaxina e desvenlafaxina); e um estudo (n=453) com um medicamento antipsicótico que também é usado como agente antidepressivo, a quetiapina. Não houve diferença em eficácia; contudo, quando comparado com escitalopram e com venlafaxina, pacientes em uso de duloxetina interromperam mais frequentemente o tratamento (odds ratio (OR) de 1,62 com intervalo de confiança (IC) de 95% de 1,01 a 2,62 e OR de 1,56 com IC95% de 1,14 a 2,15, respectivamente). A baixa tolerabilidade da duloxetina comparada a outros antidepressivos (entre eles, a sertralina) também foi evidenciada por outros estudos (25).

Revisão seguida de metanálise publicada em 2018 (8) comparou a eficácia e tolerabilidade de 21 antidepressivos no tratamento de TDM. Os antidepressivos avaliados foram agomelatina, bupropiona, citalopram, desvenlafaxina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, levomilnaciprano, milnaciprano, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina, venlafaxina, vilazodona e vortioxetina. O desfecho primário foi eficácia, mensurada por meio de resposta ao

tratamento - ou seja, redução de, pelo menos, 50% dos sintomas de depressão inferidos por escala específica. Duloxetina mostrou-se igualmente eficaz quando comparada às alternativas disponíveis pelo SUS, como a fluoxetina, a amitriptilina e a sertralina. Contudo, a sertralina e a fluoxetina foram melhor toleradas pelos participantes do que a duloxetina.

Com relação ao uso da duloxetina no tratamento de fibromialgia, em revisão sistemática publicada pela Cochrane em 2010 e revisada em 2014, foram analisados 18 ensaios clínicos que avaliaram o uso da duloxetina na dor crônica ou dor neuropática periférica em adultos (26). Destes, 6 estudos tratavam especificamente do tratamento da fibromialgia, somando 2.249 pacientes. Os resultados sumários avaliados por metanálise mostram que o uso diário de 60 mg de duloxetina por 12 semanas foi efetivo na redução de mais de 50% do sintoma de dor em relação ao placebo, com risco relativo estimado em 1,57 (IC95%= 1,20 - 2,06) e número necessário a tratar (NNT) de 8, variando de 4 a 21. Não houve melhora incremental importante quando avaliado o uso por 24 semanas, quando o risco relativo foi estimado em 1,58 (IC95% 1,10 - 2,27). Cabe destacar que 16% dos pacientes interromperam o uso do medicamento devido aos eventos adversos. Esta revisão também avaliou o uso de duloxetina em doses diárias de 30 a 120 mg, concluindo que o efeito terapêutico na redução da dor é observado quando administradas doses a partir de 60 mg/dia.

Ainda no contexto da dor fibromiálgica, uma revisão publicada em 2022(27) avaliou 8 revisões sistemáticas que compararam amitriptilina e duloxetina e encontrou que a amitriptilina foi mais efetiva na redução da dor em 3 das revisões selecionadas (28–30). Entretanto, a evidência foi considerada de baixa qualidade. Em outros 4 estudos (31–34), não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os medicamentos. Quanto ao desfecho distúrbios do sono, a amitriptilina foi mais eficaz em 5 dos estudos selecionados (28,30,34–36) com qualidade moderada de evidência. Em relação à aceitabilidade e segurança, os estudos apontam que os tratamentos com duloxetina tiveram menos descontinuação da terapia devido a efeitos adversos, mas a amitriptilina foi ligeiramente favorecida em relação à segurança. No entanto, a evidência foi considerada de baixa qualidade e destacou-se que as avaliações com a melhor qualidade que abordaram segurança e aceitabilidade (30,32) não encontraram diferenças significativas entre os medicamentos. Como conclusão, as autoras destacam que não foram encontradas evidências robustas o suficiente que comprovem o benefício do uso da duloxetina no tratamento destes dois sintomas.

Por fim, em metanálise realizada pelo governo canandese incluindo alternativas para o manejo de dor neuropática, encontrou-se para o desfecho redução de 50% do sintoma dor, NNT de 3,9 para antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina), de 4,6 para anticonvulsivantes e 5,7 para ISRN (classe na qual está a duloxetina) (37). Cabe lembrar que quanto menor o NNT, maior o benefício. Ademais, as taxas de abandono devido a reações adversas foram equivalentes entre antidepressivos tricíclicos (12,3%), anticonvulsivantes (11,7%) e IRSN (12,0%).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
CLORIDRATO DE DULOXETINA	60 MG CAP DURA LIB RETARD CT BL AL/AL X 30	13	R$ 100,98	R$ 1.312,74

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 -

Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O medicamento cloridrato de duloxetina é produzido por inúmeras empresas. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em agosto de 2024, selecionou-se alternativa de menor custo. Com estes dados e com os dados informados pelo prescritor foi construída a tabela acima estimando o custo para um ano de tratamento.
Não foi encontrada análise de custo-efetividade para o cenário brasileiro, em específico, comparando a duloxetina às alternativas disponíveis no SUS no tratamento de TDM.
Estudo europeu de Ramsberg e colaboradores buscou avaliar a custo-efetividade de diversos fármacos como primeira linha de tratamento farmacológico de TDM no contexto da atenção primária (38). Na comparação de citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina no tratamento de TDM, o escitalopram foi considerado a alternativa com melhor custo-efetividade, e os demais fármacos exibiram perfil de custo-efetividade equivalente. Cabe comentar que a extrapolação dessas conclusões para outros cenários é restrita pelas diferenças de preços dos fármacos e demais custos envolvidos no tratamento.
Em análise econômica, a CONITEC estimou um impacto orçamentário, ao final de cinco anos, de de R$379 milhões a R$ 757 milhões ao incorporar-se a duloxetina para o tratamento da fibromialgia (22). Análise de custo-efetividade do governo canadense avaliou alternativas para manejo de dor crônica neuropática (pregabalina, gabapentina, amitriptilina, carbamazepina, tramadol e duloxetina) (37). O uso de antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) foi responsável pela resposta clínica mais significativa, seguidos por anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina) e, em último lugar, por IRSN (duloxetina). Em paralelo, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) mostraram-se menos custosos, seguidos pelos IRSN (duloxetina) e, em último lugar, pelos anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina). Por fim, fez-se a especulação de que, se 1% da população canadense com dor neuropática (25,3 milhões de adultos) fosse elegível para tratamento farmacológico, o governo teria de fornecer o medicamento a 250.000 pessoas. Caso metade delas de fato obtivesse tratamento fornecido pelo governo, antidepressivos tricíclicos representariam o gasto de US$ 107 milhões por ano ao Canadá; IRSN (duloxetina) elevariam para $ 171 milhões os gastos anuais; e anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina), para US $ 239 milhões. Nessa linha, trata-se de um fármaco recomendado pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde britânico como uma opção de tratamento para pacientes com dor neuropática, ao lado da amitriptilina, da pregabalina e da gabapentina (39,40).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Espera-se eficácia no controle do TDM e no tratamento da dor equivalente às alternativas disponíveis pelo SUS, com menor tolerabilidade em relação à fluoxetina e à sertralina.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE DULOXETINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar da duloxetina ser uma alternativa eficaz no manejo do TDM e da dor fibromiálgica, a evidência científica disponível aponta seu benefício apenas quando esta é comparada ao placebo. Não foi observada superioridade nos estudos que a compararam com tratamento ativo, em relação a medicamentos como a amitriptilina, fluoxetina ou gabapentina, disponíveis no sistema público de saúde. De fato, através das comparações indiretas previamente descritas, percebe-se que os antidepressivos tricíclicos podem ser inclusive mais efetivos do que a duloxetina. Mesmo que fosse comprovada a superioridade da duloxetina em relação às alternativas disponíveis no sistema público, esse benefício deveria ser de grande magnitude para justificar seu custo elevado, culminando em importante impacto orçamentário, com prejuízo indireto à saúde da população assistida pelo SUS. Dessa forma, ratificamos o parecer desfavorável à incorporação da duloxetina para o tratamento de fibromialgia, publicado recentemente pela CONITEC (22).

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:
1. Simon G, Ciechanowski P. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. UpToDate; 2020.
2. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, McLaughlin KA, Green JG, Russo LJ, Stein DJ, Zaslavsky AM, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. Arch Gen Psychiatry. 2011;68:90–100. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.180. Cited: in: : PMID: 21199968.
3. Murray CJL, Atkinson C, Bhalla K, Birbeck G, Burstein R, Chou D, Dellavalle R, Danaei G, Ezzati M, Fahimi A, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. JAMA. 2013;310:591–608. doi: 10.1001/jama.2013.13805. Cited: in: : PMID: 23842577.
4. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, Coryell W, Warshaw M, Turvey C, Maser JD, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. Am J Psychiatry. 2000;157:229–233. doi: 10.1176/appi.ajp.157.2.229. Cited: in: : PMID: 10671391.
5. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora; 2014.
6. Freire MÁ, Figueiredo VLM de, Gomide A, Jansen K, Silva RA da, Magalhães PV da S, Kapczinski FP. Escala Hamilton: estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. J Bras Psiquiatr. 2014;63:281–289.
7. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos: Consulta Rápida. Artmed; 2015.
8. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, et al. Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Focus (Am Psychiatr Publ). 2018;16:420–429. doi: 10.1176/appi.focus.16407. Cited: in: : PMID: 32021580.
9. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, Churchill R, Barbui C. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2009;CD006532. doi: 10.1002/14651858.CD006532.pub2. Cited: in: : PMID: 19370639.
10. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, Churchill R, Watanabe N, Barbui C. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2012;7:CD006534. doi: 10.1002/14651858.CD006534.pub2. Cited: in: : PMID: 22786497.

11. Girardi P, Pompili M, Innamorati M, Mancini M, Serafini G, Mazzarini L, Del Casale A, Tatarelli R, Baldessarini RJ. Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. Hum Psychopharmacol. 2009;24:177–190. doi: 10.1002/hup.1005. Cited: in: : PMID: 19229839.
12. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, Furukawa TA. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2011;CD006528. doi: 10.1002/14651858.CD006528.pub2. Cited: in: : PMID: 22161405.
13. Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. CMAJ. 2008;178:296–305. doi: 10.1503/cmaj.070693. Cited: in: : PMID: 18227449.
14. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, McGuire H, Barbui C. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2010;CD006117. doi: 10.1002/14651858.CD006117. Cited: in: : PMID: 20091586.
15. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, Hasnain M, Jollant F, Levitt AJ, MacQueen GM, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. Can J Psychiatry. 2016;61:540–560. doi: 10.1177/0706743716659417. Cited: in: : PMID: 27486148.
16. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Pathogenesis of fibromyalgia [Internet]. [Internet]. 2023. Available from: ttps://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-fibromyalgia?search=Pathogenesis%20of%20fibromyalgia%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
17. Goldenberg D. Initial treatment of fibromyalgia in adults. [Internet]. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2021. Available from: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?search=fibromialgia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H265051009.
18. Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. Biomedicines. 2017;5. doi: 10.3390/biomedicines5020020. Cited: in: : PMID: 28536363.
19. Heymann RE, Paiva ES, Junior MH, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. Rev Bras Reumatol. 2010;50:56–66.
20. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica [Internet]. 2012. Available from: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dor-cronica-2012.pdf.
21. Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, Turner J, Collinsworth G, Gettys TW, Grewal JS, Garnovskaya MN. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. Pharmacol Ther. 2001;92:179–212. doi: 10.1016/s0163-7258(01)00169-3. Cited: in: : PMID: 11916537.
22. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório para a sociedade: Duloxetina para o tratamento da dor neuropática e de fibromialgia. [Internet]. 2021. Availablefrom:http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Sociedade/20210526_ReSoc277_duloxetina_dorneuropatica_fibromialgia.pdf.
23. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nosè M, Purgato M, Omori IM, Trespidi C, Barbui C. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD006533. doi: 10.1002/14651858.CD006533.pub2. Cited: in: : PMID: 23076926.
24. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.
25. Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, Lin L, Zhao YJ, Soh LB, Mok YM, Lim BP, Gwee KP. Network

Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. CNS Drugs. 2015;29:695–712. doi: 10.1007/s40263-015-0267-6. Cited: in: : PMID: 26293743.
26. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;CD007115. doi: 10.1002/14651858.CD007115.pub3. Cited: in: : PMID: 24385423.
27. de Farias ÁD, Eberle L, Amador TA, da Silva Dal Pizzol T. Comparing the efficacy and safety of duloxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: overview of systematic reviews. Adv Rheumatol. 2020;60:35. doi: 10.1186/s42358-020-00137-5. Cited: in: : PMID: 32641165.
28. Häuser W, Bernardy K, Uçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. JAMA. 2009;301:198–209. doi: 10.1001/jama.2008.944. Cited: in: : PMID: 19141768.
29. Sommer C, Alten R, Bär K-J, Bernateck M, Brückle W, Friedel E, Henningsen P, Petzke F, Tölle T, Üçeyler N, et al. [Drug therapy of fibromyalgia syndrome : Updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles]. Schmerz. 2017;31:274–284. doi: 10.1007/s00482-017-0207-0. Cited: in: : PMID: 28493231.
30. Häuser W, Petzke F, Üçeyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2011;50:532–543. doi: 10.1093/rheumatology/keq354. Cited: in: : PMID: 21078630.
31. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. Pain Pract. 2011;11:516–527. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00441.x. Cited: in: : PMID: 21199320.
32. Smith B, Peterson K, Fu R, McDonagh M, Thakurta S. Drug Class Review: Drugs for Fibromyalgia: Final Original Report. Portland (OR); 2011.
33. Uçeyler N, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheum. 2008;59:1279–1298. doi: 10.1002/art.24000. Cited: in: : PMID: 18759260.
34. Perrot S, Javier R-M, Marty M, Le Jeunne C, Laroche F. Is there any evidence to support the use of anti-depressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies. Rheumatology (Oxford). 2008;47:1117–1123. doi: 10.1093/rheumatology/ken110. Cited: in: : PMID: 18445628.
35. Thorpe J, Shum B, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2:CD010585. doi: 10.1002/14651858.CD010585.pub2. Cited: in: : PMID: 29457627.
36. Sommer C, Häuser W, Alten R, Petzke F, Späth M, Tölle T, Uçeyler N, Winkelmann A, Winter E, Bär KJ. [Drug therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline]. Schmerz. 2012;26:297–310. doi: 10.1007/s00482-012-1172-2. Cited: in: : PMID: 22760463.
37. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Overview of Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain [Internet]. 2009. Disponível em: https://www.cadth.ca/anticonvulsants-serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-and-tricyclic-antidepressants-0.
38. Ramsberg J, Asseburg C, Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. PLoS One. 2012;7:e42003. doi: 10.1371/journal.pone.0042003. Cited: in: : PMID: 22876296.
39. National Institute for Health and Care. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings [Internet]. 2020. Available from:

https://www.nice.org.uk/guidance/cg173.
40. National Institute for Health and Care. Medicines optimisation in chronic pain [Internet]. 2019. Available from: https://www.nice.org.uk/advice/ktt21.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatório de médica psiquiatra (Evento1 - LAUDO8, pág. 1), trata-se de paciente com diagnóstico de transtorno depressivo e fibromialgia, em uso atualmente de pregabalina 150 mg/dia, escitalopram 20 mg/dia e duloxetina 60 mg/dia, mantendo boa resposta com estes medicamentos. Não há relato sobre tempo de duração do quadro e tratamento anteriormente empregados. Há também relatório de médica generalista (Evento 1 - LAUDO8, pág. 2), o que relata que paciente também está em uso de pramipexol, em uso contínuo, apresentando melhora clínica para o quadro do CID 10 G258 (Outras doenças extrapiramidais e transtornos dos movimentos, especificados). No entanto, não há relato do quadro específico ou dos sintomas clínicos, bem como não há especificando tempo de evolução deste quadro e tratamento já empregados. Neste contexto, paciente pleiteia obter de forma jurisdicional todos os referidos medicamentos. Esta nota versará sobre o uso da duloxetina no tratamento do transtorno depressivo e da fibromialgia.
O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição prevalente e incapacitante (1). Pesquisas comunitárias, realizadas em 14 países diferentes, estimam que a prevalência ao longo da vida, de transtornos depressivos unipolares, seja de 12% (2). Atualmente, TDM representa a segunda principal causa de incapacidade nos Estados Unidos (3). Além disso, o TDM é altamente recorrente: após recuperação de um episódio, a taxa estimada de recorrência em dois anos é superior a 40% e, depois de dois episódios, o risco de recorrência em cinco anos é de aproximadamente 75% (4). Dessa forma, a cura é improvável, em especial em casos de refratariedade a tratamentos prévios. Para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria dos seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, baixa energia, baixa concentração, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (5).
Para o tratamento de depressão almeja-se a remissão dos sintomas depressivos. Em geral, mensura-se a severidade dos sintomas por meio da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). Valores menores ou igual a sete são considerados remissão da doença, enquanto que uma redução superior a 50% do escore sinaliza resposta ao tratamento (6) .
Recomenda-se tratamento farmacológico apenas no TDM moderado ou grave (7). Para casos de TDM leve, sugere-se exclusivamente psicoterapia. Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, servem no tratamento de TDM moderado à grave (8). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (9), citalopram (10), duloxetina (11), escitalopram (9), imipramina (10), mirtazapina (12), paroxetina (13), sertralina (14), entre outros. Tendo em vista as inúmeras alternativas disponíveis, diretrizes internacionais recomendam a seleção de antidepressivos conforme perfil de efeitos adversos e potenciais interações medicamentosas, ambos individualizados ao paciente (1,15).
Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (15). Nesse ponto, é interessante frisar que, de forma a diagnosticar refratariedade ao tratamento, deve-se utilizar dose otimizada por período de tempo mínimo (entre duas e seis semanas). Na ausência de resposta, pode-se aumentar a

dose dentro dos limites terapêuticos (7,15). Após aumento para dose máxima tolerada, opta-se entre a troca de antidepressivo (preferencialmente por antidepressivos de classes diferentes) ou a adição de um fármaco que potencialize a ação antidepressiva (como o lítio, disponível pelo SUS). Em caso de depressão refratária, é possível utilizar a combinação de antidepressivos (por exemplo, amitriptilina e fluoxetina).
Em paralelo, a fibromialgia é caracterizada pela dor musculoesquelética crônica difusa de origem desconhecida. Costuma ser desencadeada por um conjunto de fatores físicos e emocionais e é comumente acompanhada por sintomas de fadiga, dificuldades cognitivas, transtornos do sono e sintomas psiquiátricos, em especial, depressão (16,17). Estima-se que a prevalência desta condição na América do Norte e Europa esteja entre 0,5 a 5,8%.
Não há um diagnóstico objetivo para fibromialgia; este é realizado a partir de critérios de exclusão de condições análogas, como síndromes neurológicas e depressão. Tampouco há um consenso quanto ao seu tratamento, entretanto existem protocolos e diretrizes de associações nacionais e internacionais, embora nem sempre consoantes (18,19). O que se sabe é que seu tratamento requer uma abordagem multidisciplinar com a combinação de intervenções não-farmacológicas e farmacológicas. O uso de medicamentos para a dor tem como objetivo controlar o sintoma, permitindo que o paciente possa desempenhar suas atividades do dia-a-dia com maior qualidade e, especialmente, que possa dedicar-se à prática de exercícios físicos, até então o tratamento mais eficaz para a condição.
Em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dor Crônica, publicado em 2012, recomenda-se o uso de antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina) e de anticonvulsivantes (especificamente a gabapentina) no tratamento de dor crônica (20). De fato, medicamentos antidepressivos (como a duloxetina e a amitriptilina) e anticonvulsivantes (pregabalina e gabapentina), além de analgésicos potentes (como codeína e tramadol), são comumente utilizados no manejo dos sintomas de fibromialgia (21).

Tecnologia 260789-C

CID: M79.7 - Fibromialgia

Diagnóstico: Fibromialgia.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: PREGABALINA

Via de administração: VO

Posologia: Pregabalina 75mg - Tomar 1 cp 2x ao dia.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: PREGABALINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Sim, para o tratamento de fibromialgia têm-se amitriptilina, fluoxetina, carbamazepina, nortriptilina e gabapentina, além de ciclobenzaprina e outras opções analgésicas como codeína. Há também agentes antidepressivos fornecidos pelo SUS, como fluoxetina, amitriptilina e sertralina (7).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PREGABALINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PREGABALINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PREGABALINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A pregabalina atua como um neuromodulador, conectando-se a canais de cálcio localizados em inúmeras regiões do cérebro e da medula espinhal. Dessa forma, inibe a liberação de neurotransmissores excitatórios que são importantes na produção e transmissão de estímulos dolorosos. A pregabalina foi sintetizada como um análogo lipofílico do ácido gama aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC), de forma a facilitar sua difusão, através da barreira hematoencefálica, ao SNC (8,9). A dose terapêutica para o tratamento da dor fibromiálgica varia entre 300 a 600mg/dia (6).
Em revisão sistemática que incluiu ensaios clínicos que avaliaram a efetividade e segurança da pregabalina ou gabapentina versus placebo no tratamento da fibromialgia, não foi encontrada diferença na magnitude da proporção de pacientes que se beneficiaram com o uso dos diferentes fármacos para o desfecho fadiga, humor deprimido ou ansiedade (10). Para os desfechos dor, sono e qualidade de vida, a magnitude do benefício do uso da pregabalina foi marginalmente superior, reduzindo aproximadamente um ponto na escala de dor com 11 pontos na comparação com gabapentina. Em relação à segurança da pregabalina versus placebo, o número necessário para causar dano (NNH), calculado considerando os pacientes que abandonaram o tratamento com pregabalina por eventos adversos foi de 9,5, variando entre 7,6 e 12,8. Os eventos adversos que levaram ao abandono incluem tontura, sonolência, aumento de peso e piora no desempenho cognitivo.
Em uma segunda revisão sistemática que avaliou a eficácia de diferentes tratamentos farmacológicos no manejo da dor fibromiálgica, incluindo gabapentina e pregabalina, quando considerado como desfecho a redução de 30% do sintoma dor, não foi observada diferença estatística entre os tratamentos, com risco relativo de 1,21 (IC95% 0,79 a 1,81) se considerada pregabalina 300 mg/dia, e 1,06 (IC95% 0,69 a 1,61) se considerada pregabalina 450 mg/dia (11). Ainda, foi avaliada diferença no risco de descontinuidade do tratamento como consequência dos eventos adversos. Para este desfecho, o risco relativo da comparação entre as duas alternativas terapêuticas também não mostrou diferença, sendo estimado em 1,03 (IC95% 0,51 a 1,91) se considerada pregabalina 300 mg/dia, e 0,79 (IC95% 0,40 a 1,43) se considerada pregabalina 450 mg/dia. Ou seja, não foi identificada diferença em relação à alternativa disponível no sistema público.
Em revisão sistemática do grupo Cochrane foram incluídos ensaios clínicos randomizados, duplos-cego, com duração mínima de duas semanas, avaliando o uso da pregabalina no tratamento de dor crônica neuropática (12). No total, foram incluídos 45 ensaios clínicos randomizados, totalizando 11.906 pacientes com neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética dolorosa ou dor neuropática mista. Considerando-se pacientes com dor neuropática central, a pregabalina mostrou-se mais eficaz do que o placebo, representado por um risco relativo (RR) de 1,6 (IC95% 1,3 a 2,0) para o desfecho redução de 30% da dor e 1,7 (IC95% 1,2 a 2,3) para redução de 50% da dor. Sonolência (32%) e tontura (23%) foram os eventos adversos mais pronunciados.
Por fim, também no contexto da dor neuropática, em metanálise executada pelo governo canandese encontrou-se para o desfecho redução de 50% do sintoma dor, número necessário

para tratar (NNT) de 3,9 para antidepressivos tricíclicos, de 4,6 para anticonvulsivantes (classe na qual está a pregabalina) e 5,7 para inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRN) (13). Cabe lembrar que quanto menor o NNT, maior o benefício. Ademais, as taxas de abandono devido a reações adversas foram equivalentes entre antidepressivos tricíclicos (12,3%), anticonvulsivantes (11,7%) e IRSN (12,0%).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
PREGABALINA	75 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 30	26	R$ 33,28	R$ 865,28

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O medicamento pregabalina é produzido por inúmeras empresas. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em agosto de 2024, selecionou-se alternativa de menor custo. Com estes dados e com os dados informados pelo prescritor foi construída a tabela acima estimando o custo para um ano de tratamento.
Em análise adequada à realidade brasileira, a CONITEC estimou um impacto orçamentário de R$ 545 milhões a R$ 2 bilhões se incorporada a pregabalina no tratamento de fibromialgia (6).
Análise de custo-efetividade do governo canadense avaliou alternativas para manejo de dor crônica neuropática (pregabalina, gabapentina, amitriptilina, carbamazepina, tramadol e duloxetina) (14). O uso de antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) foi responsável pela resposta clínica mais significativa, seguidos por anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina) e, em último lugar, por ISRN (duloxetina). Em paralelo, antidepressivos tricíclicos (amitriptilina) mostraram-se menos custosos, seguidos pelos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (duloxetina) e, em último lugar, pelos anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina). Por fim, fez-se a especulação de que, se 1% da população canadense com dor neuropática (25,3 milhões de adultos) for elegível para tratamento farmacológico, o governo teria de fornecer medicamento a 250.000 pessoas. Caso metade delas de fato obtivesse tratamento fornecido pelo governo, antidepressivos tricíclicos representariam o gasto de US$ 107 milhões por ano ao Canadá; inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (duloxetina) elevariam para $ 171 milhões os gastos anuais; e anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina e carbamazepina), para US $ 239 milhões.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Eficácia equivalente à gabapentina, alternativa disponível no SUS.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: PREGABALINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar da pregabalina ser uma alternativa eficaz no manejo da dor fibromiálgica, a evidência científica disponível aponta para benefício do uso apenas quando é comparada a placebo. Não foi observado benefício clinicamente relevante quando comparada a tratamento ativo, esperando-se eficácia equivalente à gabapentina, disponível no SUS. Mesmo que fosse comprovada a superioridade da pregabalina em relação às alternativas disponíveis no sistema público, esse benefício deveria ser de grande magnitude para justificar seu custo elevado em relação às opções com acesso através do SUS. Dessa forma, ratificamos o parecer desfavorável à incorporação da pregabalina para o tratamento de fibromialgia, publicado recentemente pela CONITEC (6).

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:
1. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Pathogenesis of fibromyalgia [Internet]. [Internet]. 2023. Available from: ttps://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-fibromyalgia?search=Pathogenesis%20of%20fibromyalgia%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
2. Goldenberg DL, Schur PH, Romain PL. Initial treatment of Fibromyalgia [Internet]. Uptodate. 2020. Available from: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-fibromyalgia-in-adults?search=pregabalina&source=search_result&selectedTitle=4~139&usage_type=default&display_rank=3.
3. Kia S, Choy E. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. Biomedicines. 2017;5:20.
4. Heymann RE, Paiva E dos S, Helfenstein Junior M, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR, Paula AP, Althoff AC, Souza EJ do R, Neubarth F. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. Revista brasileira de reumatologia. 2010;50:56–66.
5. Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, Turner J, Collinsworth G, Gettys TW, Grewal JS, Garnovskaya MN. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. Pharmacology & therapeutics. 2001;92:179–212.
6. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório para a sociedade: Pregabalina para o tratamento da dor neuropática e de fibromialgia. [Internet]. 2021. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/Sociedade/20210804_resoc271_pregabalina_dor_fibromialgia_final.pdf.
7. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ficha técnica sobre medicamentos: venlafaxina para tratamento de depressão. [Internet]. 2016. Available from: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Venlafaxina_Depressao_29setj2016.pdf.
8. Feng MR, Turluck D, Burleigh J, Lister R, Fan C, Middlebrook A, Taylor C, Su T. Brain microdialysis and PK/PD correlation of pregabalin in rats. European journal of drug metabolism and pharmacokinetics. 2001;26:123–128.
9. Attal N, Cruccu G, Baron R al, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. European journal of neurology. 2010;17:1113-e88.
10. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin–a meta-analysis of randomized controlled trials. PAIN®.

2009;145:69–81.
11. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta?analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. Pain practice. 2011;11:516–527.
12. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Overview of Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain [Internet]. 2009. Available from: https://www.cadth.ca/anticonvulsants-serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-and-tricyclic-antidepressants-0.
14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain: A Meta-Analysis and Economic Evaluation [Internet]. 2009. Available from: https://www.cadth.ca/anticonvulsants-serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-and-tricyclic-antidepressants-0.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatório de médica psiquiatra (Evento1 - LAUDO8, pág. 1), trata-se de paciente com diagnóstico de transtorno depressivo e fibromialgia, em uso atualmente de pregabalina 150 mg/dia, escitalopram 20 mg/dia e duloxetina 60 mg/dia, mantendo boa resposta com estes medicamentos. Não há relato sobre tempo de duração do quadro e tratamento anteriormente empregados. Há também relatório de médica generalista (Evento 1 - LAUDO8, pág. 2), o que relata que paciente também está em uso de pramipexol, em uso contínuo, apresentando melhora clínica para o quadro do CID 10 G258 (Outras doenças extrapiramidais e transtornos dos movimentos, especificados). No entanto, não há relato do quadro específico ou dos sintomas clínicos, bem como não há especificando tempo de evolução deste quadro e tratamento já empregados. Neste contexto, paciente pleiteia obter de forma jurisdicional todos os referidos medicamentos. Esta nota versará sobre o uso da pregabalina na fibromialgia.
A fibromialgia é caracterizada pela dor musculoesquelética crônica difusa de origem desconhecida (1). Costuma ser desencadeada por um conjunto de fatores físicos e emocionais. É comumente acompanhada por sintomas de fadiga, dificuldades cognitivas, transtornos do sono e sintomas psiquiátricos, em especial, depressão (1,2). Estima-se que a prevalência desta condição na América do Norte e Europa esteja entre 0,5 a 5,8%. Não há um diagnóstico objetivo para fibromialgia; este é realizado a partir de critérios de exclusão de condições análogas, como síndromes neurológicas e depressão. Tampouco há um consenso quanto ao seu tratamento, entretanto existem protocolos e diretrizes de associações nacionais e internacionais, embora nem sempre consoantes (3). O que se sabe é que seu tratamento requer uma abordagem multidisciplinar com a combinação de tratamentos não-farmacológicos e farmacológicos. O uso de medicamentos para a dor tem como objetivo controlar o sintoma, permitindo que o paciente possa desempenhar suas atividades do dia-a-dia com maior qualidade e, especialmente, que possa dedicar-se à prática de exercícios físicos, até então o tratamento mais eficaz para a condição (3,4).
Serotonina e noradrenalina são neurotransmissores conhecidos pela sua participação no mecanismo da dor crônica. Pacientes com fibromialgia têm baixa concentração de serotonina e triptofano, seu precursor, justificando o uso de medicamentos antidepressivos no manejo dos

seus sintomas (5). Uma segunda alternativa terapêutica para o manejo da dor crônica são os anticonvulsivantes, com atividade no sistema GABA, cujo efeito analgésico está ligado à sua capacidade de se ligar a canais de cálcio dependentes de voltagem no sistema nervoso central, inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios que são importantes na produção e transmissão de estímulos dolorosos (3).

Tecnologia 260789-D

CID: F33.1 - Transtorno depressivo recorrente, episódio atual moderado

Diagnóstico: Transtorno depressivo recorrente, episódio atual moderado.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Via de administração: VO

Posologia: Oxalato de escitalopram 20mg - Tomar 1 comprimido 1x ao dia.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Sim. Estão disponíveis clomipramina, amitriptilina, nortriptilina, sertralina e fluoxetina (19). A sertralina é um medicamento incluído no Programa de Medicamentos Especiais da Assistência Farmacêutica do Estado do Rio Grande do Sul, cuja obtenção dá-se via processo administrativo.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O escitalopram é um antidepressivo pertencente à classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) (9). Atualmente, é indicado no tratamento de TDM, de transtorno de pânico, de transtorno de ansiedade generalizada e de transtorno obsessivo-compulsivo nas doses de 10 a 20 mg ao dia.
Uma meta-análise, do grupo Cochrane, avaliou a eficácia e tolerabilidade do escitalopram em comparação a outros antidepressivos no tratamento de TDM moderado à grave (11). Quatorze estudos compararam o escitalopram com outro ISRS e oito compararam o escitalopram com um agente antidepressivo mais recente (venlafaxina, bupropiona e duloxetina). O desempenho do escitalopram não diferiu das alternativas disponíveis no SUS (fluoxetina e sertralina) nos principais desfechos avaliados: número de pacientes que responde ao tratamento (OR=0,81, IC95%=0,60-1,10, P=0,17, três estudos com o total de 783 participantes para fluoxetina; e OR=1,06, IC95%=0,73-1,53, P=0,76, dois estudos somando 489 participantes para sertralina);

número de interrupções por ineficácia (OR=0,57, IC95%=0,15-2,15, P=0,41, quatro estudos somando 813 participantes para fluoxetina e OR=3,09, IC95%=0,32-30,08, P=0,33, um estudo com 274 participantes para sertralina); número de interrupções por efeitos adversos (OR=0,75, IC95%=0,44-1,28, P=0,29, quatro estudos no total de 813 participantes para fluoxetina e OR=1,08, IC95%=0,35-3,37, P=0,89, dois estudos com 489 participantes para sertralina) e número de eventos adversos (OR=0,80, IC95%=0,59-1,07, P=0,13, quatro estudos com 804 participantes para fluoxetina e OR=0,62, IC95%=0,33-1,19, P=0,15, dois estudos totalizando 483 participantes para sertralina).

Nessa linha, uma meta-análise comparou eficácia de múltiplos antidepressivos no tratamento de TDM (20). Para isso, foram incluídos 117 ensaios clínicos randomizados, totalizando 25.928 participantes, acerca de 12 antidepressivos (bupropiona, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnaciprano, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina). Escitalopram mostrou-se mais eficaz que a fluoxetina (OR=1,32, 95%IC=1,12-1,55) e igualmente eficaz a sertralina (OR=1,06, 95%IC=0,88-1,27). Novamente, escitalopram, sertralina e fluoxetina foram igualmente tolerados.

Por fim, mais recentemente, uma meta-análise comparou a eficácia e tolerabilidade de 21 antidepressivos no manejo de TDM (10). Foram identificados 522 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 116.477 participantes. Em termos de eficácia, todos os antidepressivos foram mais eficazes do que o placebo. A amitriptilina, antidepressivo da classe dos tricíclicos disponibilizado pelo SUS, mostrou-se mais eficaz do que os demais fármacos (OR=2,13, 95%IC=1,89-2,41). Novamente, o escitalopram foi considerado superior à fluoxetina (OR=1,34, 95%IC=1,11-1,61) e tão eficaz quanto a sertralina (OR=1,20, 95%IC=0,97-1,48). Em contrapartida, não houve diferenças em tolerabilidade entre escitalopram, fluoxetina e sertralina.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
OXALATO DE ESCITALOPRAM	20 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PE/PVDC TRANS X 30	13	R$ 52,13	R$ 677,69

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O escitalopram é comercializado no Brasil por inúmeras empresas. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em agosto de 2024 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo de um ano de tratamento considerando o medicamento de menor custo.

Não foram encontrados estudos de custo-efetividade comparando escitalopram com alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de TDM. Contudo, o Instituto Nacional para Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence ou NICE), do governo britânico, recomenda que se prescreva sertralina como primeira linha por

ser a opção com melhor custo-efetividade (21). De fato, em análise crítica das meta-análises descritas acima, divulgada em 2020, a Agência Canandese de Drogas e Tecnologias (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ou CADTH), afirmou que "todos os tratamentos disponíveis atualmente, independentemente da novidade e do preço, são provavelmente iguais e podem ser usados para pacientes com TDM" (22).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Resposta ou remissão do TDM com eficácia equiparável às alternativas disponíveis pelo SUS.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: OXALATO DE ESCITALOPRAM

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O escitalopram é um fármaco eficaz e seguro no tratamento de TDM. Contudo, o tratamento de TDM no sistema de saúde público baseia-se na sequência: tratamento de primeira linha com antidepressivo inibidor seletivo da recaptação de serotonina (por exemplo, fluoxetina ou sertralina) ou com antidepressivo tricíclico (como a amitriptilina ou a nortriptilina); caso não haja resposta suficiente depois de tempo mínimo de uso (em até 12 semanas), sugere-se aumento da dose (9). Diante da resposta ineficaz, recomenda-se a troca entre fármacos (por exemplo, de inibidor seletivo da recaptação de serotonina para antidepressivo tricíclico). Ainda que comprovada a refratariedade, restam antidepressivos tricíclicos (como a amitriptilina ou a nortriptilina), bem como o acréscimo de lítio, medicamento disponível pelo SUS. Caso se mantenha a ausência de resposta, pode-se combinar inibidor seletivo da recaptação de serotonina, antidepressivo tricíclico e lítio.
No caso em tela, portanto, não há elementos que indiquem que foram esgotadas as opções medicamentosas disponibilizadas no SUS, de acordo com as informações constantes nos documentos médicos disponíveis.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment - UpToDate [Internet]. [citado 22 de fevereiro de 2023]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment
2. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, McLaughlin KA, Green JG, Russo LJ, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. Archives of general psychiatry. 2011;68(1):90–100.
3. Ministério da Saúde. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigitel/vigitel-brasil-2021-estimativas-sobre-frequencia-e-distribuicao-sociodemografica-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas?mc_cid=146d3b8dbb&mc_eid=6c3e7d5628
4. Murray CJ, Abraham J, Ali MK, Alvarado M, Atkinson C, Baddour LM, et al. The state of US

health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. Jama. 2013;310(6):591–606.
5. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. American Journal of Psychiatry. 2000;157(2):229–33.
6. Crocq M, Guelfi J, Boyer P, Pull C, Erpelding M. American psychiatric association, DSM-5: manuel diagnos tique et statistique des troubles mentaux. 2013;
7. Sopko Jr MA, Ehret MJ, Grgas M. Desvenlafaxine: another “me too” drug? Annals of Pharmacotherapy. 2008;42(10):1439–46.
8. Freire MÁ, Figueiredo VLM de, Gomide A, Jansen K, Silva RA da, Magalhães PV da S, et al. Escala Hamilton: estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. Jornal Brasileiro de Psiquiatria. 2014;63(4):281–9.
9. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Psicofármacos-: Consulta Rápida. Artmed Editora; 2015.
10. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Focus. 2018;16(4):420–9.
11. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009;(2).
12. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 11 de julho de 2012;(7):CD006534.
13. Girardi P, Pompili M, Innamorati M, Mancini M, Serafini G, Mazzarini L, et al. Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2009;24(3):177–90.
14. Undurraga J, Tondo L, Schalkwijk S, Vieta E, Baldessarini RJ. Re-analysis of the earliest controlled trials of imipramine. Journal of affective disorders. 2013;147(1–3):451–4.
15. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011;(12).
16. Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. Cmaj. 2008;178(3):296–305.
17. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010;(1).
18. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. The Canadian Journal of Psychiatry. 2016;61(9):540–60.
19. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ficha Técnica de Medicação: Escitalopram para Tratamento de Depressão. [Internet]. 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Escitalopran_Depressao_29set2016.pdf
20. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. The lancet. 2009;373(9665):746–58.
21. National Institute for Health and Care Excellence. First-choice antidepressant use in adults with depression or generalised anxiety disorder [Internet]. 2015. Disponível em: https://www.nice.org.uk/advice/ktt8
22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Drugs for Major

Depression Disorder [Internet]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/he0022-major-depressive-disorder-critical-appraisal.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatório de médica psiquiatra (Evento1 - LAUDO8, pág. 1), trata-se de paciente com diagnóstico de transtorno depressivo e fibromialgia, em uso atualmente de pregabalina 150 mg/dia, escitalopram 20 mg/dia e duloxetina 60 mg/dia, mantendo boa resposta com estes medicamentos. Não há relato sobre tempo de duração do quadro e tratamento anteriormente empregados. Há também relatório de médica generalista (Evento 1 - LAUDO8, pág. 2), o que relata que paciente também está em uso de pramipexol, em uso contínuo, apresentando melhora clínica para o quadro do CID 10 G258 (Outras doenças extrapiramidais e transtornos dos movimentos, especificados). No entanto, não há relato do quadro específico ou dos sintomas clínicos, bem como não há especificando tempo de evolução deste quadro e tratamento já empregados. Neste contexto, paciente pleiteia obter de forma jurisdicional todos os referidos medicamentos. O presente parecer técnico versará sobre a utilização de escitalopram no tratamento de Transtorno Depressivo Maior.
O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição prevalente e incapacitante (1). Pesquisas comunitárias, realizadas em 14 países diferentes, estimam que a prevalência ao longo da vida de transtornos depressivos unipolares é de 12% (2). Em 2022, a Pesquisa Vigitel, promovida pelo Ministério da Saúde, apontou Porto Alegre como a capital brasileira com maior número de pessoas vivendo com depressão: 17,5 casos a cada 100.000 habitantes (3). Atualmente, TDM representa a segunda principal causa de incapacidade nos Estados Unidos (4). Além disso, o TDM é altamente recorrente: após recuperação de um episódio, a taxa estimada de recorrência em dois anos é superior a 40% e, depois de dois episódios, o risco de recorrência em cinco anos é de aproximadamente 75% (5) Para diagnóstico de TDM é necessário, pelo menos, duas semanas com humor deprimido ou anedonia acompanhada da maioria dos seguintes sintomas: insônia ou hipersonia, mudança no apetite ou peso, retardo psicomotor ou agitação, baixa energia, baixa concentração, pensamentos de inutilidade ou culpa e pensamentos recorrentes sobre morte ou suicídio (6)
Para o tratamento de depressão, almeja-se a remissão dos sintomas depressivos (7). Em geral, mensura-se a severidade dos sintomas por meio da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). Valores menores ou igual a sete são considerados remissão da doença, enquanto que uma redução superior a 50% do escore sinaliza resposta ao tratamento.
O tratamento farmacológico é indicado para pacientes com diagnóstico de TDM moderado a grave (9). Diversos antidepressivos, de diferentes mecanismos de ação, servem no tratamento de TDM (10). De fato, metanálises de ensaios clínicos randomizados demonstram eficácia de amitriptilina (11) citalopram (12) duloxetina (13), escitalopram (11), imipramina (14), mirtazapina (15), paroxetina (16), sertralina (17), entre outros.
Tendo em vista as inúmeras alternativas disponíveis, diretrizes internacionais recomendam a seleção de antidepressivos conforme perfil de efeitos adversos e potenciais interações medicamentosas, ambos individualizados ao paciente (18). Fármacos recomendados como primeira linha de tratamento de TDM estão disponíveis pelo SUS (por exemplo, sertralina e fluoxetina) (18). Nesse ponto, é interessante frisar que, de forma a diagnosticar refratariedade ao tratamento, deve-se utilizar dose otimizada por período de tempo mínimo (entre duas e seis semanas). Na ausência de resposta, pode-se aumentar a dose dentro dos limites terapêuticos

(9,18). Após aumento para dose máxima tolerada, opta-se entre a troca de antidepressivo (preferencialmente por antidepressivos de classes diferentes) ou a adição de um fármaco que potencialize a ação antidepressiva (como o lítio, disponível pelo SUS). Em caso de depressão refratária, é possível utilizar a combinação de antidepressivos (por exemplo, amitriptilina e fluoxetina).