Nota Técnica 347591

Data de conclusão: 14/05/2025 14:42:01

Paciente

Idade: 42 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 347591-A

CID: Q79.6 - Síndrome de Ehlers-Danlos

Diagnóstico: Síndrome de Ehlers-Danlos

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 CICLOBENZAPRINA

Via de administração: VO

Posologia: Cloridrato de ciclobenzaprina 10mg, 1cp manhã e 1cp à noite. Uso contínuo.

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 CICLOBENZAPRINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, há fluoxetina, amitriptilina, sertralina e gabapentina, além de analgésicos, antinflamatórios não esteroidais e benzodiazepínicos [6].

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE CICLOBENZAPRINA

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 CICLOBENZAPRINA

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 CICLOBENZAPRINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Ciclobenzaprina é um medicamento relaxante muscular, que age por meio do antagonismo central a receptores de serotonina [7,8]. Apresenta estrutura química próxima aos antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina. Foi, inicialmente, desenvolvido para atuar como antidepressivo [9]. Atualmente, contudo, é indicado no tratamento de espasmos muscular e comumente utilizado no tratamento agudo da dor, ao longo de duas a três semanas, em doses de 20 a 60 mg ao dia [7,8]. Seus principais eventos adversos são sonolência, letargia, taquicardia sinusal (batimento cardíaco acelerado), agitação, hipertensão e hipotensão [10,11].
Revisão sistemática, publicada em 2020, avaliou a eficácia de tratamentos não-opioides para dor [12]. Foram identificados 185 ensaios clínicos randomizados e cinco revisões sistemáticas. Dentre eles, apenas um estudo avaliou a ciclobenzaprina [13]. Trata-se de um ensaio clínico, duplo-cego, incluindo 208 participantes, que comparou a ciclobenzapina 30 mg ao dia, a amitriptilina 50 mg ao dia e placebo. Depois de 24 semanas de tratamento, não se verificou diferença estatisticamente significativa em eficácia no alívio de dor, insônia e fadiga entre os grupos. Contudo, 13 dos 82 participantes (16%) tratados com ciclobenzaprina deixaram o estudo devido a eventos adversos em comparação com 2 de 42 pacientes (5%) em uso de placebo. A sonolência diurna (3,7% versus 2,4%) e tontura (6,1% versus 2,4%) foram os principais eventos adversos associados à ciclobenzaprina, em comparação com placebo.
Revisão sistemática comparou o uso de ciclobenzaprina com clonazepam ou placebo para o manejo de dores miofasciais, que são um tipo de dor muscular transmitida a partir de pontos gatilho [14]. Foram encontrados apenas dois estudos, em um destes, com 41 participantes, foi comparado o uso da ciclobenzaprina com o clonazepam e com o placebo. Os participantes que tomaram ciclobenzaprina tiveram pequena melhora na intensidade da dor em comparação com aqueles que tomaram clonazepam, diferença média (DM) -0,25 (IC 95%, -0,41 a -0,09; valor P 0,002) e placebo, DM -0,25 (IC 95%, 0,41 a -0,09; valor P 0,002). O outro estudo, com 38 participantes, comparou ciclobenzaprina com infiltração de lidocaína. Trinta dias após o tratamento houve diferenças estatisticamente não significativas entre os grupos de comparação, favorecendo a infiltração de lidocaína, para a média da dor global, DM 0,90 (IC 95% -0,35 a 2,15, valor P 0,16), e para a média da dor à digital compressão, DM 0,60 (IC 95% -0,55 a 1,75, valor P 0,30). Os autores concluíram que não há evidências suficientes para apoiar o uso de ciclobenzaprina para o tratamento de dores miofasciais.
A eficácia da ciclobenzaprina comparada ao diazepam foi avaliada no tratamento de síndromes de dor intratável com espasmo muscular [15]. Após duas semanas de tratamento, os 16 pacientes no grupo da ciclobenzaprina mostraram uma melhora geral nas variáveis ??de dor, assim como os 16 pacientes no grupo do diazepam. Entre os efeitos adversos relatados, boca seca devido à ação anticolinérgica da ciclobenzaprina e graus leves de sonolência foram encontrados com mais frequência do que com o diazepam ou placebo.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
CLORIDRATO DE CICLOBENZAPRI	10 MG COM REV CT BL AL PLAS	25	R$ 17,12	R$ 428,00

NA TRANS X 30

* 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 à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em julho de 2024, selecionou-se as alternativas de menor custo. Com base na prescrição juntada ao processo foi elaborada a tabela de custo acima.
Não foi encontrada análise de custo-efetividade adaptada ao contexto do SUS.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: alívio de dores crônicas e miofasciais sem evidência de superioridade com relação às alternativas disponíveis no SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE CICLOBENZAPRINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências apontam que a ciclobenzaprina tem igual eficácia de outros medicamentos disponíveis no SUS tanto para tratamento da dor crônica quanto no seu uso como relaxante muscular. Além disso, ainda não há evidência científica suficiente capaz de garantir a eficácia e a segurança da ciclobenzaprina, especialmente quando utilizada por longo período de tempo.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Overview of the management of Ehlers-Danlos syndromes - UpToDate [Internet]. [citado 24 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-ehlers-danlos-syndromes?search=erhlos%20danlos&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
2. Ministério Da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica [Internet]. [Internet]. 2012. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dor-cronica-2012.pdf
3. Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. Lancet Lond Engl. 25 de junho de 2011;377(9784):2226–35.
4. Rosenquist M, Ellen W. Overview of the treatment of chronic non-cancer pain. UpToDate Walth MA Accessed Sept. 2019;26.

5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ficha técnica sobre medicamentos: gabapentina para tratamento de dor neuropática em adultos. [Internet]. 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/gabapentina_dor_cronica.pd.
6. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ficha técnica sobre medicamentos: venlafaxina para tratamento de depressão. [Internet]. 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Venlafaxina_Depressao_29setj2016.pdf
7. Cimolai N. Cyclobenzaprine: a new look at an old pharmacological agent. Expert Rev Clin Pharmacol. 2009;2(3):255–63.
8. Commissiong JW, Karoum F, Reiffenstein RJ, Neff NH. Cyclobenzaprine: a possible mechanism of action for its muscle relaxant effect. Can J Physiol Pharmacol. 1981;59(1):37–44.
9. De Lee J, Rockwood C. Skeletal muscle spasm and a review of muscle relaxants. Curr Ther Res-Clin Exp. 1980;27(1):64–74.
10. Turturro MA, Frater CR, D'Amico FJ. Cyclobenzaprine with ibuprofen versus ibuprofen alone in acute myofascial strain: a randomized, double-blind clinical trial. Ann Emerg Med. 2003;41(6):818–26.
11. Kobayashi H, Hasegawa Y, Ono H. Cyclobenzaprine, a centrally acting muscle relaxant, acts on descending serotonergic systems. Eur J Pharmacol. 1996;311(1):29–35.
12. McDonagh MS, Selph SS, Buckley DI, Holmes RS, Mauer K, Ramirez S, et al. Nonopioid pharmacologic treatments for chronic pain. 2020;
13. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, Mccain GA, Bykerk VP, et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. Arthritis Rheum Off J Am Coll Rheumatol. 1994;37(1):32–40.
14. Leite FMG, Atallah AN, El Dib R, Grossmann E, Januzzi E, Andriolo RB, et al. Cyclobenzaprine for the treatment of myofascial pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 8 de julho de 2009;2009(3):CD006830.
15. Brown BR, Womble J. Cyclobenzaprine in intractable pain syndromes with muscle spasm. JAMA. 8 de setembro de 1978;240(11):1151–2.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A paciente possui diagnóstico de Síndrome de Ehlers- Danlos desde 2022, confirmado a partir de sinais clínicos e radiológicos (Evento 1, Atestmed6 e Atestmed7). A paciente apresentava repetidas síncopes, cefaléia persistente, dores articulares, fadiga extrema e náuseas. Em laudo são descritos exames ecográficos e radiológicos que demonstram regurgitação da válvula mitral, espondilose protrusiva e retificação da curvatura fisiológica da coluna cervical, ombros e joelhos com degeneração precoce. Exame dinâmico utilizando a escala Beighton para medida de hipermobilidade articular constatou a hipermobilidade da paciente pontuando 9 (valor máximo), sendo este exame dado como conclusivo para o diagnóstico de Síndrome de Ehler-Danlos. Como comorbidades à síndrome, a paciente apresenta quadro de gastroparesia, constipação crônica e dor crônica. A presente nota versará sobre o pleito de ciclobenzaprina para tratamento de dor crônica e como relaxante muscular no contexto da síndrome de Ehler-Danlos.
A síndrome de Ehlers-Danlos refere-se a um grupo de doenças genéticas relativamente raras, que acometem o tecido conjuntivo, ou seja, causam prejuízo ao tecido de sustentação do organismo (por exemplo, a cartilagem e tecido ósseo) [1]. Possui a prevalência de 1 em cada 5.000 pessoas. As manifestações clínicas da síndrome de Ehlers-Danlos são heterogêneas e,

em geral, envolvem hipermobilidade das articulações, hiperextensibilidade da pele e fragilidade dos tecidos. As diferentes formas da doença são distinguidas entre si com base na história familiar do paciente e em critérios clínicos, incluindo o grau e a natureza do envolvimento da pele, das articulações, do esqueleto e do sistema vascular. Apesar de ser uma doença com base genética, o diagnóstico é predominantemente clínico [1] e não há cura para a síndrome de Ehlers-Danlos, apenas manejo dos sintomas.
É recomendado que pacientes com hipermobilidade articular sejam encaminhados para avaliação e tratamento de fisioterapia e terapia ocupacional; além de serem aconselhados sobre medidas para otimizar a função, aliviar os sintomas e prevenir lesões [1]. Estratégias preventivas para o manejo da dor com medicamentos não opióides desempenham um papel crucial na gestão da dor musculoesquelética, que pode evoluir para uma condição crônica e de difícil tratamento. A abordagem farmacológica da dor articular geralmente inclui o uso de paracetamol e, quando necessário, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).
De acordo com Protocolo Clínico e Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (PCDT) de dor crônica, elaborado pelo Ministério da Saúde em 2012, opções terapêuticas disponíveis no SUS para tratamento da dor neuropática englobam medicamentos antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos na maioria dos casos [2]. Recomenda-se a utilização de antidepressivos tricíclicos com destaque à amitriptilina, amplamente estudada e disponível pelo SUS [2–4]. Em caso de falha terapêutica, pode-se associar anticonvulsivantes. Nesse sentido, vale destacar que a gabapentina e a carbamazepina estão disponíveis pelo SUS [5]. Mais recentemente, debate-se sobre a utilização de anticonvulsivantes como primeira linha de tratamento [4].

Tecnologia 347591-B

CID: Q79.6 - Síndrome de Ehlers-Danlos

Diagnóstico: Síndrome de Ehlers-Danlos

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: BACLOFENO

Via de administração: VO

Posologia: baclofeno 10mg, 2 cp de 6/6h. Uso contínuo.

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: BACLOFENO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para o tratamento da dor associada há disponíveis analgésicos e antinflamatórios não esteroidais, além de benzodiazepínicos como diazepam para o tratamento de espasticidade muscular.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BACLOFENO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BACLOFENO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BACLOFENO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O baclofeno é um antiespástico de ação medular, com ação relaxante muscular. É um medicamento agonista dos receptores GABAb, atua inibindo a liberação de aminoácidos excitatórios, glutamato e aspartato e assim reduzindo os espasmos musculares [3].
Em busca realizada no banco de dados PubMed, em Julho de 2024, com as palavras-chave (baclofen) AND (Ehlers- Danlos) não foram encontrados estudos. Expandiu-se, então, a busca para (baclofen) AND (hypermobility). Novamente, não foram encontrados estudos de qualidade (ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas ou meta-análises).
Mesmo no contexto de estudos para o tratamento de espasticidade seu uso é controverso. As evidências sobre a eficácia dos antiespásticos orais em pacientes com doenças neurológicas progressivas são fracas e a incidência de efeitos adversos é alta [2,4].
Uma revisão sistemática analisou o uso de medicamentos anti espásticos orais no tratamento da espasticidade em pacientes com doenças neurológicas não progressivas (DNNP) [4]. Foram incluídos 12 estudos (469 pacientes) (6 sobre acidente vascular cerebral, 3 sobre doenças da medula espinhal e 3 sobre paralisia cerebral). A tizanidina foi avaliada em quatro ensaios (276 pacientes, 142 expostos), dantroleno em quatro (103, 93), baclofeno em três (70, 55), diazepam em dois (127, 76) e gabapentina em um (28, todos expostos). A maioria dos ensaios era de pequeno porte, de curta duração e sua qualidade metodológica era inadequada. Dez ensaios foram controlados com placebo e apenas dois foram comparações diretas entre medicamentos. As variáveis ??de resultados de eficácia foram heterogêneas. Apenas quatro relatórios descreveram a magnitude do efeito antiespástico. A incidência de efeitos adversos aos medicamentos (sonolência, sedação e fraqueza muscular) foi alta. O estudo concluiu que as evidências sobre a eficácia dos antiespásticos orais em pacientes com DNNP são fracas e não incluem avaliação da qualidade de vida dos pacientes. Se houver, a eficácia é marginal. As reações adversas aos medicamentos eram comuns.
As evidências sobre a utilidade de antiespásticos orais na espasticidade de origem não-neurológica, como da parte autora, é ainda mais limitada.
Na sua avaliação sobre a incorporação do baclofeno para o tratamento da espasticidade, a CONITEC analisou 9 estudos, sendo sete comparando o baclofeno com placebo e dois comparando o medicamento com diazepam [2]. Quando comparado ao placebo, apesar dos resultados de parte dos ECRs indicarem tendência de melhora com o baclofeno, a diferença de efeito não era estatisticamente significativa para certos desfechos.
Em relação ao diazepam, nenhum estudo demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os dois medicamentos no que diz respeito à melhora da espasticidade. Em um desses estudos [5], foram analisados 17 indivíduos com espasticidade. A soma das pontuações na escala de Ashworth, antes do estudo no grupo baclofeno foi de 76, e no grupo diazepam, 80. Após 4 semanas de estudo, a pontuação no grupo baclofeno foi 55, e no grupo diazepam foi 57, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
BACLOFENO	10 MG COM CT146 BL AL PLAS INC X 20		R$ 15,85	R$ 2.314,10

* 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 à tabela CMED, no site da ANVISA, realizada em julho de 2024 e com base na prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela de custo acima.
Modelo de custo-minimização do Relatório de Recomendação nº 715/2022 [2], no qual se considerou a mesma probabilidade de melhora da espasticidade do baclofeno oral mais terapia padrão e da terapia padrão isolada (faltam evidências de superioridade), foi observado aumento de custos com o baclofeno, da ordem de R$ 85,72 por paciente.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: possível redução do tônus muscular e espasticidade motora semelhante ao uso de diazepam, medicamento disponível pelo SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: BACLOFENO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Atualmente, não há evidência para embasar a prescrição de baclofeno no contexto da Síndrome de Ehlers-Danlos. Quando considerado o uso do baclofeno para tratamento de espasticidade, os estudos não foram capazes de demonstrar segurança e eficácia do medicamento. Além disso, na comparação com tratamento ativo e disponível no SUS (diazepam), não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos. Na avaliação da CONITEC o uso da tecnologia incrementa custos assistenciais sem agregar valor à saúde.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Overview of the management of Ehlers-Danlos syndromes - UpToDate [Internet]. [citado 24 de junho de 2024]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-ehlers-danlos-syndromes?search=erhlos%20danlos&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
2. Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação: Baclofeno para o tratamento da espasticidade [Internet]. 2022. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/05/1370199/20220317_relatorio_715_baclofenooral_espasticidade.pdf
3. Kent CN, Park C, Lindsley CW. Classics in Chemical Neuroscience: Baclofen. ACS Chem Neurosci. 17 de junho de 2020;11(12):1740–55.
4. Montané E, Vallano A, Laporte JR. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases: a systematic review. Neurology. 26 de outubro de 2004;63(8):1357–63.

5. From A, Heltberg A. A double-blind trial with baclofen (Lioresal) and diazepam in spasticity due to multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. fevereiro de 1975;51(2):158–66.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A paciente possui diagnóstico de Síndrome de Ehlers- Danlos desde 2022, confirmado a partir de sinais clínicos e radiológicos (Evento 1, Atestmed6 e Atestmed7). A paciente apresentava repetidas síncopes, cefaléia persistente, dores articulares, fadiga extrema e náuseas. Em laudo são descritos exames ecográficos e radiológicos que demonstram regurgitação da válvula mitral, espondilose protrusiva e retificação da curvatura fisiológica da coluna cervical, ombros e joelhos com degeneração precoce. Exame dinâmico utilizando a escala Beighton para medida de hipermobilidade articular constatou a hipermobilidade da paciente pontuando 9 (valor máximo), sendo este exame dado como conclusivo para o diagnóstico de Síndrome de Ehler-Danlos. Como comorbidades à síndrome, a paciente apresenta quadro de gastroparesia, constipação crônica e dor crônica, fono e fotofobia, além de câimbras frequentes e espasmos musculares. Nesse contexto, pleiteia o medicamento baclofeno.
A síndrome de Ehlers-Danlos refere-se a um grupo de doenças genéticas relativamente raras, que acometem o tecido conjuntivo, ou seja, causam prejuízo ao tecido de sustentação do organismo (por exemplo, a cartilagem e tecido ósseo) [1]. Possui a prevalência de 1 em cada 5.000 pessoas. As manifestações clínicas da síndrome de Ehlers-Danlos são heterogêneas e, em geral, envolvem hipermobilidade das articulações, hiperextensibilidade da pele e fragilidade dos tecidos. As diferentes formas da doença são distinguidas entre si com base na história familiar do paciente e em critérios clínicos, incluindo o grau e a natureza do envolvimento da pele, das articulações, do esqueleto e do sistema vascular. Apesar de ser uma doença com base genética, o diagnóstico é predominantemente clínico [1] e não há cura para a síndrome de Ehlers-Danlos, apenas manejo dos sintomas.
É recomendado que pacientes com hipermobilidade articular sejam encaminhados para avaliação e tratamento de fisioterapia e terapia ocupacional; além de serem aconselhados sobre medidas para otimizar a função, aliviar os sintomas e prevenir lesões [1]. Estratégias preventivas para o manejo da dor com medicamentos não opióides desempenham um papel crucial na gestão da dor musculoesquelética, que pode evoluir para uma condição crônica e de difícil tratamento. A abordagem farmacológica da dor articular geralmente inclui o uso de paracetamol e, quando necessário, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

Tecnologia 347591-C

CID: Q79.6 - Síndrome de Ehlers-Danlos

Diagnóstico: Síndrome de Ehlers-Danlos

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: PRUCALOPRIDA

Via de administração: VO

Posologia: Prucaloprida 2mg, 1 cp/dia. Uso contínuo.

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: PRUCALOPRIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: lactulose, hidróxido de alumínio, glicerol.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: PRUCALOPRIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: PRUCALOPRIDA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: PRUCALOPRIDA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A prucaloprida é um agonista seletivo do receptor de serotonina, utilizado para tratamento da constipação e age acelerando o esvaziamento gástrico [5].
Uma metanálise avaliou dezesseis ensaios clínicos randomizados sobre o uso de prucaloprida no tratamento da constipação crônica, totalizando 3.943 pacientes. A prucaloprida aumentou com sucesso a frequência de evacuações espontâneas por semana em todas as doses avaliadas ??de 1 mg (diferença média padronizada [DMP], 0,42 [IC 95%, 0,18-0,66]), 2 mg (DMP, 0,34 [IC 95%, 0,11-0,56]) e 4 mg (DMP, 0,33 [IC 95%, 0,22-0,44]). Os riscos de eventos adversos ou efeitos colaterais, como dor de cabeça, cólicas abdominais, flatulência excessiva, tontura, diarreia e erupção cutânea foram maiores no grupo prucaloprida (razão de chances, 1,70 [IC 95%, 1,27 a -2,27]) [6].
Um estudo de metanálise em rede comparou diversos medicamentos disponíveis para o tratamento da constipação crônica. Foram incluídos 33 ensaios clínicos randomizados e controlados, compreendendo 17.214 pacientes. Com base em um desfecho de falha em atingir três ou mais evacuações espontâneas completas (CSBMs) por semana, os estimulantes laxantes de difenilmetano, bisacodil e picossulfato de sódio, na dose de 10 mg uma vez ao dia, foram classificados em primeiro lugar em 4 semanas (RR 0,55, IC de 95% 0,48-0,63), e a prucaloprida 2 mg uma vez ao dia foi classificada em primeiro lugar em 12 semanas (RR 0,82,IC 95% 0,78-0,86). Quase todos os medicamentos estudados foram superiores ao placebo de acordo com os critérios analisados. No entanto, como a duração do tratamento na maioria dos ensaios foi de 4 a 12 semanas, a eficácia relativa a longo prazo desses medicamentos é desconhecida [7].

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
PRUCALOPRIDA	2 MG COM REV13 CT BL AL AL X 28		R$ 220,65	R$ 2.868,45

* 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.
A prucaloprida é produzida pelo laboratório Bagó, com o nome comercial de Resolor®. Em consulta a tabela CMED em julho de 2024 e a partir dos dados da prescrição médica juntada aos autos, foi elaborada a tabela acima.
Não foi encontrada análise de custo-efetividade sobre o uso de prucaloprida.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora da constipação intestinal em até 12 semanas, segurança não avaliada para tratamentos prolongados.

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

Conclusão

Tecnologia: PRUCALOPRIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O parecer desfavorável se justifica pois a prucaloprida não é um tratamento específico para síndrome de Ehler-Danlos. Ademais, mesmo no tratamento de constipação crônica, o medicamento é utilizado com o objetivo de alívio sintomático e por um curto período de tempo. A parte autora não demonstrou ter esgotado as alternativas disponíveis no SUS para o tratamento de constipação, bem como não há evidência de superioridade da tecnologia pleiteada em relação aos tratamentos disponíveis na rede.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Lam C, Amarasinghe G, Zarate-Lopez N, Fikree A, Byrne P, Kiani-Alikhan S, et al. Gastrointestinal symptoms and nutritional issues in patients with hypermobility disorders: assessment, diagnosis and management. Frontline Gastroenterol. 2023;14(1):68–77.
2. Wald, A. Etiology and evaluation of chronic constipation in adults [Internet]. UpToDate; 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-evaluation-of-chronic-constipation-in-adults?search=constipa%C3%A7%C3%A3o&topicRef=2636&source=see_link
3. Sandler RS, Drossman DA. Bowel habits in young adults not seeking health care. Dig Dis Sci. agosto de 1987;32(8):841–5.
4. Wald, A. Management of chronic constipation in adults [Internet]. UpToDate; 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/management-of-chronic-constipation-in-adults?search=constipa%C3%A7%C3%A3o&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
5. Carbone F, Van den Houte K, Clevers E, Andrews CN, Papathanasopoulos A, Holvoet L, et al. Prucalopride in Gastroparesis: A Randomized Placebo-Controlled Crossover Study. Am J Gastroenterol. agosto de 2019;114(8):1265–74.
6. Sajid MS, Hebbar M, Baig MK, Li A, Philipose Z. Use of Prucalopride for Chronic Constipation: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Randomized, Controlled Trials. J Neurogastroenterol Motil. 30 de julho de 2016;22(3):412–22.

7. Luthra P, Camilleri M, Burr NE, Quigley EMM, Black CJ, Ford AC. Efficacy of drugs in chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. novembro de 2019;4(11):831–44.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A paciente possui diagnóstico de Síndrome de Ehlers- Danlos desde 2022, confirmado a partir de sinais clínicos e radiológicos (Evento 1, Atestmed6 e Atestmed7). A paciente apresentava repetidas síncopes, cefaléia persistente, dores articulares, fadiga extrema e náuseas. Em laudo são descritos exames ecográficos e radiológicos que demonstram regurgitação da válvula mitral, espondilose protrusiva e retificação da curvatura fisiológica da coluna cervical, ombros e joelhos com degeneração precoce. Exame dinâmico utilizando a escala Beighton para medida de hipermobilidade articular constatou a hipermobilidade da paciente pontuando 9 (valor máximo), sendo este exame dado como conclusivo para o diagnóstico de Síndrome de Ehler-Danlos. Como comorbidades à síndrome, a paciente apresenta quadro de gastroparesia, constipação crônica e dor crônica, fono e fotofobia. A presente nota versará sobre o uso de prucaloprida para o tratamento da constipação intestinal no contexto da síndrome de Ehler-Danlos.
Pacientes com Ehlers-Danlos e outras síndromes de hipermobilidade frequentemente apresentam sintomas gastrointestinais, com uma prevalência de 30% até 96% de pelo menos um sintoma gastrointestinal [1]. Os mecanismos fisiopatológicos dos sintomas gastrointestinais em síndromes de hipermobilidade não são claros, embora a hipótese de sintomas provocados por tecido conjuntivo intestinal anormal seja atraente, não há evidências que corroboram com esta teoria.
A constipação é a queixa digestiva mais comum na população geral e está associada a custos econômicos substanciais. As causas da constipação crônica são variadas e podem incluir baixo consumo de água e alimentos ricos em fibras, além de sedentarismo. Raramente, a constipação é a primeira manifestação de doença metabólica (diabetes mellitus, hipotireoidismo, hipercalcemia, intoxicação por metais pesados), doença neurológica ou intestinal obstrutiva; mais frequentemente, ocorre como um efeito colateral do uso de alguns medicamentos, como os da classe dos opiáceos [2].
A constipação foi definida como uma frequência de evacuações inferior a três por semana com base em estudos epidemiológicos nos Estados Unidos e no Reino Unido. No entanto, esta definição não é universalmente aplicável. Um fator complicador é que a frequência dos movimentos intestinais é geralmente subestimado. Isso levou alguns pesquisadores a propor que apenas o registro dos hábitos intestinais em diários pode definir adequadamente a constipação [2]. Outro problema é que até 60% dos pacientes em uma pesquisa que relataram estar constipados tinham evacuações diárias [3]. Esses indivíduos queixaram-se mais frequentemente de esforço defecatório ou sensação de defecação incompleta.
O manejo inicial da constipação crônica idiopática inclui educação do paciente, mudanças na dieta, laxantes formadores de massa e/ou uso de laxantes não formadores de massa ou enemas [4].